



Victoria Bell

Introdução dos antibióticos em Portugal: ciência, técnica e sociedade (anos 40 a 60 do século XX). Estudo de caso da penicilina

Tese de doutoramento em Ciências Farmacêuticas, área de especialização em Sociofarmácia, orientada pelo
Professor Doutor João Rui Pita e pela Professora Doutora Ana Leonor Pereira e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem da capa: sample of penicillin mold. In: <http://newsdesk.si.edu/photos/sample-penicillin-mold>.

Victoria Bell

**Introdução dos antibióticos em Portugal: ciência, técnica
e sociedade (anos 40 a 60 do século XX).
Estudo de caso da penicilina**

Tese de doutoramento em Ciências Farmacêuticas, área de especialização em Sociofarmácia, orientada pelo
Professor Doutor João Rui Pita e pela Professora Doutora Ana Leonor Pereira e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tese de doutoramento em Ciências Farmacêuticas, área de especialização em Sociofarmácia, orientada pelo Professor Doutor João Rui Pita e pela Professora Doutora Ana Leonor Pereira apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. A investigação integrou-se no plano de atividades científicas do Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia do Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra – CEIS20 (PEST-OE/HIS/UI0460/2014).

Trabalho financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia, bolsa de doutoramento SFRH/BD/62391/2009.



FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Agradecimentos

No longo percurso associado à elaboração desta tese de doutoramento tivemos o privilégio de poder contar com o apoio de um grupo de pessoas e instituições às quais queremos prestar os nossos sinceros agradecimentos.

No plano institucional queremos agradecer à Fundação de Ciência e Tecnologia por ter viabilizado a concretização deste projeto através de uma bolsa de doutoramento - SFRH/BD/62391/2009. À Faculdade de Farmácia de Universidade de Coimbra e ao Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra – CEIS20, por terem aceitado a inscrição deste projeto e por terem sido a nossa instituição de acolhimento científico.

Ao Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa por ter permitido e facilitado a consulta de documentos originais e à Dr.^a Leonor Brandão e à Sr.^a. Luísa Nobre, funcionárias do referido arquivo, que sempre nos receberam com a máxima simpatia e que tanto nos auxiliaram na nossa investigação.

Ao Arquivo da Universidade de Coimbra e às suas funcionárias que nos acolheram com simpatia, bem como aos funcionários da Biblioteca do Pólo das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra.

Ao nosso orientador o Professor Doutor João Rui Pita, sem o qual este trabalho nunca teria saído da galeria dos sonhos. Desde o primeiro momento que o seu apoio e motivação foram fundamentais para superar momentos de grande dificuldade. A sua orientação sábia e paciente incutiu confiança, exigiu rigor e indicou o caminho para que este trabalho chegasse a bom porto. Palavras não chegam para expressar a nossa gratidão.

À Professora Doutora Ana Leonor Pereira, nossa coorientadora, por nos ter ensinado a ser perseverantes e por nos ter instigado a esmerar o nosso trabalho, os nossos sentidos agradecimentos.

À Nicole e ao Luka, por serem o nosso alicerce.

Resumo

Esta tese de doutoramento tem por objetivo estudar a introdução e receção da penicilina em Portugal nos 40 a 60 do século XX e compreender as repercussões que o antibiótico teve na medicina e na farmácia, tendo como pano de fundo diferentes contextos como o político, socioeconómico e científico. A circulação dos saberes científicos, as instituições envolvidas na importação inicial e os diferentes protagonistas foram objeto da nossa investigação. Propusemo-nos avaliar a aceitação da penicilina por parte da comunidade científica, estudar a divulgação do antibiótico na comunidade médica (clínica) e no sector farmacêutico.

O estudo compreende duas partes. Na primeira parte analisámos as publicações realizadas internacionalmente sobre a penicilina e todas as questões decorrentes da sua descoberta, produção à escala piloto, produção industrial e comercialização.

Na segunda parte abordámos a introdução e a receção dos antibióticos em Portugal, tomando como estudo de caso a penicilina. Foram analisadas dezenas de periódicos científicos e a imprensa generalista para analisar a receção da penicilina na comunidade científica. Noutro capítulo tratamos da receção da penicilina enquanto medicamento em Portugal. Em Maio 1944, a penicilina foi introduzida em Portugal pela Cruz Vermelha Portuguesa (CVP). A partir de Setembro desse ano a instituição acordou com o governo dos Estados Unidos da América a importação regular do medicamento. Portugal tornou-se assim num dos primeiros países do mundo que não havia participado na II Guerra Mundial a obter penicilina para uso civil. Como a produção mundial do antibiótico não era suficiente para satisfazer todas as necessidades, a CVP constituiu uma comissão controladora para analisar os pedidos efetuados e controlar a distribuição da penicilina em Portugal: a Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal (JCDPP). Em 1945, em função do aumento da produção da penicilina a JCDPP foi extinta e o antibiótico foi integrado no circuito comercial de venda de medicamentos. A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF) teve um papel decisivo na sua regulação. A partir de 1947 a penicilina começou a ser importada como matéria-prima. Em 1948 foram lançadas no mercado as primeiras especialidades farmacêuticas com penicilina preparadas em Portugal. A penicilina exerceu uma importante influência na indústria farmacêutica nacional. As necessidades do mercado obrigaram a um aumento da produção o que se refletiu não só na dimensão das empresas como na sua especificidade técnica e na contratação de mão-de-obra especializada.

Noutro capítulo estudamos a introdução da penicilina numa instituição hospitalar: os Hospitais da Universidade de Coimbra. A pesquisa foi conduzida no Arquivo da Universidade de Coimbra e permitiu-nos recolher informações sobre a introdução da penicilina naqueles Hospitais e sobre os primeiros tratamentos efetuados com o medicamento nestes hospitais. Consultámos milhares de processos clínicos e através da sua análise concluímos que a penicilina foi bem aceite e rapidamente incorporada no conjunto de medicamentos habitualmente prescritos nestes hospitais. O antibiótico foi utilizado de acordo com as recomendações existentes. As patologias em que foi empregue encontravam-se, maioritariamente, entre as de indicação absoluta para a administração do medicamento, sendo a percentagem de curas obtidas elevado. Verificámos que a prescrição do medicamento aumentou com o incremento da produção mundial de penicilina e conseqüente facilidade na sua obtenção.

A penicilina foi o primeiro medicamento antibacteriano e esteve na base de novas descobertas e produção de outros antibióticos. Como tal abriu uma nova etapa na terapêutica medicamentosa. As alterações impostas pela necessidade de produção de grandes quantidades de penicilina ocasionaram profundas alterações na indústria farmacêutica, quer a nível de dimensão quer a nível de organização interna. Os resultados obtidos pela terapêutica através da penicilina e posteriormente de outros antibióticos permitiram tratamentos ambulatoriais a doenças onde anteriormente eram necessários períodos de internamento longos. Logo após a descoberta da penicilina e da sua introdução no mercado houve a consciência das resistências aos antibióticos que a antibioterapia desregulada poderia ocasionar.

A introdução de penicilina em Portugal permitiu, além do tratamento de casos clínicos, a realização de importantes trabalhos científicos. Médicos e farmacêuticos portugueses evidenciaram um grande interesse no medicamento. Desenvolveram importantes trabalhos de revisão, inúmeros estudos sobre a sua aplicação terapêutica e trabalhos dedicados a averiguar a qualidade do medicamento. A Escola de Farmácia da Universidade da Coimbra, através dos seus Cursos de Férias, também revelou preocupação em informar os seus alunos e mantê-los atualizados sobre as propriedades e aplicações da penicilina, bem como sobre os métodos de preparação da mesma.

Foi abordada em traços gerais a introdução de outros antibióticos em Portugal. No caso da estreptomicina referimos o papel exercido pela CVP na sua importação e mencionámos o seu impacto no tratamento da tuberculose. Relativamente a outros antibióticos, como a

cloromicetina e a aureomicina, demos ênfase aos trabalhos científicos realizados por investigadores portugueses sobre a sua aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: história dos antibióticos; história da penicilina; indústria farmacêutica; Cruz Vermelha Portuguesa; Hospitais da Universidade de Coimbra; século XX.

Abstract

The intent of this doctoral thesis is to study the reception and insertion of penicillin in Portugal in the 40's up to the 60's of the twentieth century and understand the political, socioeconomic and scientific repercussions that the antibiotic had in medical and pharmaceutical sciences. The circulation of scientific knowledge, the institutions and different protagonists involved in the early stages of importation were evaluated in our research. We proposed to assess the acceptance of penicillin by the scientific community and to study the divulgation of the antibiotic in the medical community and the pharmaceutical sector.

The study comprises two sections. In the first section, we analyzed the international research published regarding penicillin and all issues that arose from its discovery, pilot production, industrial production and commercialization.

In the second section, we broached the reception and insertion of antibiotics in Portugal, featuring penicillin as a case study. In order to ascertain the reception of penicillin by the scientific community numerous journals and newspapers were analyzed. The manner in which penicillin was received as a therapeutic agent was also assessed.

Portugal did not participate in World War II, but was one of the first countries in the world to receive penicillin for civilian use. In 1944, the Portuguese Red Cross began to import penicillin from the United States of America but as the quantities available were scarce, a controlling committee was appointed by the humanitarian institution to oversee its distribution: the Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal. In 1945, as world production increased, penicillin began to be distributed through regular channels, the official department responsible for controlling pharmaceutical and chemical products in Portugal, Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (Regulatory Committee for Chemical and Pharmaceutical Products), exerted an important role in its regulation. Following 1947, penicillin was imported as a raw material and in 1948, the first medicaments containing penicillin, prepared in Portugal, were released into the commercial circuit. Penicillin exerted an important influence in the national pharmaceutical industry, contributing to its development.

Penicillin was the first antibiotic and the starting point for research and development of other antibacterial products. It initiated a new phase in antibacterial therapy that resulted in profound changes in the assessment of infectious diseases and the way they were treated.

In our research, we also examined the reception of penicillin in one of the main Portuguese central hospitals: Coimbra University Hospitals. Admission registers of patients admitted to Coimbra University Hospitals, in existence in Coimbra University Archive, were consulted and analyzed. These files enabled us to collect information on the introduction of penicillin and on the first cases treated with the antibiotic at these hospitals. We were able to ascertain how penicillin was received, the frequency with which it was prescribed, the most common diseases in which the antibiotic was utilized, the dosage administered, the length of the treatment and the physicians responsible for prescribing the antibiotic.

In addition to the successful treatment of patients accomplished with the use of penicillin imported by the Portuguese Red Cross important research was developed and published by Portuguese scientists. Penicillin was also object of study at Coimbra University School of Pharmacy. Even before penicillin was available in Portugal scientific aspects concerning the antibiotic were lectured at this School of Pharmacy. In the lessons presented regarding penicillin, the students were acquainted with theoretical and practical aspects of the antibiotic. The manner in which the subject was approached reveals that the value of penicillin and the impact of the antibiotic in therapy were conveyed to the students enabling them to apprehend the importance of one of the latest therapeutic novelties.

The introduction of other antibiotics in Portugal was also broached. Concerning streptomycin reference was made to the role exerted by the PRC in its importation and the impact of the antibiotic in the treatment of tuberculosis. Concerning other antibiotics, such as aureomycin and chloromycetin, scientific research developed by Portuguese researchers was emphasized.

Key words: history of antibiotics; history of penicillin; pharmaceutical industry; Portuguese Red Cross; Coimbra University Hospitals; Twentieth century.

Abreviaturas

ANT – Assistência Nacional aos Tuberculosos

AUC – Arquivo da Universidade de Coimbra

BBC – British Broadcasting Corporation

BCG – Bacillus Calmette-Guérin

CMR – Committee on Medical Research

CRPQF – Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos

CVA – Cruz Vermelha Americana

CVB – Cruz Vermelha Brasileira

CVP – Cruz Vermelha Portuguesa

EFTA – European Free Trade Association

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Agency

FRS – Fellow Royal Society

FRCS – Fellowship of the Royal College of Surgeons

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

IM – Intramuscular

IPO – Instituto Português de Oncologia

JCDPP – Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal

MNSU – Mobile Neurosurgical Unit

NG&SF – Nederlandsche Gist-en Spiritusfabriek

OMS – Organização Mundial da Saúde

OSRD – Office of Scientific Research and Development

SARL – Sociedade Anónima de Responsabilidade Limitada

UNRRA – United Nations Relief and Rehabilitation Agency

Índice Geral

| | |
|--|-----|
| Introdução | 1 |
| | |
| I. Penicilina e outros antibióticos: panorama internacional | 11 |
| 1. A descoberta de penicilina em 1928 e suas consequências científicas e sanitárias | 13 |
| 1.1. A investigação pioneira de Alexandre Fleming | 13 |
| 1.2. O papel decisivo de Howard Florey e Ernst Chain na transformação da penicilina em medicamento | 29 |
| 1.3. A II Guerra Mundial e o desenvolvimento de medicamentos à base de penicilina - a utilização em massa nas tropas aliadas | 40 |
| 1.4. A industrialização da penicilina no pós-guerra | 58 |
| 2. A descoberta de outros antibióticos: investigação, desenvolvimento e produção | 65 |
| | |
| II. Os antibióticos em Portugal: anos 40 a 60 do século XX | 73 |
| 1. A penicilina em Portugal | 75 |
| 1.1. A receção da penicilina em Portugal | 75 |
| 1.2. Divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro | 80 |
| 1.3. A importação da penicilina através da Cruz Vermelha Portuguesa (1944-1945) | 102 |
| 1.4. As primeiras aplicações clínicas. Resultados e testemunhos | 150 |
| 1.4.1. Cruz Vermelha Portuguesa | 150 |
| 1.4.2. Hospitais da Universidade de Coimbra | 154 |
| 1.5. As investigações científicas realizadas em Portugal | 172 |
| 1.6. As primeiras importações através da indústria | 210 |
| 1.7. A indústria farmacêutica portuguesa e a produção de medicamentos com penicilina | 214 |
| 1.8. Política de saúde em Portugal e a penicilina: algumas considerações | 242 |
| 2. A estreptomicina em Portugal | 251 |

| | |
|--|------------|
| 2.1. No seguimento da penicilina a receção da estreptomicina em Portugal – Traços gerais..... | 251 |
| 2.2. Divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro..... | 259 |
| 2.3. As primeiras investigações científicas e aplicações clínicas realizadas em Portugal | 261 |
| 2.4. O significado social da estreptomicina no tratamento da tuberculose..... | 270 |
| 2.5. A indústria farmacêutica portuguesa e a produção de medicamentos com estreptomicina..... | 273 |
| 2.6. Política sanitária em Portugal e estreptomicina: algumas considerações..... | 275 |
| 3. Outros antibióticos em Portugal | 279 |
| 3.1. A receção de outros antibióticos em Portugal | 279 |
| 3.2. Divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro..... | 281 |
| 3.3. Investigações científicas e resultados clínicos..... | 292 |
| 3.4. A indústria farmacêutica portuguesa e a produção de medicamentos com antibióticos | 308 |
| Conclusões | 311 |
| Cronologia | 319 |
| Bibliografia | 325 |
| Arquivos e bibliotecas consultados | 327 |
| Fontes e bibliografia..... | 327 |
| 1. Fontes manuscritas, policopiadas e imagens | 327 |
| 1.1. Arquivo da Universidade de Coimbra | 327 |
| a) Hospitais da Universidade de Coimbra..... | 327 |
| Papeletas de doentes internados nos Hospitais da Universidade de Coimbra – Caixas | 327 |
| b) Processos de Professores..... | 328 |
| 1.2. Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa (Lisboa)..... | 328 |
| a) Cruz Vermelha Portuguesa - Livros de Correspondência Expedida..... | 328 |
| b) Livros de Correspondência Recebida pela Cruz Vermelha Portuguesa | 328 |

| | |
|---|-----|
| c) Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal | 329 |
| d) Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa | 329 |
| e) Livro de Condecorações da Cruz Vermelha Portuguesa | 330 |
| 1.3. Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos | 330 |
| 2. Fontes Impressas | 330 |
| 2.1. Portuguesas | 330 |
| a) Revistas Científicas | 330 |
| b) Periódicos | 332 |
| c) Documentos Oficiais e Legislação | 333 |
| 2.2 Estrangeiras | 335 |
| a) Revistas Científicas | 335 |
| 2.3. Fontes: livros, artigos e outras publicações | 336 |
| 3. Bibliografia..... | 368 |

Índice de Figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1 - Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal..... | 112 |
| Figura 2 - Questionário-requerimento de penicilina (frente) | 116 |
| Figura 3 - Questionário-requerimento de penicilina (verso) | 117 |
| Figura 4 - Impresso para registo do resultado do tratamento com penicilina (frente) | 134 |
| Figura 5 - Impresso para registo do resultado do tratamento com penicilina (verso) . | 134 |
| Figura 6 - Esquema sobre o modo como era efetuado o fornecimento e a distribuição de penicilina pela Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal | 135 |
| Figura 7 - Gráfico das especialidades farmacêuticas contendo penicilina descritas no <i>Symposium Terapêutico</i> de 1956 distribuídas de acordo com a forma farmacêutica ... | 233 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|-----|
| Tabela 1 - Distribuição dos doentes em função do género..... | 158 |
| Tabela 2 - Distribuição dos doentes de acordo com a data de alta (nº total de doentes, nº de doentes tratados com penicilina e/ou sulfamidas e nº de doentes tratados com penicilina)... | 160 |
| Tabela 3 - Distribuição dos doentes de acordo com o médico prescriptor..... | 163 |
| Tabela 4 - Distribuição dos doentes de acordo com a localidade de residência..... | 164 |
| Tabela 5 - Distribuição dos doentes de acordo com o resultado do tratamento | 165 |
| Tabela 6 - Distribuição dos doentes de acordo com a idade..... | 166 |
| Tabela 7 - Distribuição dos doentes em função do diagnóstico | 168 |
| Tabela 8 - Número de amostras de penicilina e número total de amostras analisadas pelo laboratório de controlo analítico da CRPQF entre 1948 e 1954..... | 219 |
| Tabela 9 - Número de embalagens seladas de medicamentos especializados de produção nacional, de importação de 1940 a 1954 e número de embalagens seladas de antibióticos de produção nacional para 1953 a 1954 | 220 |
| Tabela 10 - Valor do preço de venda ao público dos medicamentos especializados de produção nacional, de importação e dos antibióticos de produção nacional de 1940 a 1954 e valor do preço de venda ao público dos antibióticos de produção nacional de 1953 e 1954 | 222 |
| Tabela 11 - Valores do fornecimento de especialidades farmacêuticas ao ultramar | 224 |
| Tabela 12 - Descrição das formas farmacêuticas contendo penicilina existentes no <i>Simposium Terapêutico</i> de 1956..... | 232 |
| Tabela 13 - Número total de especialidades farmacêuticas existentes no <i>Simposium Terapêutico</i> de 1956 e número de especialidades farmacêuticas com penicilina | 233 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 14 - Descrição das formas farmacêuticas contendo penicilina existentes no <i>Simposium Terapêutico</i> de 1957..... | 235 |
| Tabela 15 - Número total de especialidades farmacêuticas descritas no <i>Simposium Terapêutico</i> de 1957 e o número de especialidades contendo penicilina..... | 235 |
| Tabela 16 - Evolução do número de especialidades farmacêuticas inscritas no <i>Simposium Terapêutico</i> e número de formas farmacêuticas com penicilina..... | 236 |
| Tabela 17 - Mortalidade geral em Portugal continental e Ilhas de 1940 a 1950..... | 244 |
| Tabela 18 - Taxas de mortalidade geral (por 1000 habitantes) de alguns países europeus para 1950 e 1951..... | 245 |
| Tabela 19 - Taxas de mortalidade (por 100 000 habitantes) de algumas doenças infetocontagiosas em Portugal de 1940 e 1952..... | 246 |

Introdução

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming, em 1928, é uma das novidades científicas mais marcantes da história da ciência, da medicina e da farmácia do séc. XX e abriu caminho à descoberta de novos antibióticos; estimulou a investigação científica; suscitou estudos clínicos sistemáticos; desencadeou novos investimentos técnicos e tecnológicos com vista à produção industrial de antibióticos; proporcionou a cura de patologias infecciosas para as quais não havia qualquer terapêutica medicamentosa eficaz, refletindo-se na estatística demográfica com a diminuição dos óbitos.

É na segunda metade do século XIX, com os trabalhos de Louis Pasteur (1822–1895) e Robert Koch (1843–1910) e das suas *escolas* de microbiologistas que começaram a ser identificados os agentes microbianos responsáveis por variadas doenças infecciosas, sobretudo de natureza bacteriológica. Iniciou-se, também, nessa época a procura de meios para os combater ou prevenir de modo objetivo, embora se deva assinalar que o combate às doenças *contagiosas* e aos *contágios* constituía uma preocupação muito antiga. Um dos primeiros passos significativos para combater os agentes invasores microbianos foi a descoberta em 1932, por Gerhard Domagk (1895–1964) da primeira substância com propriedades antimicrobianas e com aplicabilidade terapêutica, o prontossil¹. Este medicamento, considerado o primeiro de uma nova classe de fármacos antibacterianos, as sulfamidas, contribuiu para alterar profundamente o modo de encarar a utilização de fármacos no tratamento de infeções². Em 1928 Alexander Fleming descobriu a penicilina, mais tarde transformada em medicamento. A descoberta das sulfamidas, por isso, foi decisiva para a aceitação da penicilina como medicamento nos anos 40 do século XX. Estas descobertas surgem num período de imensas descobertas científicas no plano farmacológico e de abertura dos grupos fármaco-terapêuticos tal como hoje os conhecemos. Entre muitos exemplos refira-se, em 1918, os estudos pioneiros sobre a heparina de largo interesse na terapêutica cardiovascular; em 1921 foi descoberta a insulina; no final dos anos 30 o ácido undecelénico abriu as portas à moderna terapêutica antimicótica; as sulfonas,

¹ Sobre a história geral da farmácia e a relevância na penicilina na história da farmácia e do medicamento veja-se: João Rui Pita, *História da farmácia*, (Coimbra: Minerva Coimbra, 2007) (sobretudo o capítulo sobre o período contemporâneo). Do mesmo autor ver: “Épocas de farmácia em Portugal e na Europa: sinopse histórica”, *Revista CEPIHS*. 3 (2013): 245–267. Veja-se igualmente: João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, “A Europa científica e a farmácia portuguesa na época contemporânea”, *Estudos do Século XX*. 2 (2002): 231–265.

² Milton Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, (Oxford, 1990).

no início dos anos 40, entraram na terapêutica anti-leprótica. A terapêutica neuropsiquiátrica surge nos anos 50 com a descoberta clorpromazina¹.

O presente trabalho tem por objetivo estudar a introdução e receção da penicilina em Portugal nos 40 do Séc. XX e compreender as repercussões que o antibiótico teve na medicina e na farmácia, tendo como pano de fundo diferentes contextos como o político, socioeconómico, científico. A circulação dos saberes científicos, as instituições envolvidas e os diferentes protagonistas foram objeto da nossa investigação. Assim, propusemo-nos avaliar a aceitação da penicilina por parte da comunidade científica e estudar a divulgação do antibiótico na comunidade médica (clínica) portuguesa. Estudámos a investigação científica químico-farmacêutica e a investigação científica clínica realizada em Portugal, focando os primeiros trabalhos científicos realizados sobre a penicilina. Analisámos detalhadamente o início da importação da penicilina e a forma como foi organizada a cedência e distribuição do fármaco indicando os principais intervenientes no processo, isto é o circuito inicial da penicilina no nosso país. Avaliámos a primeira produção industrial da penicilina apontando diversas questões relevantes com ela correlacionadas. A relação entre a política sanitária do Estado e o antibiótico no combate a algumas doenças infecciosas, como a sífilis e a gonorreia, também foi abordada, embora de um modo sumário, pois entendemos que por si só este assunto é merecedor de estudo mais aprofundado.

Inicialmente propusemos estudar não só a penicilina como também os principais antibióticos que lhe sucederam. No entanto face ao número de fontes originais inéditas encontradas e à riqueza dos seus conteúdos foi necessário restringir o tema da investigação e limitar a cronologia para que se realizasse uma investigação com maior profundidade.

O estudo proposto é um trabalho de história da ciência que versa uma matéria comum às ciências médica, farmacêutica, química e biológica. É, por outro lado, um objeto que nos permite articular a história da atividade científica com a história da indústria científica que é, por natureza, uma indústria multidisciplinar. Trata-se, também, pelo que referimos, de um tema de importância sociofarmacêutica.

¹ Sobre a história geral da farmácia e dos medicamentos veja-se: Juan Esteva de Sagra, *Historia de la farmacia: los medicamentos, la riqueza y el bienestar*, (Barcelona: Masson, 2005). Veja-se, também: François Chast, *História Contemporânea dos Medicamentos*, (Lisboa: Instituto Piaget, 1999). Vejam-se também os estudos de David L. Cowen e William H. Helfand — *Pharmacy. An Illustrated History*, (New York: Henry N. Abrams Inc. Publishes, 1990); Diego Gracia Guillén et al., *Historia del medicamento*, (Barcelona: Ediciones Doyma, 1984).

De acordo com o plano de trabalho proposto a investigação foi conduzida no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa em Lisboa, no Arquivo da Universidade de Coimbra, na Biblioteca Geral da Universidade de Coimbra, na Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra, na Biblioteca Nacional de Portugal em Lisboa, na Biblioteca Municipal de Coimbra, na Biblioteca Municipal da Figueira da Foz, na Biblioteca do Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra – CEIS20, no Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos em Coimbra e no Centro de Documentação Bissaya Barreto em Coimbra. Foram também contactadas outras instituições com a finalidade de recolher dados sobre a introdução da penicilina em Portugal, contactámos as Embaixadas dos EUA e do Brasil para averiguar se dispunham de alguma documentação sobre a chegada da penicilina a Portugal e também solicitámos autorização para consultar os arquivos do Hospital Distrital da Figueira da Foz, da Santa Casa da Misericórdia da Figueira da Foz e de Montemor-o-Velho, do Instituto Português de Oncologia e da Cipan - Companhia Industrial Produtora de Antibióticos, SA.

Na Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra foram consultadas revistas estrangeiras e nacionais que permitiram recolher dados sobre o início da era dos antibióticos. A investigação nas revistas estrangeiras possibilitou a localização e análise de trabalhos pioneiros sobre a descoberta da penicilina e da atividade de transformação da mesma em medicamento, sendo realizados estudos sobre os textos originais de Alexander Fleming, Howard Florey e Ernst Chain e sobre a influência da II Guerra Mundial no desenvolvimento de medicamentos à base de penicilina.

Tendo em vista avaliar a receção dos antibióticos em Portugal, em particular a penicilina, foram consultadas e analisadas fontes impressas portuguesas entre 1943 e 1955 tendo sido realizada investigação nas publicações que considerámos de maior interesse e impacto da época.

Além do levantamento destas fontes impressas também foi realizada uma investigação detalhada no arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, em Lisboa, sobre a receção da penicilina em Portugal. O levantamento das fontes inéditas neste arquivo decorreu em Junho de 2010, Abril, Maio e Junho de 2011 e Junho de 2012, tendo sido consultados livros de correspondência e livros de Atas, bem como processos individuais de requisição de penicilina e processos de requisições. Durante esta investigação foram consultados 1100 documentos e 7567 registos de correspondência recebida que depois de feito o levantamento foram analisados e interpretados.

A investigação realizada neste arquivo permitiu-nos recolher informações sobre as primeiras doses de penicilina rececionadas em Portugal e sobre os procedimentos desenvolvidos por esta instituição na distribuição do medicamento no nosso país. Durante esta investigação foram consultados e analisados documentos originais inéditos e, pelo que sabemos, até agora não estudados, que permitiram avaliar as iniciativas desenvolvidas pela Cruz Vermelha Portuguesa para a obtenção de penicilina para Portugal, contactos efetuados com governos estrangeiros, com a transportadora aérea Pan American Airways e com a Emissora Nacional. Os documentos consultados também permitiram recolher informações sobre diligências efetuadas pela instituição junto das entidades governamentais nacionais de modo a harmonizar o processo de receção e distribuição do medicamento e sobre a constituição de uma comissão controladora para a distribuição da penicilina em Portugal, tendo sido feito um estudo exaustivo sobre a atividade desta comissão. Através do arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa em Lisboa conseguimos identificar os primeiros tratamentos com penicilina efetuados em Portugal, apurando o modo como foi feito o tratamento e qual o resultado obtido, assim como caracterizar os intervenientes, doentes e clínicos. Também foi possível conhecer o preço de venda ao público de cada ampola de penicilina e as medidas tomadas pela instituição de modo a permitir o acesso ao medicamento por indivíduos sem possibilidades económicas.

A investigação conduzida no Arquivo da Universidade de Coimbra permitiu-nos recolher informações sobre a introdução da penicilina nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) e os primeiros tratamentos efetuados com o medicamento nestes hospitais. No Arquivo da Universidade de Coimbra consultámos papeletas de doentes internados nos Hospitais da Universidade desde Setembro de 1944 a Agosto de 1946. Foi escolhida esta cronologia por compreender o período de aproximadamente doze meses (entre Setembro de 1944 e Junho de 1945) em que a distribuição da penicilina se encontrava sobre o controlo da Cruz Vermelha Portuguesa e um período idêntico em que a importação do medicamento era efetuada através da indústria farmacêutica nacional. Nesta investigação propusemo-nos conhecer a receção da penicilina num hospital central, saber a frequência com que era prescrita, as patologias mais comuns em que era empregue, as doses administradas, a posologia e o tempo de tratamento assim como os clínicos responsáveis pela sua prescrição. Foram consultadas 20 896 papeletas, das quais 18 227 eram referentes a doentes a quem não fora administrada penicilina e/ou sulfamidas, 2669 eram de doentes tratados com estes medicamentos e destes 670 referiam-se a doentes aos quais foi prescrita penicilina.

Fizemos também um cruzamento dos dados recolhidos no arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa com os dados das papeletas existentes no Arquivo da Universidade de Coimbra. Dos 40 doentes tratados com penicilina nos Hospitais da Universidade de Coimbra, até Julho de 1945, 29 têm correspondência exata na Cruz Vermelha Portuguesa.

Durante o período de investigação também realizámos pesquisa em obras relevantes para o trabalho em curso; atas de congressos, relatórios, farmacopeias, etc., bem como em alguma imprensa generalista. A nossa tese compreende duas partes. Na primeira parte são abordados os temas da descoberta, desenvolvimento e alterações introduzidas pela penicilina na medicina, sociedade e indústria farmacêutica no contexto internacional. Também abordamos a descoberta de outros antibióticos que se seguiram à descoberta da penicilina, como a estreptomicina, cloromicetina e aureomicina. Na segunda parte da nossa tese fazemos um estudo detalhado da receção da penicilina em Portugal. Analisamos a divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro na imprensa portuguesa especializada, a importação da penicilina pela Cruz Vermelha Portuguesa, tendo sido determinado o modo como foi organizada a distribuição do antibiótico pela instituição humanitária, assim como o resultado das primeiras aplicações clínicas de penicilina em Portugal, apresentando como estudo de caso os tratamentos efetuados nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Nesta parte abordamos também as primeiras investigações científicas realizadas em Portugal com penicilina, a importação do antibiótico pela indústria farmacêutica nacional, a produção nacional de medicamentos contendo penicilina e a produção do antibiótico no nosso país.

Pretendíamos fazer um estudo detalhado sobre a receção da estreptomicina e dos restantes antibióticos em Portugal. No entanto, a quantidade de fontes originais inéditas encontradas sobre a penicilina limitou o âmbito do nosso trabalho assim como a cronologia analisada. Pensamos que o estudo da receção da estreptomicina e dos restantes antibióticos em Portugal é meritório de um trabalho de investigação detalhado que permitirá contribuir com novas informações para a história destes medicamentos.

Da investigação realizada resultaram apresentações científicas e algumas publicações apresentadas em reuniões e revistas nacionais e internacionais.

A história dos medicamentos é um capítulo de enorme importância na história da ciência, na história da medicina e da farmácia. A história dos antibióticos, de modo particular, constitui um objeto historiográfico bastante trabalhado no estrangeiro justamente pela importância que tem não só do ponto de vista científico e tecnológico mas, igualmente, do ponto

de vista político e socioeconómico. O indiscutível interesse dos antibióticos no contexto geral da ciência e dos medicamentos pode ser visto através da relevância que lhes é dada em trabalhos como, por exemplo, David Greenwood, “Antimicrobial Drugs: Chronicle of a twentieth century medical triumph”¹ ou nas preferências de Jon Queijo no seu livro “Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world”².

A abordagem dos antibióticos num contexto científico mais alargado pode ser vista, por exemplo, em J. Waller “Fabulous science: fact and fiction in the history of scientific discovery”³ e na obra clássica de François Chast, com diversas edições, “Histoire contemporaine des médicaments” (1ª ed. 1995)⁴.

No contexto da indústria farmacêutica e das alterações introduzidas pela descoberta e desenvolvimento das tecnologias associadas à produção de antibióticos referimos o livro de Fran Hawthorne “The Merck druggernaut: The inside story of a pharmaceutical giant”⁵, de James Charles Collins “Good to great: Why some companies make the leap... and others don't”⁶, de Daniel Lednicer “New drug discovery and development”⁷, assim como a obra de David M. Shlaes “Antibiotics: The Perfect Storm”⁸. Sobre esta temática refiram-se ainda os artigos de Robert Bud, “Innovators, deep fermentation and antibiotics: promoting applied science before and after the Second World War”⁹, de Mauro Capocci, ““A Chain is gonna come”. Building a penicillin production plant in post-war Italy”¹⁰, de Maria Jesús Santesmases “Screening antibiotics: industrial research by CEPA and Merck in the 1950s”¹¹ e de Dominique L. Monnet, “Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry”¹².

¹ David Greenwood, *Antimicrobial Drugs: Chronicle of a twentieth century medical triumph*, (OUP Oxford, 2008).

² Jon Queijo, *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, (New Jersey: Pearson Education, Inc., 2010).

³ J Waller, *Fabulous science: fact and fiction in the history of scientific discovery*, (Oxford: Oxford University Press, 2004).

⁴ François Chast, *Histoire contemporaine des médicaments*, (Paris: La Découverte, 1995).

⁵ Fran Hawthorne, *The Merck druggernaut: The inside story of a pharmaceutical giant*, (New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2004).

⁶ James Charles Collins, *Good to great: Why some companies make the leap... and others don't*, 1st Editio. (New York: HarperCollins Publishers Inc, 2001).

⁷ Daniel Lednicer, *New drug discovery and development*, (New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2007).

⁸ David M. Shlaes, *Antibiotics: The Perfect Storm*, (Spinger, 2010).

⁹ Robert Bud, “Innovators, deep fermentation and antibiotics: promoting applied science before and after the Second World War,” *Dynamis* 31.2 (2011): 323–41.

¹⁰ Mauro Capocci, ““A Chain is gonna come”. Building a penicillin production plant in post-war Italy,” *Dynamis* 31.2 (2011): 343–62.

¹¹ María Jesús Santesmases, “Screening antibiotics: industrial research by CEPA and Merck in the 1950s,” *Dynamis* 31.2 (2011): 407–27.

¹² Dominique L Monnet, “Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry,” *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 17 (2005): 133–145.

Especificamente sobre antibióticos, no estrangeiro podem apontar-se alguns estudos já considerados clássicos como: John Parascandola (ed.), “The history of antibiotics. A symposium”¹ e Milton Wainwright, “Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics”². Mais recentemente, e especificamente sobre a penicilina, assinalem-se as obras de Robert Bud, “Penicillin Triumph and Tragedy”³; Kevin Brown, “Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution”⁴ e Eric Lax, “The Mold in Dr. Florey’s Coat: the story of the penicillin miracle”⁵. Refiram-se, ainda, os artigos de John Parascandola, “John Mahoney and the introduction of penicillin to treat syphilis”⁶; de Milton Wainwright, “How two antimicrobials altered the history of the modern world”⁷, “A Day with Fleming’s Famous Petri Dish and the Case of the Missing Page”⁸, “Fleming’s unfinished”⁹; de Andrew M Francis, “The wages of sin: how the discovery of penicillin reshaped modern sexuality”¹⁰; de Charles M Grossman, “The First Use of Penicillin in the United States”¹¹, de J. González e A. Orero, “Historia La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una flecha histórica”¹², de António González Bueno, Raúl Rodríguez Nozal e Carlos José Pérez Teijón, “La penicilina en Espanã: difusión, propiedad industrial y negocio, en clave autárquica (1944-1959)”¹³, de Stacie L. Derderian, “Alexander Fleming’s miraculous discovery of penicillin”¹⁴, de Walter D. Ledermann, “La historia de la penicilina y de su fabricación en Chile”¹⁵, de P. H. Schurr, “The

¹ John Parascandola, ed., *The history of antibiotics: A simposium*, (Madison, Wisconsin: American Institute of the History of Pharmact, 1980).

² Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, *op. cit.*

³ Robert Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, (Oxford: Oxford University Press, 2007).

⁴ Kevin Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, (Gloucestershire: The History Press, 2013).

⁵ Eric Lax, *The Mold in Dr. Florey’s Coat. The story of the penicillin miracle*, (New York: Owl Books, 2005).

⁶ John Parascandola, “John Mahoney and the Introduction of Penicillin to Treat Syphilis,” *Pharmacy in History* 43.1 (2001): 3–13.

⁷ Milton Wainwright, “How two antimicrobials altered the history of the modern world,” *Microbiology Today* February (2007): 16–18.

⁸ Milton Wainwright, “A Day with Fleming’s Famous Petri Dish and the Case of the Missing Page,” *Microbiologist* Septiembre (2006): 28–30.

⁹ Milton Wainwright, “Fleming’s Unfinished,” *Perspectives in Biology and Medicine* 45.4 (2002): 529–538.

¹⁰ Andrew M Francis, “The wages of sin: how the discovery of penicillin reshaped modern sexuality,” *Archives of sexual behavior* 42.1 (2013): 5–13.

¹¹ Charles M Grossman, “The First Use of Penicillin in the United States,” *Annals of Internal Medicine* 149 (2008): 135–136.

¹² J. González e A. Orero, “Historia La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una flecha histórica,” *Revista Espanhola Quimioterapia* 20.4 (2007): 446–450.

¹³ António González Bueno, Raúl Rodríguez Nozal e Carlos José Pérez Teijón, “La penicilina en Espanã: difusión, propiedad industrial y negocio, en clave autárquica (1944-1959),” *Estudos do Século XX* 12 (2012): 271–287.

¹⁴ Stacie L Derderian, “Alexander Fleming’s miraculous discovery of penicillin,” *Rivier Academic Journal* 3.2 (2007): 1–5.

¹⁵ Walter D. Ledermann, “La historia de la penicilina y de su fabricación en Chile,” *Revista Chilena de Infectología* 23.2 (2006): 172–176.

evolution of field neurosurgery in the British Army”¹, de J. N. Morris, “Recalling the miracle that was penicillin: two memorable patients”², de Gilbert Shama, “Pilzkrieg : the German wartime quest for penicillin G The shadow of Germany”³, de Ruth Richardson, “Heatley's vessel”⁴, e de Richard Sykes, “Penicillin: from discovery to product”⁵.

Para o caso português são de sublinhar os estudos de investigação especificamente sobre as representações e imagens de Alexandre Fleming em Portugal e a receção da penicilina em Portugal na segunda metade dos anos 40. Estes estudos têm sido realizados no Centro de Estudos Interdisciplinares do Séc. XX da Universidade de Coimbra-CEIS20. Como resultado do investimento científico referido assinalam-se a publicação dos artigos de João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, “Alexandre Fleming na imprensa portuguesa”⁶; “Alexander Fleming (1881-1955). Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)”⁷; “Fleming e a penicilina. O trabalho pioneiro de cientistas farmacêuticos na sua divulgação em Portugal”⁸; “Fleming: história da medicina e saber comum”⁹; “Doenças venéreas: do século XVIII ao século XX. Medicamentos de Ribeiro Sanches a Fleming”¹⁰. De João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, e colaboração com Paulo Granja, são de assinalar o artigo “A introdução da penicilina em Portugal”¹¹ e de Victoria Bell, João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, “A importância do Brasil no fornecimento das primeiras doses de penicilina para Portugal (1944)”¹² e de Victoria Bell,

¹ P. H. Schurr, “The evolution of field neurosurgery in the British Army,” *Journal of the Royal Society of Medicine* 98.9 (2005): 423–427.

² J N Morris, “Recalling the miracle that was penicillin: two memorable patients,” *Journal of the Royal Society of Medicine* 97.4 (2004): 189–90.

³ Gilbert Shama, “Pilzkrieg : the German wartime quest for penicillin,” *Microbiology Today* 30 Agosto (2003): 120–123.

⁴ Ruth Richardson, “Heatley’s vessel,” *The Lancet* 357. Abril (2001): 1298.

⁵ Richard Sykes, “Penicillin: from discovery to product,” *Bulletin of the World Health Organization* 79.8 (2001): 778–779.

⁶ Ana Leonor Pereira e João Rui Pita, “Alexandre Fleming na imprensa portuguesa,” in *II Congresso Luso-brasileiro de Estudos Jornalísticos/IV Congresso Luso-galego de Estudos Jornalísticos*, (Porto, 2005).

⁷ Ana Leonor Pereira e João Rui Pita, “Alexander Fleming (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945),” *Revista da Faculdade de Letras* 6 (2005): 129–151.

⁸ Ana Leonor Pereira e João Rui Pita. “Fleming e a penicilina. O trabalho pioneiro de cientistas farmacêuticos na sua divulgação em Portugal (I).” *Mundo Farmacêutico* 3.19 (2005): 64–66; “Fleming e a penicilina. O trabalho pioneiro de cientistas farmacêuticos na sua divulgação em Portugal (II).” *Mundo Farmacêutico* 4.20 (2006): 64–66.

⁹ João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, “Fleming: história da medicina e saber comum,” *Cadernos da Cultura - Medicina na beira interior da pré-história ao século XXI* 20 (2006): 97–100.

¹⁰ João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, “Doenças venéreas: do século XVIII ao século XX. Medicamentos de Ribeiro Sanches a Fleming,” in *XVI Colóquio de História Militar - O Serviço de Saúde Militar na Comemoração do IV Centenário dos Irmãos Hospitais de São João de Deus em Portugal*, vol. 1, (Lisboa: Comissão Portuguesa de História Militar, 2007): 359–380.

¹¹ João Rui Pita, Ana Leonor Pereira, e Paulo Granja, “A introdução da penicilina em Portugal,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 51 (2001): 193–198.

¹² Victoria Bell, João Rui Pita, e Ana Leonor Pereira, “A importância do Brasil no fornecimento das primeiras doses de penicilina para Portugal (1944),” in *Congresso Luso-Brasileiro de História das Ciências*, ed. Carlos Fiolhais, Carlota Simões, and Décio Martins, (Coimbra, 2011): 878–891.

“A anestesia e os antibióticos como fatores dinamizadores da psicocirurgia”¹. A importância dos antibióticos num contexto mais alargado pode ser vista em João Rui Pita, “História da Farmácia”² e João Rui Pita, “Sanitary normalization in Portugal: pharmacies, pharmacopoeias, medicines and pharmaceutical practices (19th-20th Centuries)”³.

Este projeto de trabalho conducente à tese de doutoramento: “Introdução dos antibióticos em Portugal: ciência, técnica e sociedade (anos 40 a 60 do século XX). Estudo de caso da penicilina”, encontra-se inscrito na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, teve início em 1 de Outubro de 2009 e foi financiado pela Fundação de Ciência e Tecnologia, referência da bolsa de doutoramento: SFRH/BD/62391/2009. Foram orientadores do projeto e Prof. Doutor João Rui Pita e a Prof^a Doutora Ana Leonor Pereira. A instituição científica de acolhimento foi o Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra – CEIS20 – estando afeta ao Grupo de Investigação de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia.

¹ Victoria Bell, “A anestesia e os antibióticos como fatores dinamizadores da psicocirurgia,” in *III Jornadas de História da Psiquiatria e Saúde Mental*, (Coimbra, 2012): 109–113.

² João Rui Pita, *História da Farmácia*, 3^a Edição. (Coimbra: Edições Minerva, 2007).

³ João Rui Pita, “Sanitary normalization in Portugal: pharmacies, pharmacopoeias, medicines and pharmaceutical practices (19th -20th Centuries),” in *European Health and Social Welfare Policies*, ed. L. Abreu, (Phoenix: European Thematic Network on Health and Social Welfare Policies/Brno University of Technology-Vutium Press, 2004): 434–453.

I. Penicilina e outros antibióticos: panorama internacional

1. A descoberta de penicilina em 1928 e suas consequências científicas e sanitárias

1.1. A investigação pioneira de Alexandre Fleming

A história da farmácia e a história da medicina contemporânea apresentam marcos fundamentais que alteraram profundamente as ciências da saúde contemporâneas, a prática das profissões sanitárias e tiveram repercussões sociais e econômicas bem vinculadas. A descoberta da penicilina, em 1928 por Alexander Fleming, constituiu sem dúvida um destes acontecimentos¹.

Apesar de toda a importância que a penicilina viria a exercer na medicina o seu valor não foi imediatamente reconhecido²; após várias tentativas falhadas de purificação a penicilina como agente terapêutico acabou por cair no esquecimento³ até que em 1939 Howard Florey e a sua equipa da Universidade de Oxford estudaram o fármaco e em 1940 comprovaram o seu potencial valor⁴.

Após a introdução da penicilina no arsenal terapêutico foram sentidas grandes alterações em muitos aspetos da vida quotidiana, notou-se um decréscimo mundial das taxas de mortalidade infantil⁵, a incidência de doenças passíveis de tratamento com antibióticos diminuiu em 40%, os hospitais deixaram de ser somente locais onde eram realizadas cirurgias e em que estadia era prolongada para passarem a ter um serviço de urgência onde eram prestados os cuidados adequados voltando depois os doentes para suas casas⁶. Toda a dinâmica do serviço hospitalar foi alterada, o relacionamento médico-doente encarado de um modo diferente, pela primeira vez as doenças infecciosas poderiam ser tratadas com eficiência e neste tipo de patologias passou-se de uma medicina em que, na generalidade, eram somente aliviados os sintomas para uma medicina curativa onde se eliminava a causa da enfermidade.

1 Cf. Pereira e Pita, “Alexander Fleming (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)”, *op. cit.*

2 Cf. Ronald Hare, “New light on the history of penicillin,” *Medical History* 26 (1982): 1–24.

3 Cf. Ronald Hare, “The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin,” *Medical History* 27.4 (1983): 347–72.

4 Cf. E Chain et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent,” *The Lancet* 236.6104 (1940): 226–228.

5 João Vaz Vieira, “Um problema nacional - A mortalidade infantil I,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 3.2 (1956): 199–219.

6 Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 99.

A utilização de fungos no tratamento de infecções bacterianas foi observada ao longo da história da medicina conforme refere Milton Wainwright no seu artigo “Moulds in Ancient and More Recent Medicine”¹. No entanto, Alexander Fleming, em 1929, foi o primeiro a sugerir que determinado fungo tinha capacidade de produzir uma substância com propriedades antibióticas².

Alexander Fleming, embora não sendo o primeiro a descobrir uma substância com capacidade de debelar infecções, foi sem dúvida aquele cuja descoberta, a penicilina, veio revolucionar este campo. Com a penicilina iniciou-se a era dos antibióticos³ e a investigação sistematizada para a descoberta de novas substâncias com capacidade de combater as bactérias⁴.

Alexander Fleming nasceu a 6 de Agosto de 1881, em Lochfield na Escócia. O seu percurso escolar foi semelhante ao dos seus irmãos, iniciando a escola primária com cinco anos em 1886 em Loudoun Moor a 2 Km da sua residência em Lochfield. No seu trajeto diário para a escola Fleming aprendeu a observar a natureza, característica que desenvolveu ao longo da vida e que foi crucial na sua carreira de investigador⁵.

Em 1895, com treze anos, foi estudar para Londres onde residiam dois dos seus irmãos mais velhos. Matriculou-se no Reagent Street Polytechnic School, frequentando um curso comercial, ao terminar os seus estudos, com dezasseis anos, foi admitido como administrativo numa empresa de transportes marítimos, a American Line sediada em Leadenhall Street.

Em 1900 Alexander Fleming alistou-se no London Scottish Regiment, um regimento de tropas voluntárias para combater na Guerra Boer (1899–1902). Em 1901 com a morte de um tio recebeu uma herança inesperada que lhe permitiu abdicar do seu emprego e prosseguir os estudos, matriculando-se em Outubro desse ano no St. Mary’s Hospital Medical School para estudar medicina. Durante o curso foi distinguido com vários prémios académicos e quando se formou, com distinção, em 1906 foi convidado para ingressar o Inoculation Department do St. Mary’s Hospital⁶. Este departamento era liderado desde 1902 por Almroth Wright (1861-1947),

¹ Milton Wainwright, “Moulds in ancient and more recent medicine,” *Mycologist* 3.1 (1989): 21–23.

² Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, op. cit.: 31.

³ Cf. Queijo, *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, op. cit.: 148.

⁴ P. Schonwald, “A New Era in the Fight Against Microbes,” *Chest* 10.1 (1944): 41–46.

⁵ Cf. André Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, New York, (Oxford: The Alden Press, 1959): 22.

⁶ Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, op.cit.: 34–36.

pioneiro no método de inoculação contra a febre tifoide e regente das cadeiras de patologia e bacteriologia St. Mary's Hospital Medical School¹.

Em 1914, após o início da I Guerra Mundial, Almroth Wright foi nomeado Tenente-Coronel do Royal Army Medical Corps e foi destacado para Boulogne-sur-Mer, França, para estabelecer um laboratório com a finalidade de estudar as feridas de guerra. Alexander Fleming, juntamente com outros investigadores do Inoculation Department, também foram destacados para Boulogne para assessorar Almroth Wright. O terrível cenário encontrado terá sensibilizado Fleming e contribuído para a sua descoberta da penicilina².

No decorrer dos trabalhos realizados em Boulogne-sur-Mer, Fleming e Wright, constataram que a utilização de antissépticos no tratamento de feridas infetadas era ineficaz e que, em muitos casos, provocava o agravamento da infeção³. Os antissépticos utilizados além de destruírem as bactérias contaminantes também destruíam os glóbulos brancos, interferindo com os mecanismos de defesa naturais⁴. Comprovaram que a irrigação da ferida com soluto de Dakin durante dez minutos era suficiente para fazer a lavagem da ferida, e que a irrigação durante duas horas, habitualmente utilizada, não trazia quaisquer benefícios⁵. Através dos seus trabalhos concluíram que as defesas naturais do organismo atuavam com maior eficácia nas feridas contaminadas que qualquer dos antissépticos habitualmente empregues⁶ e que os leucócitos conseguiam combater algumas infeções desde que em número suficiente. Com a utilização de soluções salinas concentradas, Fleming e Wright, conseguiram aumentar o número de leucócitos no local da infeção promovendo a cicatrização da ferida⁷.

Era difícil recriar em modelos animais feridas com infeções idênticas às que afetavam os feridos de guerra. Embora as infeções generalizadas pudessem ser reproduzidas no homem podiam tornar-se fatais⁸ levando os investigadores a optar por modelos *in vitro* para testar novas substâncias. Fleming testou a eficácia das soluções antissépticas em diferentes agentes patogénicos. O investigador constatou a partir do resultado dos trabalhos realizados com que

¹ Leonard Colebrook, "Almroth Wright-pioneer in immunology," *British Medical Journal* 2.4837 (1953): 635–640.

² Ronald Bentley, "Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence beta-lactams).," *Journal of industrial microbiology & biotechnology* 36.6 (2009): 775–86.

³ Alexander Fleming, "Discussion on the effect on antiseptics on wounds," *Proceedings of the Royal Society of Medicine* XXXIII. Junho (1940): 487–502.

⁴ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, *op. cit.*: 96.

⁵ Alexander Fleming, "Antiseptics in wartime surgery," *British Medical Journal* 2.4168 (1940): 715–716.

⁶ Fleming, "Discussion on the effect on antiseptics on wounds", *op. cit.*

⁷ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op. cit.*: 88.

⁸ Hare, "The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin", *op. cit.*

mesmo concentrações suficientemente baixas para matar as bactérias, os antissépticos, interferiam com a capacidade migratória dos leucócitos reduzindo o poder bactericida do sangue. Fleming testou todos os antissépticos empregues pelos cirurgiões da época e concluiu que era pouco provável que tivessem qualquer valor terapêutico.

Após a guerra Fleming foi desmobilizado do exército e regressou com Almroth Wright para o Inoculation Department no St. Mary's Hospital.

Em 1919 Alexander Fleming assumiu o cargo de Assistant Director do Inoculation Department do St. Mary's Hospital. Nas suas novas funções Fleming tornou-se responsável pelos projetos comerciais do departamento e o provável sucessor de Wright quando este atingisse a idade da reforma. A promoção para Assistant Director foi bastante polémica e gerou alguns atritos internos pois o cargo tinha sido prometido por Wright a outro investigador do departamento, John Freeman¹.

A posição assumida por Fleming envolvia a gestão de todas as atividades comerciais do departamento de modo a reunir fundos suficientes para financiar os investigadores assim como as despesas de manutenção do departamento. Para além destas atividades comerciais Fleming também era responsável pela maioria da investigação do departamento. A produção de vacinas era uma das principais fontes de rendimento do departamento e Fleming para além de colaborar na sua produção também era responsável pela sua embalagem e etiquetagem. Uma grande parte do seu tempo estava ocupada em tarefas administrativas, que na opinião de Ronald Hare expressa no artigo "The Scientific Activities of Alexander Fleming, Other Than the Discovery of Penicillin"² poderá ter contribuído para a sua falta de progresso nos trabalhos que se seguiram à descoberta da penicilina.

Em 1921 Fleming foi novamente promovido, assumindo o cargo de diretor do Department of Systematic Bacteriology do Pathological Institute do St. Mary's Hospital³. Foi também neste ano que o investigador fez a sua primeira grande descoberta científica, a lisozima. Milton Wainwright no seu livro "Miracle Cure - The Story of Penicillin and the Golden Age of Antibiotics" refere as semelhanças entre a descoberta da lisozima e da penicilina sete anos mais tarde⁴. Fleming ao observar uma caixa de Petri contaminada com secreções nasais reparou que

¹ Cf. Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, op. cit.: 78.

² Hare, "The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin", op. cit.

³ Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, op. cit.: 79.

⁴ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, op. cit.: 97.

as colónias de bactérias nas imediações do muco tinham sido lisadas¹, concluiu então que o muco teria uma substância que se difundia no agar e impedia o desenvolvimento das bactérias². Como a substância tinha propriedades de uma enzima e lisava bactérias foi denominada, por Almroth Wright, de liozima³. Nas investigações que posteriormente realizou, Fleming constatou que a liozima estava distribuída em todo o reino animal constituindo em mecanismo de defesa dos organismos. Descobriu que a liozima atuava principalmente em bactérias saprófitas mas que em alguns casos e em concentrações suficientemente elevadas poderia também atuar em bactérias patogénicas, que as bactérias facilmente adquiriam resistência à liozima principalmente quando expostas a concentrações não letais e que existiam algumas diferenças entre a liozima dos diferentes tecidos e das diferentes espécies animais⁴.

Fleming tinha descoberto um novo e importante aspeto das defesas naturais do organismo. Em investigações subsequentes, Fleming foi assistido por V.D. Allison⁵, em 1922 publicam no *The British Journal of Experimental Pathology* o artigo “Observations on a Bacteriolytic Substance (‘lysozyme’) Found in Secretions and Tissues”⁶, onde descrevem o modo de ação da liozima e as suas propriedades. Em 1974, V. D. Allison publicou no *The Ulster Medical Journal* o relato dos seus trabalhos com Fleming sobre a liozima⁷.

A liozima deu a conhecer um mecanismo de defesa totalmente novo do reino animal. A sua principal função era conferir proteção contra organismos presentes no ambiente, não patogénicos, mas que o poderiam ser sem essa proteção⁸ e embora esta descoberta não tivesse tido o impacto e a importância da penicilina, foi decisiva para Fleming, pois alertou-o para a existência de substâncias antibacterianas que pudessem ter alguma aplicação terapêutica⁹.

Em 1922, o *British Medical Journal* publicou o artigo “The discussion on bacteriolysis”¹⁰ onde o fenómeno da bacteriólise e o seu potencial interesse para a medicina foram discutidos, no entanto, menciona a necessidade de estudos mais aprofundados para serem conhecidas as suas verdadeiras vantagens e que “new manifestations of similar phenomena,

¹ Lise é um processo de rutura da parede celular que resulta na morte da célula e libertação do seu conteúdo interno.

² Alexander Fleming, “Lysozyme,” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* (1932): 1–14.

³ V D Allison, “Personal recollections of Sir Almroth Wright and Sir Alexander Fleming,” *The Ulster Medical Journal* 43.2 (1974): 89–98.

⁴ Fleming, “Lysozyme”, *op. cit.*

⁵ Médico recém-formado do Inoculation Department do St. Mary’s Hospital.

⁶ Alexander Fleming e VD Allison, “Observations on a bacteriolytic substance (‘lysozyme’) found in secretions and tissues,” *The British Journal of Experimental Pathology* 3.5 (1922): 252–260.

⁷ Allison, “Personal recollections of Sir Almroth Wright and Sir Alexander Fleming”, *op. cit.*

⁸ Hare, “The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin”, *op. cit.*

⁹ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 25.

¹⁰ “The discussion on bacteriolysis,” *British Medical Journal* 2.3216 (1922): 313–314.

such as the lysozyme reaction of Fleming, are being reported” (têm sido reportadas novas manifestações, de fenómenos semelhantes, como a reação da lisozima de Fleming)¹. Em 1933, J. Gordon, no seu artigo “Some Aspects of the Natural Resistance of the Body to Bacterial Diseases”², descreve a lisozima como meio de defesa do organismo e refere que é provável a existência de outros mecanismos semelhantes que necessitam ser investigados.

A lisozima foi também abordada por outros autores que publicaram estudos sobre a substância. Fredrick Ridley no artigo publicado no *Proceedings of the Royal Society of Medicine* menciona as propriedades da lisozima, o seu modo de atuação nas bactérias e descreve o resultado do seu estudo sobre a relação direta entre o baixo conteúdo de lisozima nas lágrimas e as infeções oculares. Formula também a hipótese que a lisozima poderá ter interesse no tratamento de infeções bacterianas³. Em 1939 A. P. Abraham publicou no *Biochemical Journal* um artigo sobre as propriedades da lisozima da clara do ovo⁴. Neste artigo bastante técnico o autor descreve o método utilizado para isolar a lisozima, refere a sua composição e caracteriza as suas propriedades químicas. Estudos subsequentes sobre a lisozima por investigadores tanto britânicos como americanos são referenciados em revistas estrangeiras como é o caso de W. H. Manwaring que publicou, em 1942, no *California Medicine*, o artigo “Fleming’s ‘Lysozyme’”, onde descreve os estudos mais recentes sobre a lisozima⁵. Mais tarde, em 1977, M. Mir apresentou um artigo de revisão no *Post Graduate Medical Journal*⁶ sobre a relação entre a lisozima e o aparecimento de certas doenças nomeadamente na leucemia mieloide aguda e doenças tubulares renais.

Em Outubro de 1928, Alexander Fleming foi nomeado por Lord Moran (1882-1977)⁷ para regente da cadeira de bacteriologia. Sendo responsável pela lecionação desde a guerra este novo cargo nada trouxe de novo às suas funções, no entanto, veio trazer-lhe mais estabilidade profissional, como professor não podia ser dispensado de forma leviana pelo diretor do departamento, Almroth Wright. Na opinião de Ronald Hare a estabilidade oferecida por este novo cargo foi possivelmente responsável pela resolução de Fleming em manter no seu artigo

¹ Ibid: 314.

² J Gordon, “Some aspects of the natural resistance of the body to bacterial diseases,” *British Medical Journal* 1.3763 (1933): 263–266.

³ Frederick Ridley, “Lysozyme : An Antibacterial Body present in Great Concentration in Tears, and its Relation to Infection of the Human Eye,” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* June (1928): 1495–1506.

⁴ Edward Penley Abraham, “Some properties of egg-white lysozyme,” *Biochemical Journal* (1939), 622–630.

⁵ W. H. Manwaring, “Fleming’s ‘Lysozyme,’” *California Medicine* January (1942): 5.

⁶ M Afzal Mir, “Lysozyme: a brief review.,” *Postgraduate medical journal* 53.619 (1977): 257–259.

⁷ Charles McMoran Wilson, reitor do St. Mary’s Hospital Medical School e um dos grandes impulsionadores do seu desenvolvimento. Mais tarde foi médico de Winston Churchill.

histórico no *The British Journal of Experimental Pathology*¹ o parágrafo onde sugeria que a penicilina pudesse ter algum valor clínico mesmo após Almroth Wright ter ordenado que fosse omissa.

Em 1928, Alexander Fleming encontrava-se a estudar culturas de estafilococos para escrever um artigo para o - *A System of Bacteriology* – um tratado de bacteriologia a ser publicado pelo *Medical Research Council*². Ao observar caixas de Petri, com culturas antigas, reparou que uma tinha sido contaminada por um fungo. Nesta, as colónias de estafilococos à volta do fungo tinham-se tornado transparentes, tinham lizado³.

O acaso presente em tantas descobertas científicas⁴, associado a uma mente preparada, foi preponderante para o que seria uma das descobertas mais importantes da medicina do século XX⁵.

Sabendo da importância de identificar o fungo Fleming pediu a C. J. La Touche (1904-1981), um jovem micologista irlandês a trabalhar no St. Mary's Hospital, para o fazer. Depois de analisá-lo La Touche identificou, incorretamente, o fungo como *Penicillium rubrum*. Milton Wainwright no seu livro “Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics”⁶ refere que em 1945, La Touche escreveu a Fleming pedindo-lhe desculpa por ter identificado incorretamente o fungo. Dois anos mais tarde o micologista americano Charles Thom (1872-1956) identificou o fungo como *Penicillium notatum*.

Após a constatação inicial Fleming reconheceu a necessidade de investigar pormenorizadamente o fenómeno observado. Para cultivar o fungo Fleming pediu a colaboração de Stuart Craddock⁷ (1903-1972), em conjunto dedicaram-se à produção um meio de cultura que permitisse o crescimento do fungo. Após várias experiências concluíram que o caldo de carne, a pH 6.8, incubado a 69° Fahrenheit (20,56° Celsius) era o ideal para o fungo se desenvolver⁸. Ao cultivar diversas estirpes de bactérias neste caldo Fleming verificou que, ao contrário da lisozima que atuava mais especificamente em bactérias saprófitas, a substância

¹ Alexander Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*,” *The British Journal of Experimental Pathology* 10 (1929): 226–236.

² Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, op. cit.: 124.

³ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, op. cit.

⁴ J Henry Dible, “Chance, design and discovery,” *Postgraduate Medical Journal* (1953): 59–64.

⁵ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, op. cit.: 24.

⁶ Ibid: 25.

⁷ Médico assistente no St. Mary's Hospital.

⁸ Cf. Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, op. cit.: 132.

produzida pelo fungo inibia o crescimento das bactérias que causavam a maioria das doenças mais graves no homem¹. Fleming achou que esta substância, a que deu o nome de penicilina, poderia ter algum valor terapêutico².

Fleming pediu a C.J. La Touche várias amostras de fungos para testá-las quanto à sua capacidade de produzirem penicilina. Após vários ensaios Fleming concluiu que só o fungo original tinha essa capacidade. André Maurois na biografia “The life of Sir Alexander Fleming”³ refere que o fungo que contaminou a caixa de Petri e levou à observação do fenómeno que culminou na descoberta da penicilina teria entrado pela janela do laboratório de Fleming, Ronald Hare no seu artigo “New light on the history of penicillin”⁴ contraria esta observação, contrapondo que o fungo teria que ter outra origem pois a janela em questão era de difícil acesso e raramente se abria. Segundo Hare o fungo teria entrado pela porta do laboratório. Esta hipótese parece mais viável pois o *Penicillium* em questão existia no laboratório de C.J. La Touche localizado no piso inferior. A razão pela qual Fleming apresentou a versão descrita por Maurois, de acordo com Hare, deveu-se ao facto de estarem a ser seleccionados os candidatos ao prémio Nobel e não ser dignificante para St. Mary’s possibilidade de haver uma contaminação por fungos entre os laboratórios⁵.

Depois de ter comprovado que o caldo em que cultivou o fungo tinha propriedades bactericidas, Fleming necessitava de extrair o princípio ativo do caldo, a penicilina. Como Fleming não possuía conhecimentos de química pediu ajuda a Frederick Ridley (1904-1977). Ridley era um médico recém-formado, a trabalhar no St. Mary’s Hospital com alguns conhecimentos de química. A pedido de Fleming, Frederick Ridley e Stuart Craddock tentaram purificar o princípio ativo produzido pelo fungo. O objetivo era obter um produto com pureza suficiente para ser administrado por via injetável⁶. Os investigadores evaporaram o caldo sobre vácuo a 40°C, ajustando a pH, a 6.9, antes e durante a operação, pela adição de ácido sulfúrico ou hidrolórico⁷. Obtiveram uma massa castanha avermelhada com uma concentração muito superior de penicilina ao caldo inicial⁸. Foi depois adicionado um solvente orgânico, feita uma

¹ Cf. Sir Alexander Fleming, “History and development of penicillin,” in *Penicillin: its practical application*, ed. Sir Alexander Fleming, (London: Butterworth & Co., Ltd, 1946): 1–23.

² Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

³ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op. cit.*: 134.

⁴ Hare, “New light on the history of penicillin”, *op. cit.*

⁵ *Ibid.*

⁶ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op. cit.*: 134.

⁷ Hare, “New light on the history of penicillin”, *op. cit.*

⁸ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op. cit.*: 135.

centrifugação e determinado o título de penicilina do sobrenadante, procedeu-se depois a uma nova concentração sobre vácuo. Embora o produto obtido tivesse uma concentração de penicilina superior ao caldo original era muito instável. Apesar de terem efetuado várias tentativas para ultrapassar este obstáculo e obter um produto estável não o conseguiram e acabaram por desistir¹.

Em 1929, Alexander Fleming publicou no *The British Journal of Experimental Pathology* o artigo “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*”². Neste artigo, bastante técnico, Fleming dá o nome de “*penicillin*”, penicilina, à substância produzida pelo fungo com propriedades antibacterianas e faz referência às suas potencialidades terapêuticas. Esta referência seria de crucial importância para desenvolvimentos subsequentes.

No artigo, anteriormente referido, são descritas as características do fungo, os métodos utilizados para pesquisar a substância antibacteriana em culturas, as propriedades físico-químicas da penicilina e são apresentadas duas tabelas onde estão descritas as estirpes bacterianas, patogénicas e saprófitas, inibidas pela penicilina. São também apresentados alguns estudos sobre a toxicidade da penicilina que, segundo Fleming, “aparenta ser muito baixa”³, o que constitui uma vantagem sobre os antissépticos até então utilizados. No artigo é demonstrada, também, utilidade da penicilina no isolamento de bactérias, mais especificamente no isolamento do *B. influenzae*.

A importância histórica do artigo, no entanto, deve-se à afirmação de Alexander Fleming sobre a possível utilização da penicilina no tratamento de infeções bacterianas, “possible use in the treatment of bacterial infections”⁴ e do ponto oito no sumário do artigo onde se lê “it is suggested that it may be an eficiente antiseptic for application to, or injection into, areas infected with penicillin-sensitive microbes”⁵ (é sugerido que poderá ser um antisséptico eficaz na aplicação de, ou injetado em, áreas infetadas com micróbios sensíveis à penicilina), onde o autor sugere que a penicilina poderá ter algum valor terapêutico. De acordo com André Maurois em “The life of Sir Alexander Fleming”⁶ e V. D. Allison, em “Personal

¹ Hare, “New light on the history of penicillin”, *op. cit.*

² Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*”, *op. cit.*

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

⁶ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op. cit.*: 137.

Recollections of Sir Almroth Wright and Sir Alexander Fleming”¹ estas afirmações terão originado algum atrito entre Fleming e Wright, quando este ordenou que fossem suprimidas do artigo. Wright era defensor da teoria que as infeções bacterianas só poderiam ser combatidas pelos mecanismos de defesa naturais do organismo e que só os tratamentos que estimulassem essas defesas teriam qualquer valor terapêutico, segundo ele uma substância com as propriedades da penicilina não existia². Fleming, apesar da sua admiração por Wright, não cedeu e manteve as referidas afirmações do seu histórico artigo³. Milton Wainwright em “Miracle Cure - The Story of Penicillin and the Golden Age of Antibiotics”⁴ sugere que as opiniões de Wright sobre a penicilina teriam contribuído para desencorajar Fleming em trabalhos subsequentes com a substância.

Ainda durante os anos 30 um outro grupo de investigadores, liderado pelo Professor Harold Raistrick (1890-1971), tentou isolar e purificar a penicilina. Harold Raistrick, considerado um dos melhores químicos de Inglaterra e professor de bioquímica em Londres no *School of Tropical Medicine and Hygiene* associou-se com Percival Walter Clutterbuck (1897-1938), químico, Reginald Lovell (1897-1972), bacteriologista, e J. H. V. Charles (1887-1932), micologista, para tentarem isolar e purificar a penicilina. Através dos seus trabalhos conseguiram demonstrar que o fungo poderia ser cultivado num meio sintético mas a instabilidade exibida pela penicilina impediu que conseguissem extraí-la e purificá-la. Em 1932 publicaram um artigo na revista *Biochemical Journal* intitulado “The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming”⁵ onde descrevem os trabalhos que realizaram. Neste artigo os autores apresentam um meio de cultura sintético como alternativa ao caldo de carne utilizado por Fleming para cultivar o fungo e descrevem os métodos que utilizaram para tentar extrair a penicilina, concluíram que a penicilina era uma substância facilmente inativada e lábil.

James Howie, no seu artigo “Penicillin: 1929-40”⁶ publicado no *British Medical Journal* é da opinião que a falta de sucesso da equipa de Raistrick na obtenção de penicilina purificada

¹ Allison, “Personal recollections of Sir Almroth Wright and Sir Alexander Fleming”, *op. cit.*

² “Fifty years of penicillin,” *British Medical Journal* 1.6171 (1979): 1101–1102.

³ Hare, “The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin”, *op. cit.*

⁴ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, *op. cit.*: 26.

⁵ Percival Walter Clutterbuck, Reginald Lovell e Harold Raistrick, “Studies in the biochemistry of micro-organisms. The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming,” *Biochemical Journal* 26 (1932): 1907–1918.

⁶ James Howie, “Penicillin : 1929-40,” *British Medical Journal* 293.6540 (1986): 158–159.

e a sua rápida excreção do sangue, associada à lentidão com que lisava as bactérias influenciaram Fleming e terão provavelmente contribuído para a sua aparente falta de interesse na penicilina durante os anos 30. O autor também apresenta como fator desencorajante o ceticismo da mentalidade científica da época nos antibacterianos. Esta teoria é parcialmente suportada pelo facto de o artigo de 1929 de Fleming ter sido divulgado no estrangeiro. Num resumo do artigo publicado em França, apesar de ter sido feita referência que a substância encontrada por Fleming, a penicilina, era inócua quando administrada em animais de laboratório e que apresentava atividade contra diferentes estirpes de bactérias patogénicas¹, a curiosidade da comunidade científica estrangeira não foi suficientemente incitada para prosseguir e desenvolver os trabalhos iniciados por Fleming. Com a descoberta do prontossil, as substâncias antibacterianas começaram a ser encaradas de modo diferente². O prontossil foi descoberto em 1932 por uma equipa de investigadores da indústria química alemã I. G. Farbenindustrie sendo a sua atividade antibacteriana descrita em 1935 por Gerhard Domagk (1895-1964). Este medicamento, considerado o primeiro de uma nova classe de fármacos antibacterianos (sulfamidas)³ contribuiu para alterar a mentalidade científica da época relativamente à utilização sistémica de fármacos no tratamento de infeções⁴. Em 1939 o Prémio Nobel da Medicina foi atribuído a Gerhard Domagk como reconhecimento do seu contributo na descoberta das propriedades antibacterianas do prontossil.

Embora a vertente terapêutica da penicilina não tivesse sido perseguida por Fleming ele utilizou-a com grande sucesso como agente seletivo em meios de cultura⁵. Desde muito cedo concluiu que algumas estirpes de bactérias não eram afetadas pela penicilina. Entre estas estava o *Bacillus influenzae* posteriormente conhecido como *Haemophilus influenza*, esta bactéria foi durante anos considerada responsável por surtos de influenza. O *Haemophilus influenza* era difícil de identificar, quando cultivado crescia muito lentamente e produzia colónias pequenas e transparentes que com o crescimento de outras bactérias tornava difícil a sua visualização. Fleming tendo conhecimento que as restantes bactérias eram sensíveis à penicilina incorporou-a no meio de incubação produzindo, deste modo, um meio de cultura seletivo em que só se desenvolviam as bactérias que eram resistentes à penicilina, permitindo isolar com facilidade o *Haemophilus influenza*. No seu artigo de 1929 publicado no *The British Journal of*

¹ “Action antibactérienne du Penicillium,” *Revue D’Hygiène et de Médecine Préventive* LII.6 (1930): 487.

² Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, op. cit.: 27.

³ John E. Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, (New York: Oxford Univ Press, 2007).

⁴ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, op. cit.: 13.

⁵ Paul D Hoeprich, “The Penicillins , Old and New,” *California Medicine* 109.4 (1968): 301–308.

Experimental Pathology Fleming explica as propriedades da penicilina como agente seletivo em meios de cultura¹. A descoberta deste novo meio de isolamento para além do valor científico também tinha valor comercial, pois ao conseguir isolar-se o *B.influenzae* e identificá-lo como agente responsável pelos surtos de influenza poderiam ser produzidas rapidamente vacinas contribuindo para o aumento substancial do orçamento do departamento de Fleming².

Depois da penicilina Fleming estudou outras substâncias como possíveis agentes seletivos em meios de cultura. Uma dessas substâncias foi o telurito de potássio que tinha capacidade de inibir o crescimento de bactérias que não eram sensíveis à penicilina, como as bactérias do trato digestivo que se suspeitava serem responsáveis por muitas doenças. Fleming publicou o resultado das suas investigações no *British Medical Journal*³ no entanto desconheceu-se se obteve qualquer contrapartida comercial desta descoberta⁴.

Em Junho de 1934 o investigador americano Roger D. Reid do Division of Bacteriology do The Pennsylvania State College submeteu à revista *Journal of Bacteriology* o artigo “Some properties of a bacterial-inhibitory substance produced by a mold”⁵ onde retratou o resultado do seu trabalho de investigação sobre as propriedades da substância inibitória descrita por Alexander Fleming em 1929. Para o crescimento do fungo o autor utilizou o do meio de cultura descrito por Raistrick e colaboradores em 1932. O ensaio realizado teve como objetivo de ampliar os conhecimentos existentes sobre a substância descoberta por Alexander Fleming. Foram realizados ensaios para apurar a ação inibitória da substância em bactérias, o efeito da luz na produção da substância, a ação do oxigénio, hidrogénio e dióxido de carbono no crescimento do fungo e na produção da substância inibitória e o efeito da temperatura na estabilidade da substância. Também foram feitas tentativas para isolar a substância inibitória por destilação e dialise. Nas conclusões apresentadas o autor refere os resultados obtidos, no entanto nem nestas nem na descrição dos trabalhos realizados utiliza o termo “penicilina”⁶, atribuído por Fleming em 1929, para se referir à substância estudada.

¹ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

² Hare, “The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin”, *op. cit.*

³ Alexander Fleming, “Penicillin and potassium tellurite in selective media,” *British Medical Journal* 1.3761 (1933): E20.

⁴ Hare, “The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin”, *op. cit.*

⁵ Roger D Reid, “Some properties of a bacterial-inhibitory substance produced by a mold,” *Journal of Bacteriology* 29.2 (1935): 215–221.

⁶ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

Embora o potencial terapêutico da penicilina só fosse amplamente conhecido e divulgado nos anos 40, existem alguns relatos da sua utilização com sucesso, em aplicação tópica, no início dos anos 30. Estes estudos foram efetuados por Cecil George Paine no Sheffield Royal Infirmary. O resultado destes trabalhos foi referido por David Masters, em 1946, no seu livro “Miracle Drug: The Inner History of Penicillin”¹ mas só em 1986 foi confirmado por Milton Wainwright e Harold T. Swan. Estes autores, conhecedores dos trabalhos de Paine, efetuaram uma pesquisa no arquivo do Sheffield Royal Infirmary com o intuito de encontrarem os registos clínicos que comprovassem que Cecil George Paine tinha utilizado com sucesso penicilina nos anos 30. A sua pesquisa foi bem-sucedida e em 1986 os autores publicaram na revista *Medical History* o resultado das suas investigações².

Cecil George Paine nasceu em Londres em 1905. Estudou no St Mary’s Hospital Medical School, onde Fleming era professor de bacteriologia. Formou-se em 1928 e em 1929 começou a trabalhar no Sheffield Royal Infirmary como patologista clínico. Paine permaneceu dois anos no Royal Infirmary e foi no final de 1930 e início de 1931 que desenvolveu os trabalhos com penicilina, da qual tinha tido conhecimento enquanto estudante³.

Em 1930 Paine pediu a colaboração do dermatologista do Sheffield Royal Infirmary, A. Rupert Hallam, para testar o filtrado de penicilina no tratamento de três casos de “sycosis barbae”⁴, infeção estafilocócica muito frequente na região da barba. Em nenhum dos casos obtiveram sucesso. Os registos clínicos destes casos já não existem não sendo possível saber como foi feita a administração. Milton Wainwright apresenta como justificação deste insucesso a utilização de uma concentração insuficiente de penicilina ou a inativação desta por contaminantes existentes nos desinfetantes cirúrgicos utilizados⁵.

Cecil George Paine, apesar deste insucesso, continuou as suas investigações⁶ e testou a ação da penicilina em bebés com infeções oculares provocadas por gonococos. Juntamente com A.B. Nutt (1898-1978), assistente de cirurgia oftálmica, tratou com penicilina 5 pacientes, 4 dos quais com sucesso.

¹ D Masters, *Miracle drug: the inner history of penicillin*, (London: Eyre&Spottiswoode, 1946): 70.

² Milton Wainwright e Harold T Swan, “C . G . Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy,” *Medical History* 30 (1986): 42–56.

³ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, *op. cit.*: 41.

⁴ Wainwright e Swan, “C . G . Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy”, *op. cit.*

⁵ *Ibid.*

⁶ Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 106.

Paine utilizou o método de Fleming para cultivar o *Penicillium notatum*, em caldo de carne.

As papeletas onde estes casos clínicos estão descritos são os primeiros registos existentes nos quais a utilização terapêutica da penicilina foi feita com sucesso. Estes registos, encontrados por Milton Wainwright e Harold T. Swan, pertencem ao diário clínico de A. B. Nutt que estão no South Yorkshire County Records Office¹.

O primeiro caso reportado refere-se a um bebé do sexo masculino, com três semanas, admitido por A. B. Nutt a 28 de Agosto de 1930. Este bebé sofria de oftalmia gonocócica neonatorum bilateral com descarga dos olhos desde a nascença. Após a sua admissão não está descrito qual o tratamento efetuado mas poderá assumir-se que a 25 de Novembro a infeção ainda não se encontrava debelada, pois nesta data, de acordo com a papeleta, foi iniciado o tratamento com penicilina, a frequência e o modo de administração da penicilina não estão descritos nas notas clínicas. A 30 de Novembro os olhos da criança já estavam limpos e a 11 de Dezembro de 1930 o bebé teve alta.

Outro caso descrito diz respeito a uma menina de 6 dias admitida a 2 de Dezembro de 1930 com o diagnóstico de oftalmia neonatorum, os olhos “cheios de pus”² e a cultura positiva para difteroides. A papeleta datada de 4 de Dezembro de 1930 indica que foi tratada com penicilina de hora a hora e que a 22 de Dezembro os olhos da menina já não tinham qualquer indicação de infeção e foi-lhe dada alta.

Aqui, é descrito o modo de administração da penicilina, de hora a hora, e que o tratamento foi suficientemente eficaz para permitir que a bebé tivesse alta 18 dias depois do início do tratamento.

Segundo Milton Wainwright o preenchimento das notas clínicas não foi feito por Paine ou Nutt, o investigador baseia-se no facto da caligrafia não corresponder à de nenhum dos clínicos e da palavra penicilina aparecer escrita como “pinicillin” e não “penicillin” o que sugere, de acordo com Wainwright, que os registos deverão ter sido escritos por alguém não familiarizado com a publicação de Fleming sobre a penicilina³.

¹ Wainwright e Swan, “C . G . Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy”, *op. cit.*

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

Em 1930 foi tratado outro caso por Paine e Nutt que, de acordo com Wainwright, seria o caso referido por Florey, em 1949, no seu livro *Antibiotics*¹. Kevin Brown no seu livro “Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution”² refere que Cecil Paine apresentou os trabalhos realizados com penicilina ao então Professor of Pathology de Sheffield, Howard Florey, mas que este não revelou grande interesse pelo assunto. Os registos deste caso estão incompletos não podendo ser datados com precisão, o caso é referente a um mineiro em que um fragmento de pedra lhe entrara para o olho direito alojando-se por trás da íris, o olho encontrava-se inflamado e a tensão ocular estava elevada. Após a irrigação com penicilina durante 48 horas a conjuntiva estava límpida e a pedra pode ser retirada. O paciente recuperou a visão do olho afetado³.

Depois do sucesso obtido, Paine não deu continuidade aos trabalhos com penicilina. Em 1931 foi trabalhar para o Jessop Hospital for Women onde veio a desenvolver estudos sobre a febre puerperal, em 1931 publicou sobre este assunto no *British Medical Journal* o artigo “The Source of Infection in a Minor Outbreak of Puerperal Fever”⁴ e em 1935, na mesma revista, o artigo “The Aetiology of Puerperal Infection”⁵. Na opinião de Wainwright o desafio das novas funções, a rápida deterioração dos filtrados de penicilina e a inexistência de um meio de conservação adequado terão contribuído para que Paine não desenvolvesse os trabalhos com penicilina.

Paine nunca publicou o resultado dos trabalhos efetuados com penicilina, na opinião de Milton Wainwright também é pouco provável que qualquer revista científica de relevo aceitasse um artigo baseado em tão pouca evidência científica. Em alternativa Paine poderia ter apresentado o resultado dos seus casos clínicos em reuniões científicas mas não o fez⁶.

Mesmo que Paine e os seus colaboradores tivessem publicado algum artigo sobre os casos em que utilizaram com sucesso a penicilina é duvidoso que tivesse algum impacto na comunidade científica do início dos anos 30⁷. É importante termos em consideração o contexto histórico. Em 1930, embora houvessem antissépticos de aplicação local, nada havia para

¹ Howard Florey, *Antibiotics: a survey of penicillin, streptomycin, and other antimicrobial substances from fungi, actinomycetes, bacteria, and plants*, (Oxford University Press, 1949).

² Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 132.

³ Wainwright e Swan, “C. G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy”, *op. cit.*

⁴ C. G. Paine, “The source of infection in a minor outbreak of puerperal fever,” *British Medical Journal* 2.3701 (1931): 1082–1083.

⁵ C. G. Paine, “The aetiology of puerperal infection,” *British Medical Journal* 1.3866 (1935): 243–246.

⁶ Wainwright e Swan, “C. G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy”, *op. cit.*

⁷ Cf. Queijo, *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, *op. cit.*: 149.

combater as infeções. O prontossil só foi introduzido como agente antibacteriano em 1935 e o seu sucessor o sulphapyridine, conhecido como M&B 693 em 1938¹. Estes agentes alteraram profundamente o modo de entender as doenças infecciosas e a respetiva terapêutica medicamentosa, abrindo novas perspectivas para investigações futuras visando tratamentos com agentes anti-infecciosos. Foi neste contexto e com um conhecimento técnico mais avançado que a equipa de Oxford iniciou os seus trabalhos em 1939. Embora Fleming e Paine não tivessem essas vantagens em 1928 e 1930, Fleming estava bem ciente do potencial terapêutico da penicilina, as referências por ele feitas no seu artigo histórico em 1929 demonstram bem este facto².

Ao longo da história várias referências foram feitas à utilização de fungos no tratamento de infeções³ mas os primeiros casos com evidência documental em que foi atingido qualquer sucesso com a utilização de uma substância produzida por um fungo, a penicilina, são os casos tratados por C. G. Paine no Sheffield Royal Infirmary.

Embora o sucesso destes casos não tivesse sido publicado, foi a primeira prova direta de que a penicilina tinha utilidade na medicina clínica. É possível que o conhecimento de Florey sobre os trabalhos de Paine o tivesse levado a fazer a experiência crucial que tantos outros não fizeram⁴. No início dos anos 30 não existia a noção da enorme transformação que a penicilina haveria de trazer à medicina, o conhecimento sobre antibióticos era pouco ou nenhum e o pensamento científico estava vocacionado para os antissépticos, os esforços pioneiros de Fleming e Paine no tratamento local com penicilina abriram caminho para que Florey, Chain e outros membros da equipa de Oxford conseguissem purificá-la e dar ao mundo o primeiro antibiótico injetável⁵.

Os trabalhos de Fleming além de levarem a uma das mais importantes descobertas da medicina estimularam a procura de novos antibióticos por parte de outros investigadores⁶ e deram início a um novo capítulo da bacteriologia⁷.

¹ Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, *op. cit.*: 9.

² Fleming, "On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*", *op. cit.*

³ Cf. Wainwright, Milton, "Moulds in ancient and more recent medicine." *Mycologist* 3.1 (1989): 21–23.

⁴ Howie, "Penicillin: 1929-40", *op. cit.*

⁵ Wainwright e Swan, "C. G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy", *op. cit.*

⁶ Cf. W Brumfitt e J M T Hamilton-Miller, "The changing face of chemotherapy," *Postgraduate Medical Journal* 64 (1988): 552–558.

⁷ Cf. Arthur Bulleid, "The microbe hunters," *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 47 (1953): 37–40.

No início dos anos 40 antes da penicilina purificada estar amplamente disponível foram feitos alguns trabalhos utilizando filtrados de “penicilina bruta”¹. Os investigadores que realizaram estes trabalhos e obtiveram sucesso tinham à partida uma clara vantagem sobre Fleming e Paine, antes de iniciarem os seus trabalhos não tinham quaisquer dúvidas quanto à eficácia da penicilina².

Até à descoberta e divulgação da penicilina a palavra “fungo” tinha uma conotação negativa associada à deterioração dos alimentos, com o reconhecimento das propriedades da penicilina o “bolor” passou a ser conhecido como amigo e benfeitor da humanidade³.

1.2. O papel decisivo de Howard Florey e Ernst Chain na transformação da penicilina em medicamento

A descoberta da penicilina deu-se em 1928 mas levou mais de uma década a ser comercializada e os seus benefícios a serem conhecidos. Nesta etapa, tão importante na história da penicilina contribuíram de modo decisivo dois cientistas da universidade de Oxford, Howard Florey (1898 – 1968) e Ernst Chain (1906 – 1979).

Howard Walter Florey nasceu a 24 de Setembro 1898 em Adelaide, na Austrália, em 1921 formou-se em medicina na Universidade de Adelaide. Enquanto estudante conheceu Ethel Hayter Reed, filha de um banqueiro e uma das poucas estudantes de medicina daquela universidade, casaram em Setembro de 1926 e tiveram dois filhos, Paquita Mary Joanna, nascida em 1929, e Charles, nascido em 1934. Desde muito cedo que Howard Florey demonstrou um grande interesse pela química e após lhe ser atribuído o Rhodes Scholarship (bolsa de estudo de três anos) partiu para Inglaterra chegando a Oxford em Janeiro de 1922⁴. Nesta cidade universitária conheceu John Fulton⁵, um estudante de medicina americano que viria a desempenhar um papel importante no desenvolvimento da produção da penicilina nos EUA. Em 1931 foi nomeado como regente da cadeira de patologia de Sheffield University e

¹ H V Wyatt, “Robert Pulvertaft’s use of crude penicillin in Cairo,” *Medical History* 34 (1990): 320–326.

² Cf. M Wainwright, “The history of the therapeutic use of crude penicillin,” *Medical History* 31.1 (1987): 41–50.

³ Editoriais, “A decade of penicillin,” *American Journal of Public Health* 42 (1952): 306–307.

⁴ Cf. Lax, *The Mold in Dr. Florey’s Coat. The story of the penicillin miracle*, op. cit.: 35.

⁵ Cf. Lennard Bickel, *Rise up to life. A biography of Howard Walter Florey who made penicillin and gave it to the world*, (London: Angus and Robertson (U.K.) LTD, 1972): 114.

em 1935 para professor de patologia no Sir William Dunn School em Oxford, onde viria a chefiar a equipa responsável pela purificação da penicilina.

Em 1945 foi-lhe atribuído, juntamente Alexander Fleming e Ernst Chain o prémio Nobel da Medicina ou Fisiologia, que serviu de inspiração para os seus compatriotas embora nunca tivesse regressado à Austrália para trabalhar¹. Faleceu a 21 de Fevereiro de 1968.

Ernst Chain nasceu em Berlim a 19 de Junho de 1906, em 1930 formou-se em química na Friedrich-Wilhelm University. Devido à sua origem judaica, após a subida ao poder do partido nazi em 1933 imigrou para Inglaterra, fixando-se em Oxford a partir de 1935 e integrando a equipa de Florey em 1937. Em 1948 foi convidado para liderar o centro de investigação de química microbiológica do Instituto Superiore di Sanità em Roma, apesar de ter sido nomeado para Professor de Bioquímica no Imperial College em Londres em 1961 só regressou a Inglaterra em 1964. Em 1948 casou com Anna Beloff com que teve três filhos. Em 1945 partilhou com Alexander Fleming e Howard Florey o prémio Nobel da Medicina e Fisiologia. Faleceu a 12 de Agosto de 1979².

Ernst Chain integrou a equipa de Florey em Oxford em 1937. Através do seu contributo Florey pretendia dinamizar o seu departamento de bioquímica. O primeiro projeto desenvolvido por Chain nas suas novas funções foi o estudo das propriedades da lisozima. Ao consultar a bibliografia publicada verificou que haviam sido publicados inúmeros trabalhos sobre o antagonismo microbiano, entre os quais o trabalho publicado por Fleming em 1929 sobre a penicilina³. Através deste artigo tomou conhecimento de uma substância com propriedades antibacterianas superiores à lisozima que conseguia destruir bactérias patogénicas e que, segundo Fleming, era completamente isenta de toxicidade. Ao aprofundar a sua pesquisa depreendeu que várias tentativas tinham sido feitas para purificar a penicilina mas nenhuma com sucesso⁴. Devido ao início da II Guerra Mundial e à escassez de fundos existente, a 20 de Novembro de 1939 Howard Florey e Ernst Chain submeteram ao Rockefeller Foundation de Nova Iorque, um pedido para uma bolsa de investigação, de três anos, para se dedicarem ao

¹ Cf. Peter Graeme Hobbins, “‘Outside the institute there is a desert’: the tenuous trajectories of medical research in interwar Australia.,” *Medical history* 54.1 (2010): 1–28.

² Cf. Lax, *The Mold in Dr. Florey’s Coat. The story of the penicillin miracle*, op. cit.: 260.

³ Masters, *Miracle drug: the inner history of penicillin*, op. cit.: 71.

⁴ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, op. cit.: 162.

estudo das propriedades químicas e biológicas de substâncias antibacterianas produzidas por fungos e bactérias, nas quais estava incluída a penicilina¹. Foram-lhes atribuídas 5 mil libras².

Em Março de 1940 a penicilina foi convertida de um desafio científico para uma possibilidade terapêutica³ quando, no dia 19, Chain testou a substância em ratos. Utilizou toda a quantidade de penicilina que tinha disponível (40 mg) injetando-a em dois ratos – os ratos não demonstraram ter nenhuma reação imunitária. Com este resultado Chain concluiu que a penicilina não era uma proteína, que podia ser isolada e que mesmo contendo impurezas não era tóxica⁴. A penicilina foi obtida utilizando o meio de cultura descrito por Raistrick e seus colaboradores em 1932⁵. A equipa de Oxford utilizou, depois, a nova tecnologia de liofilização, que estava a ser desenvolvida em Cambridge para a obtenção de plasma desidratado em preparação para a guerra, para purificar a penicilina⁶.

Um novo desafio surgia, a necessidade de produzir penicilina em quantidade suficiente que permitisse efetuar novas experiências. Norman Heatley (1911-2004), um jovem bioquímico, membro da equipa de Florey, sugeriu que podiam concentrar a penicilina ao passar o caldo original aquoso para uma solução orgânica de éter (imiscível com água) e novamente para uma solução aquosa alcalina, em cada passagem as impurezas ficariam retidas. Heatley criou um aparelho que permitia executar estas operações⁷. Ao combinar as técnicas de Chain e Heatley a extração de penicilina melhorou. Devido à necessidade de quantificar a quantidade de penicilina existente numa solução, foi descrita a unidade Oxford – mais pequena quantidade do produto que, quando dissolvida em um centímetro cúbico de água, consegue inibir o *Staphylococcus aureus* num círculo de 2.5 cm⁸.

Conscientes do potencial terapêutico da penicilina e da rápida necessidade de a comprovar, foram iniciados, a 25 de Maio de 1940, os estudos em animais. Normalmente estes ensaios não se iniciavam a um sábado, no entanto a urgência imposta pela guerra levou a que não aguardassem pela segunda-feira seguinte para o fazerem. Foram utilizados 8 ratinhos, 4 como grupo de controlo e 4 como grupo de teste, todos foram injetados com *Staphylococcus haemolyticus*, uma bactéria extremamente patogénica. Os 4 ratinhos do grupo de teste foram

¹ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, op. cit.: 29.

² Cf. Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, op. cit.: 162.

³ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, op. cit.: 29.

⁴ Cf. Lax, *The Mold in Dr. Florey's Coat. The story of the penicillin miracle*, op. cit.: 112.

⁵ E.P. Abraham et al., "Further observations on penicillin," *The Lancet* 238.6155 (1941): 177–189.

⁶ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, op. cit.: 29.

⁷ Ibid: 30–31.

⁸ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, op. cit.: 169.

depois injetados com uma solução de penicilina, dois com uma dose única de 10 mg de penicilina e os outros dois com doses de 5 mg administradas de duas em duas horas. Na madrugada do dia 26 de Maio todos os ratinhos do grupo de controlo estavam mortos e os do grupo de teste encontravam-se vivos e bastante ativos¹. Em Agosto de 1940, a equipa de Oxford, publicou o artigo “Penicillin as a Chemotherapeutic Agent”² na revista *The Lancet*, neste artigo, considerado pelos autores, como um relatório preliminar da investigação realizada sobre as propriedades químicas, farmacológicas e quimioterapêuticas da penicilina, são mencionados os trabalhos publicados por Fleming, Raistrick e Reid. Os autores referem que desenvolveram métodos para extrair e purificar a penicilina, no entanto não são fornecidos quaisquer dados técnicos sobre os métodos de cultura, isolamento e purificação da penicilina nem são caracterizadas as suas propriedades químicas. Os autores descrevem os ensaios realizados para testar a toxicidade da penicilina em animais, apresentam uma listagem dos microrganismos sensíveis à penicilina e os resultados obtidos sobre a eficácia terapêutica da substância em animais. Sobre o mecanismo de ação do fármaco indicam que a “penicilina não é imediatamente bactericida mas que parece interferir com a multiplicação”³ bacteriana.

O sucesso obtido com a utilização de penicilina em animais levou Florey disponibilizar todos os recursos do seu laboratório para o projeto. Com este intuito organizou diversos grupos de trabalho de modo a tornar a investigação mais eficiente. Foram constituídas equipas de trabalho para estudar a química e bioquímica da penicilina, a sua produção, bacteriologia, extração em larga escala, farmacologia e biologia e finalmente os ensaios clínicos. Este último grupo de trabalho era liderado por Ethel Florey (1900-1966), mulher de Howard Florey⁴.

Para se conseguir penicilina em quantidade suficiente para tratar um doente era necessário aumentar grandemente a sua produção. Heatley descobriu que o fungo existente à superfície não perdia a capacidade de produzir penicilina se o caldo de nutrientes, saturado, fosse removido e substituído por um novo, como tal, concebeu um recipiente com características tais que permitia substituir, com facilidade, o caldo mantendo o fungo à superfície⁵.

¹ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, op. cit.: 56.

² Chain et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent”, op. cit.

³ Ibid.

⁴ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, op. cit.: 30.

⁵ Richardson, “Heatley’s vessel”, op. cit.

Em Janeiro de 1941 a equipa de Oxford já tinha conseguido extrair e purificar penicilina em quantidade suficiente para serem iniciados os ensaios clínicos em humanos¹. Com este intuito Howard Florey contactou Leslie Witts, professor de Clinical Pathology no Radcliffe Infirmary em Oxford. Florey pretendia encontrar um paciente que reunisse as condições desejadas para se proceder um primeiro ensaio clínico². O paciente ideal seria alguém com uma patologia em fase terminal que tivesse disposto a colaborar. Embora a penicilina fosse considerada inócua para os leucócitos, culturas de tecidos e animais, Florey não queria arriscar administrá-la a um indivíduo sã devido ao risco de poder provocar alguma reação adversa e inesperada³. Na época não existiam comissões éticas que necessitassem de ser consultadas tendo sido escolhida, para a realização do primeiro ensaio em humanos, uma paciente de 50 anos, Elva Akers, com cancro da mama bastante disseminado e com pouco tempo de vida. Foi-lhe explicado que se pretendia experimentar um novo medicamento e após o seu consentimento foi administrada, pela primeira vez, penicilina por via parentérica num humano⁴.

A 17 de Janeiro de 1941, Florey e Witts testemunharam no Radcliff Infirmary o jovem médico Charles Fletcher (1911-1995), a administrar a primeira injeção de 100 mg (aproximadamente 5000 unidades) de penicilina. Esta dose que se esperava ter um efeito bactericida foi administrada na veia ante cubital da paciente. Imediatamente após a administração a doente queixou-se de um estranho sabor na boca mas mais nenhum efeito adverso foi registado. Foi retirada uma amostra de sangue para determinar a ação da dose administrada, que conforme esperado revelou um ter um efeito bactericida. Algumas horas após a administração do antibiótico a doente sofreu um aumento de temperatura mas não foram reportados quaisquer outros sintomas. O aumento de temperatura verificado foi atribuído à presença de pirogénios que foram eliminados antes da realização dos ensaios clínicos subsequentes. Em 1984 Charles Fletcher descreveu num artigo publicado no *British Medical Journal*⁵ a sua colaboração no primeiro ensaio clínico com penicilina em humanos.

Estudos subsequentes confirmaram que a penicilina era destruída no estômago, impossibilitando a administração oral e que a administração rectal também era ineficaz. Confirmando que a melhor via de administração para o antibiótico era a via parentérica.

¹ Cf. Lax, *The Mold in Dr. Florey's Coat. The story of the penicillin miracle*, op. cit.: 152.

² Greenwood, *Antimicrobial Drugs: Chronicle of a twentieth century medical triumph*.

³ Cf. Charles Fletcher, "First clinical use of penicillin," *British Medical Journal* 289.6460 (1984): 1721-1723.

⁴ Cf. Lax, *The Mold in Dr. Florey's Coat. The story of the penicillin miracle*, op. cit.: 153.

⁵ Cf. Fletcher, "First clinical use of penicillin", op. cit.

Após ser testada a toxicidade da penicilina era necessário comprovar a sua eficácia terapêutica. As infecções provocadas por estafilococos, pela gravidade e pela resistência demonstrada às sulfamidas, eram consideradas as preferenciais para determinar a ação do antibiótico. Albert Alexander, um polícia de 43 anos, internado no Radcliff Infirmary em Oxford, havia sido diagnosticado com uma septicemia estafilocócica e estreptocócica generalizada, encontrava-se com muitas dores e quase moribundo. Era um paciente que “nada tinha a perder e tudo a ganhar”¹ com a administração de penicilina.

O tratamento de Albert Alexander foi iniciado a 12 de Fevereiro de 1941, com a administração 200 mg (10 000 unidades) de penicilina por via intravenosa seguidas de 300 mg de 3 em 3 horas. Toda a urina do paciente foi recolhida para se extrair a penicilina excretada e depois reutilizá-la, aproveitando a escassa quantidade de penicilina existente². O resultado do tratamento de Albert Alexander superou as expectativas, em poucas horas o doente começou a mostrar sinais de recuperação, a febre tinha baixado e encontrava-se mais desperto. A 17 de Fevereiro, cinco dias após a primeira administração de penicilina, o doente estabilizou e simultaneamente as reservas de penicilina esgotaram-se. Durante 10 dias Albert Alexander manteve-se estável não lhe sendo administrada mais penicilina. Além das reservas existentes se terem esgotado também não era conhecido o tempo durante o qual o tratamento deveria ser continuado após o doente ter melhorado. Após 10 dias de estabilidade e aparente recuperação o doente começou a piorar vindo a falecer no dia 15 de Março de 1941³.

Durante os 5 dias de tratamento foram administradas 220 000 unidades de penicilina. Atualmente temos conhecimento que se tratou de uma dose demasiado baixa para o tratamento de uma infecção tão generalizada, no entanto foi suficiente para comprovar eficácia terapêutica da penicilina e demonstrar que o antibiótico poderia ser administrado durante 5 dias sem o aparecimento de efeitos tóxicos. A inexistência de efeitos adversos, para além da alergia, demonstrou ser uma das características mais marcantes da penicilina⁴ e apesar do primeiro tratamento não resultado na recuperação do doente foi fundamental para confirmar a sua eficácia terapêutica.

Após o primeiro ensaio foi decido evitar a utilização de grandes quantidades de penicilina. Os ensaios subsequentes foram direcionados para o tratamento de crianças e infecções

¹ Cf. Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, op. cit.: 134.

² “Penicillin: An Antiseptic of Microbic Origin,” *British Medical Journal* 2.4208 (1941): 310.

³ Cf. Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, op. cit.: 171.

⁴ Fletcher, “First clinical use of penicillin”, op. cit.

localizadas. Apesar do número de ensaios clínicos realizados não ter sido muito elevado conseguiu provar, sem margem para dúvidas, o seu valor da penicilina no tratamento de septicemias causadas por estafilococos, até então fatais, e atuar na presença de pus¹ ao contrário das sulfamidas.

Em Agosto de 1941 os resultados dos trabalhos da equipa de investigadores da Universidade de Oxford foram publicados na revista *The Lancet* no artigo intitulado “Further observations on penicillin”². Neste artigo os autores descrevem o meio de cultura e as técnicas laboratoriais utilizadas para o crescimento do fungo bem como os métodos empregues para ensaiar a sensibilidade das bactérias à penicilina. São pormenorizadas as técnicas aplicadas para obtenção de maiores quantidades do antibiótico assim como os métodos utilizadas para a extração da penicilina do meio de cultura, sendo descritas as perdas que ocorrem durante o processo. É apresentado um esquema dos recipientes empregues para cultivar o fungo e outro exemplificativo do método de remoção do meio de cultura dos mesmos. As condições de armazenamento do medicamento também são mencionadas³. Todos estes pontos foram omissos no primeiro artigo sobre a penicilina⁴ publicado, por esta equipa de investigadores, na revista *The Lancet*. Sobre a ação antibacteriana, é reportado que os trabalhos efetuados confirmam os resultados apresentados por Fleming em 1929⁵ sobre a sensibilidade das bactérias à penicilina.

Outra questão de grande interesse comprovada pela equipa de H.W. Florey foi a aquisição de resistência por parte das bactérias quando cultivadas, repetidamente, em meios que contenham penicilina. Os investigadores demonstraram que esta resistência não advém de uma enzima com propriedades destrutivas da penicilina e que o medicamento tem uma ação bacteriostática e não bactericida. Os ensaios realizados em células de tecidos revelaram que a toxicidade da penicilina era muito inferior aos restantes antibacterianos ensaiados. Testada a absorção e estudada a distribuição da penicilina no organismo, foi confirmado que a eliminação do medicamento era feita maioritariamente através da urina embora tenham sido inconclusivos quanto à sua metabolização.

Foram descritos primeiros ensaios terapêuticos, com penicilina, realizados no homem. Foi referido que em cinco dos dez casos descritos foi utilizada a via intravenosa por esta ter

¹ Abraham et al., “Further observations on penicillin”, *op. cit.*

² E.P. Abraham et al., “Further observations on penicillin,” *The Lancet* 238.6155 (1941): 177–189.

³ Ibid.

⁴ Chain et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent”, *op. cit.*

⁵ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

demonstrado claras vantagens nos ensaios laboratoriais, um em que foi escolhida a via oral e quatro referentes à aplicação tópica da penicilina. Os resultados dos ensaios foram positivos e conseguiram demonstrar que a penicilina era um medicamento com uma toxicidade muito baixa e eficaz no combate de infecções estreptocócica e estafilocócicas no homem.

Para os investigadores da Universidade de Oxford tornou-se clara a necessidade da produção de penicilina em larga escala¹ sendo, no entanto, difícil imaginar a transformação que o fármaco iria trazer à medicina e à cirurgia².

Os métodos, utilizados em Oxford, para a produção de penicilina foram descritos por Heatley, em 1944, num artigo para o *Biochemical Journal*. Neste artigo, Heatley, apresentou de modo pormenorizado os métodos de preparação do fármaco, em artigos anteriores estes não tinham sido suficientemente claros nem detalhados para que outros investigadores os pudessem reproduzir sem dificuldades. O método por ele descrito foi o método utilizado desde 1940 no laboratório do Sir William Dunn School of Pathology em Oxford e do qual resultam resultados satisfatórios. O investigador refere que introduziu pequenas alterações de modo a melhorar os resultados obtidos. Este método também foi aplicado com sucesso no estudo de outros antibióticos e de acordo com Heatley poderia ter uma aplicação mais vasta neste campo³. Posteriormente outros investigadores publicaram artigos em que descreviam os ensaios realizados para testar a sensibilidade da penicilina em diversos microrganismos⁴.

Em 1942, J. C. Clayton e seus colaboradores submeteram o artigo “Preparation of penicillin. Improved method of isolation”⁵ ao *Biochemical Journal* onde descreviam os trabalhos realizados sobre os métodos de produção da penicilina, no entanto, e de acordo com uma nota de rodapé no próprio artigo “its publication has been delayed for security reasons” (a sua publicação foi retardada por motivos de segurança), só viria a ser publicado anos mais tarde, em 1944.

Os esforços da equipa de Oxford foram suficientemente impressionantes para conseguirem mais apoio do Rockefeller Foundation⁶. Na primavera de 1941 Warren Weaver

¹ Robert D. Coghill, “Penicillin-science’s Cinderella,” *Chemical & Engineering News* 22.8 (1944): 588–593.

² Fletcher, “First clinical use of penicillin”, *op. cit.*

³ N. G. Heatley, “A Method for the Assay of Penicillin,” *Biochemical Journal* 38 (1944): 61–65.

⁴ R E Dolkart, F L Dey e G X Schwemlein, “Penicillin assay techniques: a comparative study,” *Journal of Bacteriology* 53 (1947): 17–24.

⁵ J. C. Clayton et al., “Preparation of Penicillin. Improved Method of Isolation,” *Biochemical Journal* 38 (1944): 453–458.

⁶ Lax, *The Mold in Dr. Florey’s Coat. The story of the penicillin miracle*, *op. cit.*: 158.

(1894-1978), diretor do Rockefeller Foundation Natural Science Division visitou Oxford. Ao observar os resultados obtidos ficou convencido do potencial terapêutico da penicilina. Convidou Florey e Heatley a irem aos EUA para conseguirem o apoio da indústria americana para produzir penicilina¹. Nesta altura Inglaterra já se encontrava em plena II Guerra Mundial e todos os seus recursos e indústria estavam direcionados neste sentido, como tal a 27 de Junho de 1941 Florey e Heatley partiram para os EUA, via Lisboa, de modo a procurarem apoio da indústria farmacêutica americana para a produção em larga escala da penicilina².

Nos EUA Florey contactou com Charles Thom que anos antes tinha classificado o *Penicillium* de Fleming. Thom trabalhava para o departamento de agricultura. Este apresentou Florey a Percy Wells, cientista do departamento de agricultura que encaminhou os cientistas ingleses para o recém-formado Northern Regional Research Laboratory em Peoria, Illinois³.

O laboratório em Peoria detinha grande experiência no cultivo de fungos, o seu objetivo principal era a obtenção de substâncias químicas úteis a partir de produtos excedentes da agricultura. A excelência na área da microbiologia dos cientistas ingleses foi complementada com a perspectiva tecnológica na área da engenharia dos americanos. O contraste era muito grande entre o departamento de patologia de Oxford com poucas capacidades financeiras e técnicas e o moderno e bem equipado laboratório de Peoria. No entanto a complementaridade entre o *know-how* dos ingleses e a capacidade técnica dos americanos contribuiu em grande parte para o sucesso da produção em larga escala da penicilina⁴.

A equipa de cientistas do laboratório de Peoria detinha uma grande experiência na cultura de fungos com técnicas de fermentação profunda, contrariamente aos ingleses que utilizavam técnicas de superfície. A técnica de fermentação profunda foi desenvolvida em Delft, na Holanda, sendo ainda pouco conhecida nos EUA e completamente desconhecida em Inglaterra⁵. Os investigadores holandeses da Netherlands Yeast and Spirit Factory, mesmo após a ocupação nazi e trabalhando em segredo conseguiram produzir com sucesso bacinol, nome de código que atribuíram à penicilina⁶.

¹ Ibid, p. 159.

² Hoeprich, "The Penicillins, Old and New", *op. cit.*

³ Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 168.

⁴ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 34.

⁵ Ibid: 35.

⁶ Marlene Burns, JW Bennett e P.W.M. van Dijk, "Code Name Bacinol," *ASM News* 69.1 (2003): 25-31.

A técnica de fermentação profunda embora fácil de realizar levantava três problemas de difícil resolução, a agitação, o arejamento e assepsia. Os cientistas americanos conseguiram resolver estas questões utilizando um bidão rotativo com injeção de ar estéril. O aperfeiçoamento desta técnica foi crucial no aumento da produção de penicilina¹.

O aumento da produtividade com este método foi notável, em dois dias conseguiam obter uma quantidade de penicilina maior que aquela produzida em onze dias utilizando as técnicas tradicionais.

Outro fator importante no aumento da produção de penicilina foi a adição de “cornsteep liquor” (licor de milho) ao meio de cultura. Esta descoberta foi feita por Andrew Moyer, cientista de Peoria². Este produto excedente da agricultura fornecia a fonte de nitrogênio ao meio de cultura e diminuiu grandemente o custo da matéria-prima empregue, tendo sido a chave para a produção barata de penicilina³.

Outro aditivo que se revelou de grande importância para o aumento de produção de penicilina foi a junção de lactose ao meio de cultura, esta iria funcionar como fonte de energia e permitiu, juntamente com o licor de milho aumentar a produção de penicilina de 2 unidades por mililitro (produzidas em Oxford) para 100 unidades por mililitro. O próximo passo foi procurar uma estirpe de *Penicillium* que produzisse maior quantidade de penicilina que a original de Fleming. Após testarem muitos fungos encontraram um no mercado de Peoria, o *Penicillium chrysogenum*, com essa capacidade⁴. Mais tarde Alexander Hollaender, cientista de origem alemã, investigador no National Institutes of Health em Washington, cuja especialidade era a utilização de radiações para induzir modificações genéticas, contribuiu para incrementar a produção de penicilina. Ao aplicar raios X no *Penicillium* conseguiu que este produzisse 500 unidades de penicilina por mililitro e mais tarde com a aplicação de raios ultra violeta aumentaram a produção para 1000 unidades por mililitro⁵. Com a irradiação o *Penicillium chrysogenum* produzia penicilina com uma grande atividade *in vitro*, 3000 unidades por mililitro, mas quando testada *in vivo* verificou-se que tinha menos atividade terapêutica que a penicilina convencional. Os investigadores rapidamente aperceberam-se que o *P.*

¹ Veja-se sobre este assunto, Marlene Burns, “Wartime research to post-war production: Bacinol, dutch penicillin, 1940-1950,” in *Circulation of Antibiotics : Journeys of Drug Standards, 1930-1970*, ed. Ana Romero, Christoph Gradmann e Maria Santemases, (Madrid, 2009): 262.

² “Penicillin: A Wartime Accomplishment,” *Chemical & Engineering News* 23.24 (1945): 2310–2316.

³ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 36.

⁴ “Penicillin: A Wartime Accomplishment”, *op. cit.*

⁵ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 40.

chrysogenum quando irradiado produzia não um tipo de penicilina mas sim dois, a penicilina K e a penicilina G, sendo esta última a que detinha grande atividade terapêutica. A penicilina K embora sendo mais ativa *in vitro* quando administrada formava uma ligação muito forte com as proteínas ficando indisponível para exercer a sua atividade antibacteriana. Ao fornecerem ácido fenilacético ao meio de cultura, os investigadores conseguiram direcionar a produção para a penicilina G¹.

Pouco tempo após a sua chegada a Peoria, Florey partiu para prosseguir a sua campanha de angariação de apoio junto da indústria farmacêutica norte americana. Heatley no entanto permaneceu em Peoria de modo a transmitir os seus conhecimentos aos americanos e colaborar na produção em larga escala de penicilina.

Em 1945 foi dado mais um passo importante na história da penicilina quando Dorothy Hodgkin (1910-1994)² determinou, através da cristalografia de raios X, a estrutura química tridimensional da penicilina³. O resultado dos seus trabalhos só foi publicado em 1949⁴. Até ser clarificada a estrutura da penicilina supunha-se que a síntese química da molécula iria solucionar os problemas da produção em larga escala⁵ mas quando a estrutura da penicilina foi determinada ficou evidente que a dificuldade e os custos associados à produção por esta via seriam demasiado elevados para se tornar viável⁶.

A primeira administração de penicilina nos Estados Unidos ocorreu em Março de 1942 no New Haven Hospital em Yale⁷. A doente, Anne Sheafe Miller, de 33 anos, encontrava-se internada na unidade de isolamento do New Haven Hospital com uma septicemia estreptocócica beta hemolítica. O seu médico John Bumstead convenceu John Fulton, amigo e contemporâneo de Florey em Oxford, também internado nessa altura com uma grave infeção pulmonar, a tentar

¹ Hoeprich, "The Penicillins, Old and New", *op. cit.*

² Dorothy Crowfoot Hodgkin, química britânica que se especializou em cristalografia de raios X. Através da utilização desta técnica determinou a estrutura química tridimensional de inúmeras biomoléculas entre as quais a penicilina e a vitamina B12. Em 1964 foi atribuído a Dorothy Hodgkin o Prémio Nobel da Química pela determinação da estrutura química de importantes compostos bioquímicos com a utilização de técnicas de raios X.

³ Editorial Board of the Monograph on Chemistry of Penicillin, "The Chemical Study of Penicillin: A brief history," *Science* 105.2737 (1947): 563–659.

⁴ D. Crowfoot et al., "X-ray Crystallographic investigation of the structure of penicillin," in *Chemistry of Penicillin*, ed. H. T. Clarke, J. R. Johnson e R. Robinson, (Princeton University Press, 1949): 310–367.

⁵ Maria Serpa dos Santos, "Penicilina e produtos similares," *Notícias Farmacêuticas* X.9-10 (1944): 505–521. A autora, professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e cientista, foi uma das pioneiras do estudo da penicilina em Portugal.

⁶ Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 227.

⁷ "Editorials - The history of penicillin," *The Journal of the American Medical Association* 126.3 (1944): 170–172.

obter o novo medicamento – a penicilina¹. Florey havia descrito a utilização da penicilina em Inglaterra em 1941 e John Fulton tinha conhecimento dos seus trabalhos. A primeira ampola de penicilina foi enviada pela Merck&Co em Rahway, New Jersey para o John Bumstead em New Haven a 12 de Março de 1942, sábado. Após a reconstituição e esterilização da solução de penicilina foram administradas à doente, pelo interno Charles M. Grossman, 5000 unidades do antibiótico por via intravenosa, seguidas de novas administrações de 4 em 4 horas². Poucas horas após a instituição da terapêutica a temperatura da doente baixou para valores normais, a urina da paciente foi recuperada para extração da penicilina³. Na segunda-feira seguinte a paciente encontrava-se desperta e já se alimentava⁴. Em 2008 Charles Grossman publicou no *Annals of Internal Medicine* o artigo “The first use of penicillin in the United States”⁵ onde descreveu o tratamento de Anne Miller e referiu o papel desempenhado por John F. Fulton, apresentando-o como um dos principais dinamizadores do desenvolvimento da penicilina nos EUA, tendo contribuído para demonstrar o enorme valor do fármaco e para o nascimento da era dos antibióticos. Anne Miller viveu até aos 90 anos de idade, falecendo a 27 de Maio de 1999⁶.

1.3. A II Guerra Mundial e o desenvolvimento de medicamentos à base de penicilina - a utilização em massa nas tropas aliadas

A descoberta da penicilina deve-se a circunstâncias do acaso mas foi a necessidade criada pela II Guerra Mundial que serviu de catalisador para a sua produção, distribuição e difusão em todo o mundo. Os governantes das nações aliadas desde cedo reconheceram a importância que a penicilina poderia vir a exercer no conflito e juntamente com académicos e industriais tornaram prioridade o desenvolvimento de técnicas que permitissem a produção de penicilina em quantidades suficientes para satisfazer as necessidades das suas tropas. Foram criados centros de investigação destinados a estudar as infeções mais suscetíveis à penicilina,

¹ M Tager, “John F. Fulton, coccidioidomycosis, and penicillin,” *The Yale journal of biology and medicine* 49.4 (1976): 391–398.

² Grossman, “The First Use of Penicillin in the United States”, *op. cit.*

³ Cf. Louis S. Goodman e Alfred Gilman, *The pharmacological basis of therapeutics*, 2 nd Edition. (New York: The MacMillan Company, 1955): 1325.

⁴ Cf. Queijo, *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, *op. cit.*: 155.

⁵ Grossman, “The First Use of Penicillin in the United States”, *op. cit.*

⁶ Wolfgang Saxon, “Anne Miller, 90, first patient who was saved by penicillin,” *The New York Times* (New York, 1999).

os melhores meios de administração do medicamento e tempo ideal de tratamento¹. Os trabalhos realizados nestes centros viriam a constituir os alicerces do conhecimento clínico sobre a penicilina.

Até ao Verão de 1942 o conhecimento sobre a penicilina e o seu potencial terapêutico estavam restritos à comunidade científica e a alguns políticos sendo praticamente desconhecidos do grande público, mas a partir 27 de Agosto de 1942 com a publicação do artigo “Penicillium”² pelo periódico *The Times* e poucos dias depois, a 4 de Setembro de 1942, com a transmissão, pela estação de rádio britânica BBC, do programa “Ariel in Wartime”³ dedicado à penicilina, o antibiótico foi amplamente divulgado tornando-se no acontecimento que mais esperança trouxe nos tempos difíceis de guerra. A partir desse momento a penicilina foi meritória da atenção de governantes, financiadores, investigadores, indústria farmacêutica e do próprio público tornando-a num fenómeno mediático que transformou profundamente o modo de pensar e agir⁴. Até à necessidade de produção de grandes quantidades de penicilina era impensável haver uma colaboração aberta e total entre indústrias farmacêuticas, governos e mesmo investigadores de diferentes países mas a necessidade de aumentar a produção de penicilina conseguiu promover a estreita colaboração entre todos os intervenientes, permitindo que o primeiro antibiótico ficasse disponível para o tratamento de militares e mais tarde de toda a população civil.

Até ao final de 1941 os EUA ainda não tinham entrado na II Guerra Mundial, o Reino Unido por seu lado encontrava-se bastante debilitado pelo conflito. As principais cidades inglesas tinham sofrido bombardeamentos, a comida e os combustíveis encontravam-se racionados e os recursos da indústria produtora estavam canalizados para o fabrico de material de guerra. Foi neste cenário que a indústria farmacêutica britânica recebeu a notícia da penicilina. Apesar das suas dificuldades as cinco maiores indústrias farmacêuticas britânicas, May&Baker, Glaxo, Burroughs Wellcome, British Drug House e Boots, uniram-se para formar em 1941 a Therapeutic Research Corporation que tinha como objetivo a partilha de informação para a obtenção de um método mais eficaz de produção em larga escala de penicilina⁵. No entanto mesmo com o apoio governamental e da equipa de Oxford os poucos recursos da

1 “The Penicillin Position,” *British Medical Journal* 2.4312 (1943): 269–270.

2 “Penicillium,” *The Times* (London, UK, 1942).

3 Gilbert Shama, “Antibiotics: the BBC, penicillin, and the second world war,” *British Medical Journal* 337.7684 (2008): 1464–1466. Trata-se de um estudo onde fica muito clara a importância da divulgação pelos *media* da penicilina.

4 Cf. Coghill, “Penicillin-science’s Cinderella”, *op. cit.*

5 Cf. Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 143.

indústria farmacêutica britânica não permitiram que o objetivo fosse concretizado. Em 1942 foi formada, em Inglaterra, a General Penicillin Committee para supervisionar a produção da penicilina, às cinco grandes indústrias farmacêuticas inglesas pertencentes ao Therapeutic Research Corporation juntaram-se mais duas empresas a Imperial Chemical Industries e a Kemball Bishop que mantiveram o contacto direto com a equipa de Oxford. A 25 de Setembro Sir Cecil Weir, diretor geral do equipamento, convocou uma reunião com Fleming, Florey, Raistrick e a indústria farmacêutica. Nesta reunião ficou decidido que toda a informação sobre a penicilina seria partilhada, com o objetivo de produzir penicilina de forma rápida e abundante. Pela primeira vez todos interessados na produção do medicamento iriam partilhar os seus conhecimentos e investigação sem qualquer ambição ou lucro¹.

A falta de capacidade de resposta da indústria britânica levou Howard Florey a dirigir-se aos EUA. Os EUA ainda eram uma nação em paz com vastos recursos financeiros e com uma indústria farmacêutica dotada de tecnologia inovadora. Ciente da necessidade de apoio para a produção massiva de penicilina Howard Florey, juntamente com Norman Heatley, partiu a 27 de Junho de 1941 para os EUA.

Em Junho de 1941 o Presidente dos EUA, Franklin D. Roosevelt, constituiu o Office of Scientific Research and Development (OSRD) com o objetivo de financiar e desenvolver projetos científicos com utilidade para o conflito emergente. O OSRD encontrava-se organizado em cinco departamentos de acordo com a área científica abrangida. O departamento do OSRD responsável por promover a investigação científica na área da saúde era o Committee on Medical Research (CMR), presidido pelo farmacologista da Universidade da Pensilvânia, Alfred Newton Richards².

Após a chegada aos EUA Florey contactou por intermédio de John Fulton, seu contemporâneo da Universidade de Cambridge, com o presidente do National Research Council Committee on Infectious Diseases que o encaminhou para o Northern Regional Research Laboratory em Peoria. Aqui a partir da colaboração entre os investigadores da Universidade de Oxford e os investigadores do Northern Regional Research Laboratory foi concebido um método rentável para produzir penicilina em grandes quantidades, conforme esclarecemos anteriormente.

¹ Cf. Masters, *Miracle drug: the inner history of penicillin*, op. cit.: 136.

² Irvin Stewart, *Organizing Scientific Research for War The Administrative: History of the Office of Scientific Research and Development*, 1ª edição. (Boston: Little, Brown and Company, 1948): 98.

A 8 de Outubro de 1941 o Committee on Medical Research convocou uma reunião, em que participaram membros do National Research Council, do Department of Agriculture e representantes das empresas Merck&Co., Inc., Squibb Institute of Medical Research, Pfizer e Lederle, com o objetivo de traçar um plano de cooperação para a produção massiva de penicilina¹. A produção de penicilina em grande quantidade só era viável se existisse um processo de produção rentável. A colaboração de Howard Florey, Norman Heatley com os investigadores do Northen Regional Research Laboratory em Peoria, Illinois levou ao aumento da eficácia do processo de extração da penicilina, viabilizando a sua produção em larga escala. O desenvolvimento de um método rentável de produção, extração e purificação da penicilina assegurou a colaboração da indústria farmacêutica americana que investiu todos os seus recursos no projeto². O resultado dos esforços foi recompensado e em 1942 foram enviadas as primeiras doses de penicilina para as tropas na frente de combate no norte de África. Os médicos militares rapidamente se aperceberam do valor terapêutico da penicilina mas a quantidade que lhes era enviada era escassa³.

Em 1943 nos EUA a War Production Board assumiu a responsabilidade de aumentar a produção de penicilina. Foram selecionadas 21 empresas para produzir penicilina entre as quais a Merck&Co., Squibb Institute of Medical Research, Pfizer, Lederle e a Abbot Laboratories. A War Production Board supervisionou a produção e controlou a distribuição de toda a penicilina produzida⁴.

Nos primeiros 5 meses de 1943 foram produzidas 400 milhões de unidades de penicilina. Nos 7 meses seguintes produziram-se 20.5 biliões de unidades um aumento de mais de 500 vezes. A partir de Maio de 1945 já eram distribuídas 620 biliões de unidades de todos os meses⁵.

A produção de penicilina em grandes quantidades e em tão pouco tempo foi um dos resultados mais importantes da colaboração interdisciplinar, no entanto, outros se seguiram dos quais resultaram claras vantagens para a saúde pública. Áreas como a cirurgia ortopédica, a nutrição, quimioterapia e transfusões sanguíneas são exemplo disso⁶.

¹ Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 173.

² Coghill, “Penicillin-science’s Cinderella”, *op. cit.*

³ Wyatt, “Robert Pulvertaft’s use of crude penicillin in Cairo”, *op. cit.*

⁴ Lax, *The Mold in Dr. Florey’s Coat. The story of the penicillin miracle*, *op. cit.*: 222.

⁵ “Penicillin: A Wartime Accomplishment”, *op. cit.*

⁶ Cf. Stephen T Casper, “The origins of the Anglo-American Research Alliance and the incidence of civilian neuroses in Second World War Britain.” *Medical history* 52.3 (2008): 327–46.

Em 1942 a penicilina foi disponibilizada para uso militar, as primeiras doses foram enviadas para o Médio Oriente para o Central Pathological Laboratory em Agosto desse mesmo ano. O Major R.J.V. Pulvertaft, diretor do Fifteenth Scottish General Hospital no Cairo, foi o primeiro a utilizar penicilina numa zona de guerra¹. A quantidade de penicilina que lhe foi enviada era muito limitada pelo que decidiu utilizá-la no tratamento tópico de feridas de guerra. Ao contrário de Florey que utilizou toda a penicilina que tinha disponível num único doente, Pulvertaft optou por não utilizar as poucas reservas de penicilina que tinha ao seu dispor no tratamento a uma só pessoa gravemente enferma mas antes utiliza-la num número alargado de doentes em aplicação tópica em conjunto com os seus tratamentos experimentais. Em 1943 publicou dois artigos na revista *The Lancet* com o resultado dos seus trabalhos “Bacteriology of war wounds”² e “Local therapy of war wounds. 1. With penicillin”³.

Os casos estudados por Pulvertaft demonstraram a importância da penicilina no tratamento das feridas de guerra assim como os resultados surpreendentes nos doentes nos quais o tratamento com sulfanilamidas tinha sido ineficaz. Ele recebeu três lotes de penicilina: a primeira em Julho de 1942 vinda de Oxford, outra em Novembro de 1942 e a terceira em Março de 1943 vindas da Imperial Chemical Industries. As quantidades de penicilina que lhe foram enviadas eram muito pequenas e Pulvertaft resolveu produzir a sua própria penicilina “bruta” de acordo com os métodos descritos por Fleming. Dos 15 casos descritos 4 foram tratados com filtrados de penicilina produzidos localmente. A penicilina produzida pelo Major Pulvertaft era também enviada para outros hospitais militares. Como a penicilina era considerada um produto de guerra pelas forças aliadas havia sempre a preocupação de não ser posta à disposição do inimigo⁴.

Ao contrário de Fleming que não tinha grandes condições para produzir o filtrado de penicilina nem grande receptividade por parte dos clínicos da época Pulvertaft tinha ao seu dispor muitos feridos de guerra e um hospital onde se faziam tratamentos tópicos. Pulvertaft estava mais bem equipado que Fleming para produzir a penicilina, conseguiu ultrapassar o problema da rápida perda de atividade dos filtrados ao adicionar-lhes metiolato e com o elevado número de feridos que tinha ao seu dispor conseguia também utilizar mais rapidamente os filtrados

¹ Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, *op. cit.*: 65.

² R J V Pulvertaft, “Bacteriology of war wounds,” *The Lancet* 242.6253 (1943): 1–2.

³ R J V Pulvertaft, “Local therapy of war wounds. 1. With penicillin,” *The Lancet* 242.6264 (1943): 339–348.

⁴ Wyatt, “Robert Pulvertaft’s use of crude penicillin in Cairo”, *op. cit.*

produzidos. O conhecimento prévio da atividade dos filtrados de penicilina contribuiu igualmente para o sucesso dos seus trabalhos¹.

Devido à escassez de penicilina purificada as propriedades terapêuticas dos filtrados de penicilina foram novamente exploradas. Começou a ser produzida “penicilina caseira”² com o objetivo de se obter o medicamento em quantidades suficientes para ser utilizado diretamente em hospitais e em consultórios particulares no tratamento dos seus pacientes³. Foram desenvolvidos três métodos principais para a aplicação tópica dos filtrados de culturas de penicilina⁴. Estes métodos consistiam em utilizar filtrados líquidos de penicilina aplicados em gaze ou outro material absorvente, utilizar compressas impregnadas com *P. notatum* normalmente em associação com os filtrados líquidos e utilizar penicilina “bruta” em agar.

Um número considerável de curas foi conseguido com a utilização de penicilina por métodos artesanais, mas os receios quanto à produção não controlada e à pureza dos filtrados produzidos acabou por limitar o seu uso⁵. Paralelamente a penicilina purificada ficou mais acessível tornado a utilização destes filtrados desnecessária.

As entidades oficiais não apoiaram a produção nem a utilização de penicilina “bruta” no início dos anos 40⁶. Embora houvesse alguns perigos provenientes da sua utilização numerosos estudos demonstram que a penicilina “bruta” poderia aliviar o sofrimento e inclusivamente salvar vidas⁷.

Em 1944, Charlotte Dunayer e Lillian Buxbaum publicam o artigo “Crude Penicillin: Its Preparation and Clinical Use Externally”⁸ no *Annals of Surgery* onde descrevem os métodos que utilizaram para produzir penicilina bruta bem como o sucesso que obtiveram na sua aplicação no Willard Parker Hospital, em Nova Iorque.

Em 1943 iniciou-se a produção de penicilina em larga escala tanto em Inglaterra como nos EUA, no entanto o fornecimento do medicamento às forças armadas absorvia a quase totalidade da produção não havendo penicilina suficiente para ser distribuída em hospitais civis

¹ Ibid.

² Kenneth B. Raper e Robert D Coghill, “‘Home made’ penicillin,” *The Journal of the American Medical Association* 123.17 (1943): 1135.

³ Cf. Wainwright, *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics*, *op. cit.*: 68.

⁴ Cf. Wainwright, “The history of the therapeutic use of crude penicillin”, *op. cit.*

⁵ Raper e Coghill, “Correspondence - ‘Home made’ penicillin”, *op. cit.*

⁶ Ibid.

⁷ Wainwright, “The history of the therapeutic use of crude penicillin”, *op.cit.*

⁸ Charlotte Dunayer, Lillian Buxbaum e Hilda Knobloch, “Crude penicillin: its preparation and clinical use externally,” *Annals of Surgery* 119 (1944): 791–795.

ou em consultórios de clínica geral¹. Em Agosto de 1943 o *British Medical Journal* publicou o comunicado “Supplies and distribution of penicillin”². Esta nota informativa, da responsabilidade do Medical Research Council, alertava os profissionais de saúde para a possível inexistência de penicilina para uso civil até ao final da guerra e pedia à população para não efetuar pedidos do medicamento, visto ser impossível satisfazê-los³. Howard Florey recebia com frequência pedidos de penicilina de familiares de doentes, que necessitavam do medicamento para o seu tratamento, a estas cartas era obrigado a responder “não disponível” ou “lamento mas nada podemos fazer”⁴.

Com o aperfeiçoamento dos métodos de produção da penicilina e consequente aumento das quantidades disponíveis foram implementados centros de investigação, em Inglaterra e nos EUA, para estudar as propriedades do medicamento e os métodos mais eficazes para a sua utilização. Apesar do incremento na produção as quantidades de penicilina existentes ainda eram limitadas e os primeiros trabalhos efetuados sobre o fármaco visaram o estudo das vias de administração e das doses ideias para o tratamento de infeções onde a utilização deste medicamento já havia sido comprovada. Com a descoberta de métodos mais rentáveis de produção as quantidades de penicilina aumentaram o que tornou possível a introdução do medicamento noutras áreas da terapêutica⁵.

Em Inglaterra, o Medical Research Council constituiu o Committee on Clinical Trials of Penicillin. Este comité, responsável pela distribuição da penicilina para estudos terapêuticos⁶, criou oito centros de investigação para determinar os métodos mais eficazes de utilização da penicilina, quatro centros dedicavam-se ao estudo da penicilina quando administrada por via sistémica enquanto os restantes estudavam a aplicação tópica do medicamento. Embora a finalidade dos centros fosse distinta a sua política era idêntica: estudar os casos em que a eficácia da penicilina estava comprovada para a definição da dose mínima eficaz, estudar os métodos mais eficientes para a administração do fármaco bem como outros fatores dos quais dependesse o sucesso. Apesar da total colaboração entre o Ministry of Supply e as indústrias farmacêuticas a quantidade de penicilina produzida ainda era muito pequena não sendo suficiente para suportar as necessidades da população por esta razão os centros de

¹ “The Penicillin Position”, *op. cit.*

² Medical Research Council, “Supplies and distribution of penicillin,” *British Medical Journal* 2.4312 (1943): 274.

³ “The Penicillin Position”, *op. cit.*

⁴ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 59.

⁵ “The Penicillin Position”, *op. cit.*

⁶ Medical Research Council, “Supplies and distribution of penicillin”, *op. cit.*

investigação não eram do conhecimento geral¹. Por razões de segurança os centros de investigação foram posicionados em diferentes zonas do país e a sua localização foi mantida em sigilo².

De acordo com o relatório de um desses centros³, a penicilina tinha todas as propriedades necessárias para ser um bom agente quimioterapêutico, possuía uma elevada capacidade de inibir o crescimento das bactérias, não era afetada pelo ambiente, a existência de pus, soro ou sangue não afetavam a sua ação e era isenta de toxicidade para as células animais o que constituía uma grande vantagem em relação a todos os outros agentes conhecidos até então.

Em 1941 a penicilina utilizada pela equipa da Universidade de Oxford era produzida em quantidades muito pequenas e com baixo grau de pureza, a sua atividade era de aproximadamente 40 unidades por miligrama, mas em 1942, com o aperfeiçoamento das técnicas de produção e extração, a pureza conseguida já era de 500 unidades por miligrama, no entanto as perdas de produto durante o processo eram elevadas e só 15% era aproveitável. Apesar destas dificuldades a penicilina obtida tinha um elevado poder inibitório e era pouco tóxica⁴.

A aplicação tópica exigia quantidades muito inferiores de penicilina para se obter a cura e restaurar a função de um membro, permitindo o tratamento de um maior número de doentes. Estudos realizados nos centros de investigação concluíram que a dose correta de penicilina para tratamento de septicemias era de 120 000 unidades por dia, durante uma semana ou mais semanas, administradas por via sistémica. Deste modo, para o tratamento de um único caso clínico despendiam-se cerca de um milhão de unidades de penicilina, por seu lado com a aplicação tópica a utilização de alguns milhares de unidades de penicilina eram suficientes para a cura. Por razões de escassez do medicamento também os casos em que se optasse pelo tratamento com penicilina deveriam ser criteriosamente escolhidos⁵, tornando difícil a decisão entre utilizá-la em aplicação tópica para aliviar o sofrimento de vários feridos ou despender da mesma quantidade de medicamento para salvar a vida de uma única pessoa gravemente doente⁶.

¹ Ibid.

² Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 146.

³ J T Barron et al., "An investigation of the therapeutic properties of penicillin - A report to the Medical Research Council," *British Medical Journal* 1.4345 (1944): 513-514.

⁴ "The Penicillin Position", *op. cit.*

⁵ Barron et al., "An investigation of the therapeutic properties of penicillin - A report to the Medical Research Council", *op. cit.*

⁶ "The Penicillin Position", *op. cit.*

Durante a II Guerra Mundial Hugh Cairns, professor de cirurgia na Universidade de Oxford, foi o responsável pela criação das MNSU - Mobile Neurosurgical Unit (unidades móveis de neurocirurgia). Estas unidades móveis tinham como objetivo fornecer um tratamento médico especializado aos feridos da frente de combate, vinte e quatro a quarenta e oito horas após a lesão, estavam equipadas com a tecnologia necessária para o tratamento das feridas traumáticas do cérebro e com clínicos especializados na área da neurocirurgia. Foram criadas oito MNSU distribuídas pelos focos mais importantes de batalha. A unidade móvel número quatro foi destacada, em Dezembro de 1942, para o Norte de África e foi nesta unidade que Howard Florey e Hugh Cairns realizaram os primeiros ensaios sobre a eficácia da penicilina em feridas traumáticas do sistema nervoso¹. Este estudo consistiu na aplicação tópica de penicilina em feridas traumáticas cérebro e demonstrou a utilidade do medicamento no tratamento deste tipo de lesões. O artigo “Gunshot wounds of the head in the acute stage”² publicado por Hugh Cairns, em 1944, no *British Medical Journal* descreve o resultado destes ensaios. Este estudo estava englobado numa investigação mais abrangente realizada por Cairns e Florey sobre a eficácia da penicilina em aplicação tópica no tratamento de feridas de guerra. O estudo decorreu no Norte de África durante o verão de 1943 e envolveu a colaboração de cirurgiões do exército britânico destacados no local. Foram estudados diferentes tipos de feridas de guerra como fraturas recentes, feridas recentes dos tecidos moles, feridas que já se encontravam infetadas e queimaduras, sendo escolhida a via de administração cutânea por requerer menores quantidade de medicamento. Os resultados do trabalho foram apresentados ao War Office e ao Medical Research Council através do relatório “A preliminary report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin in War Wounds”³. Este relatório de carácter confidencial apesar de ter veiculado informações de grande interesse sobre a utilização clínica da penicilina foi alvo de algumas críticas por não terem sido utilizados grupos de controlo na realização dos ensaios⁴.

Os trabalhos efetuados por Cairns e Florey foram os primeiros a demonstrar a utilidade da penicilina no tratamento de lesões traumáticas do cérebro, mais tarde outros autores, Edith Dumoff-Stanley, Harry F Dowling e Lewis K Sweet, estudaram a absorção e distribuição do medicamento no fluido cérebrospinal. Os autores através dos seus trabalhos experimentais comprovaram que a penicilina era eliminada muito lentamente do fluido cérebrospinal para o

¹ Schurr, “The evolution of field neurosurgery in the British Army”, *op. cit.*

² Hugh Cairns, “Gunshot wounds of the head in the acute stage,” *British Medical Journal* 1.4331 (1944): 33–37.

³ Hugh Cairns e Howard Florey, *A preliminary report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin in War Wounds*, (London, 1943).

⁴ “Penicillin in battle wounds,” *British Medical Journal* 2.4327 (1943): 750.

sangue e que o medicamento não era absorvido para este fluido quando administrado por via sistêmica. Com base nestes resultados Stanley, Dowling e Sweet administraram penicilina por via intrarraquidiana para tratar infecções intracranianas tendo o medicamento demonstrado elevado valor terapêutico. Publicaram o resultado do seu trabalho em 1945 no *Journal of Clinical Investigation* através do artigo “The absorption into and distribution of penicillin in the cerebrospinal fluid”¹.

Estes estudos e os realizados por Cairns e Florey constituíram o ponto de partida para o desenvolvimento de outros trabalhos sobre a utilização da penicilina na neurocirurgia. Em 1947 foi publicado na revista *Proceedings of the Royal Society of Medicine* na sua rubrica *Section of Neurology* o artigo “Discussion on penicillin in neurology”². Este artigo compila vários trabalhos de diversos autores sobre a utilização da penicilina na área da neurologia. O primeiro trabalho referenciado é da autoria de Hugh Cairns e aborda o tema “Penicillin in suppurative conditions of the brain and meninges”. O autor expõe as bases gerais do tratamento com penicilina referindo os resultados que obteve com a utilização de diferentes vias de administração. Refere a utilização de penicilina no tratamento da paquimeningite purulenta, doença infecciosa com um índice de mortalidade extremamente elevado, em que conseguiu curar seis dos onze pacientes tratados. Cairns descreve como foi possível com a “ajuda da penicilina”³ extrair com sucesso abscessos cerebrais de difícil localização e que a utilização de penicilina reduziu significativamente a incidência das infecções pós-operatórias. Outro trabalho de significativo interesse foi apresentado por Honor V. Smith, clínico no Nuffield Department of Surgery em Oxford. No seu estudo “The treatment of leptomeningitis with penicillin” o autor descreve vários métodos utilizados no tratamento de diferentes formas de meningite e que independentemente das complicações que surgiram concluiu que a introdução da penicilina no tratamento desta patologia melhorou substancialmente o prognóstico da doença. No estudo seguinte “Penicillin in neurosyphilis” C. Worster-Drought refere que “a penicilina tem um lugar estabelecido e definitivo no tratamento da neuro sífilis”⁴, menciona que os trabalhos realizados nas forças armadas Norte Americanas e Britânicas no decurso da II Guerra Mundial comprovaram o papel do medicamento no tratamento desta patologia mas que estudos subsequentes admitem a necessidade da utilização de doses superiores de penicilina e de períodos de tratamento mais prolongados.

¹ Edith Dumoff-Stanley, Harry F Dowling, e Lewis K Sweet, “The absorption into and distribution of penicillin in the cerebrospinal fluid,” *Journal of Clinical Investigation* (1945): 87–93.

² “Discussion on penicillin in neurology”, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 40 (1947) 29–34.

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

Em 1949 Hugh Cairns publicou na revista *British Medical Journal* o artigo “Surgical aspects of meningitis”¹. Neste trabalho o autor refere que a penicilina contribuiu para o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento da meningite. Segundo Cairns a aplicação local de penicilina nas feridas do cérebro reduziu a incidência de infecção de 4.4% para 0.9%, mencionando também que antes do advento da penicilina as infecções intracranianas eram responsáveis por 25% das mortes pós-operatórias e que o medicamento contribuiu para a redução da mortalidade associada a este tipo de infecções.

Com o aumento da utilização clínica da penicilina, tornou-se fundamental controlar a qualidade do medicamento. O Therapeutic Substances Act, existente no Reino Unido desde 1925, era uma medida legislativa que tinha como objetivo controlar o fabrico, venda e importação de substâncias biológicas utilizadas na terapêutica, em 1944 a penicilina foi incluída na lista de substâncias abrangidas pelo Therapeutic Substances Act e todas as formas de penicilina para uso comercial passaram a ser sujeitas a um controlo de qualidade, potência e pureza².

No início da utilização da penicilina os conhecimentos sobre os melhores meios e métodos de administração ainda eram escassos. Sabia-se que uma das suas grandes desvantagens da penicilina como agente quimioterapêutico era ser rapidamente eliminado pelo rim sendo necessárias injeções repetidas e frequentes para manter uma concentração sanguínea com eficácia terapêutica por longos períodos. Do ponto de vista do doente esta situação era indesejável e numerosos investigadores tentaram descobrir métodos que diminuíssem o número de injeções necessárias durante o período de tratamento. O método mais eficaz foi desenvolvido por Monroe J. Romansky e George E. Rittman em 1944³ ao incorporavam a penicilina numa mistura de óleo de amendoim e cera de abelha. Esta mistura retardava a libertação da penicilina nos tecidos diminuindo o número de aplicações diárias necessárias para se manter uma concentração sanguínea eficaz. No entanto esta preparação apresentava alguns inconvenientes, à temperatura ambiente a mistura era sólida necessitando de ser aquecida entre 40° a 50°C para ficar liquefeita e o diâmetro da agulha necessário para a sua aplicação era muito largo o que provocava incómodo no doente. As dificuldades inerentes desta preparação levaram à procura de outras preparações que fossem líquidas à temperatura ambiente, que prolongassem as

¹ Hugh Cairns, “Surgical aspects of meningitis,” *British Medical Journal* 1.4613 (1949): 969–976.

² Cf. Adrian. F. Bristow, Trevor. Barrowcliffe e Derek. R. Bangham, “Standardization of biological medicines: the first hundred years, 1900-2000,” *Notes and Records of the Royal Society* 60.3 (2006): 271–289.

³ MJ Romansky e GE Rittman, “A method of prolonging the action of penicillin,” *Science* 100.2592 (1944): 196–198.

concentrações sanguíneas da penicilina e que pudessem ser administradas com uma agulha de diâmetro mais fino. Com este intuito o Ministry of Health patrocinou uma série de estudos, nos Laboratories of the Wright-Fleming Institute of Microbiology do St. Mary's Hospital em Londres com o objetivo de comparar a concentração sanguínea de penicilina resultante incorporação desta em misturas de óleo de amendoim e cera de abelha e misturas de oleato de etilo e cera de abelha. A penicilina utilizada foi cedida pelos laboratórios Glaxo, Burroughs Wellcome, Imperial Chemical Industries, British Drug Houses e Boots Pure Drug Company¹.

Mais tarde outros autores descreveram novos métodos para prolongar os níveis séricos da penicilina após administração sistêmica. Estas novas formulações minimizavam o desconforto da administração da penicilina e reduziram-na para uma aplicação diária. Este fator foi determinante pois permitiu diminuir os recursos médicos e de enfermagem necessários à administração do medicamento, tornando possível o tratamento dos doentes em ambulatório². Como o tratamento de algumas infecções requeria a aplicação de injeções diárias durante vários dias a investigação prosseguiu no sentido de obter formulações que permitissem fazer o tratamento completo com apenas uma ou duas injeções³.

À semelhança do comunicado emitido no Reino Unido pelo Medical Research Council sobre o fornecimento e distribuição penicilina, nos EUA também foi emitido, em Maio de 1943, um comunicado pelo Committee on Medical Research sobre o medicamento. Neste comunicado, "Penicillin - Statement released by the Committee on Medical Research"⁴, são veiculadas informações sobre a utilidade terapêutica da penicilina no tratamento de doenças infecciosas e os esforços desenvolvidos para aumentar a sua produção. São apresentadas as dificuldades de produção do medicamento em larga escala como justificção para a inexistência de quantidades suficientes do fármaco para a sua distribuição na população civil. Em Dezembro de 1943 o Army Medical Department emitiu um comunicado elucidando o público sobre a distribuição da penicilina e esclarecendo que as quantidades do medicamento produzidas não eram suficientes para cobrir as atuais necessidades do fármaco⁵.

¹ JR May, "Penicillin in Oil-Wax Mixtures," *The British Journal of Venereal Diseases* 24.1 (1948): 18.

² E J Wayne, J Colquhoun e J Burke, "The use of procaine penicillin with aluminium monostearate in adults," *British Medical Journal* 2.4640 (1949): 1319–1322.

³ M G Nelson, J M Talbot e T B Binns, "Benthamine penicillin: a new salt with a prolonged action," *British Medical Journal* 2.4883 (1954): 339–341.

⁴ A. N. Richards, "Penicillin - Statement released by the Committee on Medical Research," *The Journal of the American Medical Association* 122.4 (1943): 235–236.

⁵ "Surgeon general Kirk issues statment on penicillin," *The Journal of the American Medical Association* 123.15 (1943): 974.

Nos EUA também foram organizadas equipas de investigação para estudar a aplicabilidade terapêutica da penicilina. O Committee on Chemotherapeutic and Other Agents, comissão constituída pelo National Research Council e presidida pelo Dr. Chester S. Keefer, era responsável pelo estudo de agentes quimioterapêuticos. Em Agosto de 1943 foi resultado do estudo de 500 casos clínicos tratados com penicilina. O relatório “Penicillin in the treatment of infections - A report of 500 cases”¹ apresentou o resultado dos trabalhos realizados por um grupo de 22 investigadores em que a penicilina foi utilizada no tratamento de 500 doentes. A penicilina utilizada nos ensaios foi fornecida pela Merck&Company, E. R. Squibb&Sons e Charles F. Pfizer Company, os custos de aquisição da penicilina foram suportados pelo Office of Scientific Research and Development. Devido à dificuldade de obtenção de penicilina foi restrito o número de doentes assim como as infeções estudadas. Foi dada prioridade às infeções mais recorrentes nos militares e aquelas que eram resistentes às sulfamidas. Foram utilizadas a via intravenosa, intramuscular e tópica como vias de administração do medicamento. Foram descritas as concentrações e a dosagem de penicilina utilizadas, referida a farmacocinética do medicamento, mencionados os métodos de preparação da penicilina para os tratamentos e pormenorizados os resultados obtidos no tratamento das diferentes patologias, sendo apresentada uma tabela ilustrativa. Do estudo concluíram que a penicilina era um excelente agente terapêutico, com baixa toxicidade e efeitos adversos raros.

Estudos sobre a aplicabilidade terapêutica da penicilina também foram realizados pelo exército dos EUA. Os trabalhos incidiram sobre a eficácia da penicilina no tratamento de infeções cirúrgicas tendo o seu resultado sido publicado em Dezembro de 1943 na revista *The Journal of the American Medical Association* através do artigo “Penicillin therapy of surgical infections in the U. S. Army”². No relatório elaborado pelo Major Champs Lyons esclarece-se o objetivo do estudo, a conceção de dois centros de investigação para a sua realização e a seleção de clínicos que receberam formação especializada para efetuarem os ensaios. O autor descreveu as vias de administração da penicilina, as reações adversas e dosagem recomendada de acordo com as patologias tratadas. O autor refere que foram estudados 209 casos clínicos em que a eficácia da penicilina foi testada no tratamento de infeções agudas e crónicas. Apresenta diversas tabelas onde estão esquematizados os resultados dos ensaios, concluindo que a via intramuscular é a mais eficaz para a administração do medicamento, que a dose eficaz é

¹ Chester S Keefer et al., “Penicillin in the treatment of infections - A report of 500 cases,” *The Journal of the American Medical Association* 122.18 (1943): 1217–1224.

² Champ Lyons, “Penicillin therapy of surgical infections in the U. S. Army,” *The Journal of the American Medical Association* 123.16 (1943): 1007–1018.

dependente do agente patogénico e que os efeitos adversos decorrentes do tratamento com penicilina não são graves e foram observados em somente 5% dos casos. Foi comprovada a ineficácia da penicilina no tratamento da endocardite estafilocócica e a necessidade de recorrer à intervenção cirúrgica para complementar o tratamento da osteomielite dos ossos longos. A penicilina demonstrou grande eficácia no tratamento fraturas infetadas, resultantes de tiros por armas de fogo.

Em Julho de 1943 o US Navy Bureau of Medicine and Surgery (departamento de medicina e cirurgia da marinha dos EUA) através da sua publicação interna de caráter confidencial, *BUMED News Letter*, informou que a penicilina havia sido distribuída em alguns hospitais da marinha e que, assim que as quantidades produzidas o permitissem, sua distribuição seria estendida aos demais hospitais. Dando seguimento a esta informação o Bureau of Medicine and Surgery veiculou as instruções necessárias para a instituição de uma terapêutica com penicilina. O documento “Letter of information and instructions on the use of penicillin”¹ veiculado no *BUMED News Letter*, esclarece sobre a origem e natureza da penicilina, sobre a estabilidade e condições de armazenamento do medicamento e os procedimentos que devem ser adotados para a reconstituição e administração do fármaco. Divulga também as patologias indicadas para o tratamento com penicilina e como deverá ser feita a seleção dos casos clínicos a serem tratados. A via de administração e a dosagem indicada para cada patologia foi igualmente discriminada assim como os possíveis efeitos adversos decorrentes da utilização do antibiótico. De acordo com esta circular, os hospitais deverão instituir um serviço de penicilina ficando o clínico responsável incumbido de organizar a distribuição do medicamento na unidade médica, veicular as informações necessárias para a sua utilização correta, proceder à seleção dos casos clínicos, supervisionar a administração do fármaco assim como recolher e reportar os resultados clínicos observados. Para cada caso clínico deveria ser descrito o historial da doença, os resultados clínicos e laboratoriais que corroboravam o diagnóstico, a dosagem e via de administração utilizadas, os resultados terapêuticos obtidos e eventuais efeitos adversos e dificuldades de administração. Com a compilação destes dados pretendia-se ampliar os conhecimentos existentes sobre a penicilina. Em Março de 1943, antes da publicação desta circular informativa, foram veiculadas informações sobre as propriedades terapêuticas da penicilina sendo feita referência que as dificuldades de produção do antibiótico impedem a sua distribuição generalizada².

¹ Ross T. McIntire, “Letter of information and instructions on the use of penicillin,” *Bumed News Letter* 2.2 (1943): 20–24.

² “The clinical use of penicillin,” *Bumed News Letter* 1.2 (1943): 10–11.

Em Março de 1944 Wallace E. Herrell, investigador da divisão de medicina da Mayo Clinic e publicou o artigo “The clinical use of penicillin: an antibacterial agent of biologic origin”¹ onde descreveu o tratamento de 62 casos clínicos com penicilina naquela instituição. Refere as preparações de penicilina mais adequadas para a utilização clínica, mencionado a dosagem e as vias mais apropriadas para a administração do medicamento e os métodos de estandardização da penicilina. No artigo o autor esclarece que um dos primeiros estudos sobre penicilina nos EUA foi realizado por Martin H. Dawson e seus colaboradores em 1941 e que o seu trabalho incentivou estudos subsequentes sobre o medicamento naquele país. Um resumo do trabalho de Dawson foi publicado na revista *Journal of Clinical Investigation* com o título “Penicillin as a chemotherapeutic agent”² e foi apresentado em Maio de 1941 perante a American Society for Clinical Investigation. No trabalho os autores referem a atividade antibacteriana da penicilina bem como a sua utilização em infeções em humanos. Em 1942 Martin H. Dawson juntamente com Gladys L. Hobby iniciaram no Columbia-Presbyterian Hospital Medical Center um estudo com 100 casos clínicos tratados com penicilina. Na fase inicial do estudo a penicilina foi cedida pelo Charles F. Pfizer and Company e a partir de Agosto de 1942 o medicamento foi providenciado pelo Committee on Medical Research. O resultado deste trabalho “The clinical use of penicillin - Observations in one hundred cases”³ foi publicado em Março de 1944 na revista *The Journal of the American Medical Association*.

Ainda em Março de 1944 Arthur L. Bloomfield, Lowell A. Rantz e William M. M. Kirby, do departamento de medicina do Stanford University School of Medicine publicaram o trabalho “The clinical use of penicillin”⁴ onde relataram a sua experiência na utilização clínica da penicilina. Os autores esclarecem que foi constituída uma equipa para estudar e implementar tratamentos com penicilina. À semelhança dos estudos efetuados noutros centros de investigação foram analisadas as vias de administração mais eficazes para a implementação de tratamentos com penicilina, as dosagens mais adequadas e a toxicidade do medicamento. Em Novembro de 1944 Arthur L. Bloomfield, William M. M. Kirby voltam a abordar o medicamento. Em colaboração com Charles D. Armstrong realizaram um estudo para apurar as causas em que os tratamentos com penicilina falhavam. Na opinião apresentada pelos autores

¹ Wallace E. Herrell, “The clinical use of penicillin: an antibacterial agent of biologic origin,” *Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 622–627.

² Martin Henry Dawson et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent,” *Journal of Clinical Investigation* 20.4 (1941): 433–465.

³ Martin Henry Dawson e Gladys L Hobby, “The clinical use of penicillin - Observations in one hundred cases,” *The Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 611–622.

⁴ Arthur L. Bloomfield, Lowell A Rantz e William M M Kirby, “The cilinal use of penicillin,” *The Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 627–633.

no seu trabalho “A study of ‘penicillin failures’”¹ o estudo de qualquer medicamento deveria incluir as circunstâncias em que o medicamento é eficaz mas também aquelas em que não o é. De acordo com as suas observações as falhas no tratamento surgem quando os microrganismos são insensíveis ao medicamento e quando a dose utilizada ou tempo de tratamento são insuficiente para debelar as bactérias, também concluíram que em alguns casos é necessário complementar o tratamento com uma limpeza cirúrgica do local.

As doenças venéreas e especialmente a sífilis são patologias que tiveram, e continuam a ter, um grande impacto na saúde pública². Até ao surgimento dos antibióticos o seu tratamento era feito com compostos à base de arsénio e bismuto, os tratamentos eram prolongados, as injeções frequentes e o não cumprimento dos tratamentos tornava-os ineficazes³ sendo propagação das doenças inevitável e constante.

Em tempos de guerra, as doenças venéreas tornavam-se numa preocupação acrescida para as entidades governamentais visto os soldados infetados ficarem incapacitados para combaterem. Durante a I Guerra Mundial o índice de infeção por doenças venéreas foi de tal forma elevado que levou à constituição da Division of Venereal Diseases no Public Health Service (Serviço de Saúde Pública) dos Estados Unidos através do Chamberlain-Kahn Act em 1918⁴. Com o surgimento da II Guerra Mundial as entidades oficiais intensificaram as campanhas para o controlo das doenças venéreas fazendo um forte investimento na investigação para o tratamento e prevenção das mesmas⁵. O responsável pelo Public Health Service emitiu comunicados em diversas revistas científicas médicas e farmacêuticas referindo a importância exercida pelo farmacêutico na prevenção das doenças venéreas, este profissional de saúde de fácil acesso ao público, além de poder participar em campanhas educacionais também se encontrava num lugar chave para encaminhar os doentes para o médico de modo a receberem tratamento⁶.

Em Junho de 1943, John F. Mahoney responsável pelo Venereal Disease Research Laboratory juntamente com R.C. Arnold e A.D. Harris realizaram um estudo sobre a

¹ Arthur L. Bloomfield, William M M Kirby e Charles D. Armstrong, “A study of ‘penicillin failures,’” *The Journal of the American Medical Association* 126.11 (1944): 685–691.

² Cf. Lorraine Doherty et al., “Syphilis: old problem, new strategy,” *British Medical Journal* 325.7356 (2002): 153–156.

³ R R Willcox, “Treatment of early venereal syphilis with antibiotics,” *British Journal Of Venereal Diseases* 38 (1962): 109–125.

⁴ Cf. Parascandola, “John Mahoney and the Introduction of Penicillin to Treat Syphilis”, *op. cit.*

⁵ Cf. Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, *op. cit.*: 227.

⁶ Cf. Parascandola, “John Mahoney and the Introduction of Penicillin to Treat Syphilis”, *op. cit.*

aplicabilidade terapêutica da penicilina na sífilis primária. Foram tratados quatro doentes com penicilina por via intramuscular de 4/4 horas durante 8 dias. Do resultado do ensaio os autores concluíram que a penicilina era um agente eficaz no tratamento da doença, não detinha efeitos tóxicos mas o número de casos tratados era insuficiente para determinar a inexistência de recaídas. Este trabalho foi proferido no Seventy-second Annual Meeting da Epidemiology Section of the American Public Health Association que decorreu em Nova Iorque a 14 de Outubro de 1943 e publicado em Dezembro na revista *American Journal of Public Health* com o título “Penicillin treatment of early syphilis - A preliminary report”¹. Também em 1943 uma equipa de investigadores da Mayo Clinic estudou a utilização da penicilina no tratamento de infeções provocadas pela *Neisseria gonorrhoeae* resistentes às sulfamidas. No seu trabalho “Use of penicillin in sulfonamide resistant gonorrheal infections”² indicam que a penicilina é eficaz no tratamento de *Neisseria gonorrhoeae* resistente às sulfamidas mas que devido à escassez do medicamento este deve ser reservado para o tratamento de casos de gonorreia onde métodos habitualmente utilizados demonstraram ser ineficazes.

No seguimento do relatório preliminar sobre a eficácia da penicilina no tratamento da sífilis, John F. Mahoney publicou em Setembro de 1944 no *The Journal of the American Medical Association* o artigo “Penicillin treatment of early syphilis: II”³ que resultou de uma comunicação proferida a 15 de Junho perante a Section on Dermatology and Syphilology no Ninety-Fourth Annual Session of the American Medical Association realizado em Chicago. Os trabalhos descritos foram realizados no Venereal Disease Research Laboratory e no United States Marine Hospital e referem-se ao seguimento dos quatro doentes tratados com penicilina mencionados no relatório preliminar e a 100 novos casos de sífilis aos quais foi instituída uma terapêutica com o medicamento. Os resultados obtidos confirmaram as observações iniciais sobre a eficácia da penicilina no tratamento da sífilis e permitiram constatar que existem vantagens na instituição precoce do tratamento.

Os resultados positivos obtidos nos trabalhos preliminares desenvolvidos por Mahoney levaram à realização de um ensaio de grande dimensão para determinar o impacto da penicilina no tratamento da sífilis em humanos. O ensaio contou com o apoio das entidades oficiais Norte

¹ John F. Mahoney, R. C. Arnold e A. D. Harris, “Penicillin treatment of early syphilis - A preliminary report,” *American Journal of Public Health* 33.12 (1943): 1387–1391.

² Wallace E. Herrell, Edward N. Cook e Luther Thompson, “Use of penicillin in sulfonamide resistant gonorrheal infections,” *The Journal of the American Medical Association* 122.5 (1943): 289–292.

³ J. F. Mahoney et al., “Penicillin treatment of early syphilis: II,” *The Journal of the American Medical Association* 126.2 (1944): 63–67.

Americanas, nomeadamente o National Research Council e o Committee on Medical Research, decorreu em 23 clínicas e centros de investigação englobando estabelecimentos militares e civis. A penicilina utilizada no estudo foi cedida pelas forças armadas, pelo Public Health Service e pelo Office of Scientific Research and Development. Os resultados do ensaio foram publicados em Setembro de 1944 no *The Journal of the American Medical Association* com o título “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases”¹. O estudo consistiu no tratamento de 1418 doentes diagnosticados com sífilis primária utilizando esquemas de tratamento pré definidos com o objetivo de apurar a dose e o tempo de tratamento mais eficaz. Foram delimitados critérios de inclusão no estudo só podendo ser aceites doentes que satisfizessem estes critérios. Neste ensaio ficou comprovada a eficácia da penicilina no tratamento da sífilis, foi definida a dose mínima eficaz e a via de administração preferencial, não foi possível determinar o tempo de tratamento ideal visto este estar dependente da incidência de recaídas.

A possibilidade de tratamento da sífilis com penicilina constituiu uma enorme melhoria para a sociedade, no entanto, em época de guerra, foi nos militares que mais se fizeram sentir os benefícios desta nova forma de tratamento. Com a penicilina os médicos militares podiam tratar os soldados infetados e reenvia-los rapidamente para a frente de combate². Em certas ocasiões e devido às baixas elevadas foi dado prioridade ao tratamento dos soldados infetados com sífilis sobre os feridos de guerra³.

Até Outubro de 1948 mais de meio milhão de doentes com sífilis já tinha sido tratado com penicilina, sendo a percentagem de insucesso extremamente baixa⁴.

Noutras áreas o tratamento e a cura das doenças venéreas com penicilina também tiveram um grande impacto, alterando de forma significativa o comportamento sexual⁵.

¹ Joseph Earle Moore et al., “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases,” *The Journal of the American Medical Association* 126.2 (1944): 67–73.

² Cf. Brown, *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*: 151.

³ Cf. Parascandola, “John Mahoney and the Introduction of Penicillin to Treat Syphilis”, *op. cit.*

⁴ E W Thomas, “Rapid treatment of syphilis with penicillin. I. A survey of the problem,” *Bulletin of the World Health Organization* 2.17 (1949): 233–248.

⁵ R. R. Willcox, “Fifty Years since the Conception of an Organized Venereal Diseases Service in Great Britain: The Royal Commission of 1916,” *British Journal Of Venereal Diseases* 43.1 (1967): 1–9.

1.4. A industrialização da penicilina no pós-guerra

Nos primeiros cinco meses de 1943 foram produzidas 400 milhões de unidades de penicilina, quantidade suficiente para satisfazer as necessidades dos militares. Nos 7 meses seguintes produziram-se 20.5 bilhões de unidades, um aumento de mais de 500 vezes e em Junho de 1944, aquando do Dia D, a produção de penicilina era de 100 bilhões de unidades mensais, suficientes para o tratamento de 40 000 doentes¹, ou seja, todos os feridos de guerra. A partir dessa data a penicilina começou também a ser distribuída nos hospitais civis e em Agosto de 1945 já eram produzidas 650 bilhões de unidades de penicilina todos os meses² o que permitiu que fosse disponibilizada e fornecida aos canais habituais de distribuição de medicamentos ficando disponível em farmácias comunitárias para o público em geral³. A indústria Britânica demorou mais um ano para conseguir satisfazer as suas necessidades e só em 1946⁴ é que a penicilina começou a ser comercializada ao público como medicamento de prescrição médica obrigatória⁵. Com o aumento da produção de penicilina o controlo governamental sobre a distribuição do medicamento também diminuiu na europa⁶ como noutros continentes⁷.

Quando a produção de penicilina atingiu níveis suficientes começou a ser distribuída nos hospitais civis. Nesta altura os conhecimentos gerais sobre a utilização do medicamento eram escassos⁸. Os clínicos gerais eram confrontados com a necessidade de irem adquirindo experiência com a utilização da penicilina à medida que iam tratando os seus doentes, as bases terapêuticas do tratamento com o medicamento já estavam descritas na literatura⁹ e eram constantemente atualizadas¹⁰ mas a experiência prática tinha que ser adquirida por cada um¹¹. As dificuldades em estabelecer os meios e tempos de tratamento surgiam com frequência¹².

¹ Cf. Dominique L Monnet, “Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry,” in *The global threat of antibiotic resistance: exploring roads towards concerted action*, (Uppsala, Sweden: Dag Hammarskjöld Foundation, 2004): 11.

² Cf. Queijo, *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, *op. cit.*: 155.

³ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 61.

⁴ Cf. *Ibid*: 61.

⁵ “Medical Notes in Parliament, Penicillin Bill,” *British Medical Journal* 1.4499 (1947): 428–431.

⁶ Ministério da Economia, “Venda de penicilina,” *Jornal do Médico* 6.147 (1945): 765.

⁷ Editoriais, “Government control of penicillin relaxed,” *Canadian Medical Association Journal* 52.March (1945): 287–289.

⁸ H B May, “Penicillin in civilian practice,” *British Medical Journal* 2.4381 (1944): 817–818.

⁹ “Discussion on cases treated by penicillin,” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* Abril (1944): 19–26.

¹⁰ C W Buggs, “Antibiotic Agents and Some General Principles of Antibiotic Therapy,” *Journal of the National Medical Association* 39.1 (1947): 45–57.

¹¹ G L Robinson, “Penicillin in general practice,” *Postgraduate Medical Journal* February (1947): 86–92.

¹² H George Ruggie, “Recent Advances in Pharmacology and Materia Medica,” *The Ohio Journal of Science* 46.4 (1946): 208–210.

Em 1946 foi editado, em Inglaterra, um livro que resultou da compilação de trabalhos de investigação sobre a penicilina realizados por vários autores britânicos¹. Neste tratado são abordados todos os aspetos referentes à penicilina desde aspetos químicos, de produção, de farmacologia e de aplicação clínica. Numa época em que os conhecimentos dos clínicos gerais sobre a utilização da penicilina ainda eram escassos, este tratado veio fornecer todas as informações necessárias para a utilização mais correta do medicamento².

No pós-guerra duas classes de medicamentos estimularam grandemente o desenvolvimento da indústria farmacêutica, os antibióticos e os psicofármacos. Estes produtos criaram novos mercados de grande procura que obrigou a profundas alterações na investigação e no desenvolvimento de novos medicamentos que se refletiu na capacidade, organização e tamanho das indústrias produtoras³. A produção de penicilina foi sem dúvida o resultado mais evidente da colaboração entre as diversas entidades e na capacidade de adaptação da indústria, no entanto, outras se seguiram das quais resultaram claras vantagens para a saúde pública. Áreas como a cirurgia ortopédica, nutrição, quimioterapia e transfusões sanguíneas são exemplo disso⁴.

A pesquisa de novos medicamentos começou assim a ter um novo rumo no pós-guerra⁵ e os esforços concertados exercidos para a produção massificada da penicilina tiveram como objetivo a produção de um medicamento destinado a aliviar o sofrimento das populações, especialmente os feridos de guerra, mas as alterações que ocorreram com o grande desenvolvimento da indústria farmacêutica fizeram com que a vertente comercial e económica passassem a ser fatores preponderantes no desenvolvimento de novas moléculas.

O registo de patentes sobre medicamentos foi outra questão que sofreu grandes alterações no período que se seguiu à II Guerra Mundial. Embora as primeiras patentes registadas datem de 1421 em Florença, Itália, e a primeira lei com vista a proteger a exclusividade e conceder licença e direitos ao autor para a exploração de um invento tenha sido promulgada em 1474 em Veneza⁶, no sector do medicamento poucas eram as patentes que se

¹ Fleming, "History and development of penicillin", *op. cit.*

² "The future of penicillin," *British Medical Journal* 2.4476 (1946): 581–582.

³ Cf. Jonathan Liebenau, "The rise of the British pharmaceutical industry," *British Medical Journal* 301.6754 (1990): 724–729.

⁴ Cf. Stephen T Casper, "The origins of the Anglo-American Research Alliance and the incidence of civilian neuroses in Second World War Britain.," *Medical History*, 52 (2008): 327-46.

⁵ Burns, "Wartime research to post-war production: Bacinol, dutch penicillin, 1940-1950", *op. cit.*

⁶ Fritz Machlup, *An Economic Review of the Patent System, English*, (Washington: United States Government Printing Office, 1958): 2.

encontravam registadas antes da II Guerra Mundial, inclusivamente nalguns países, como na Suíça, era expressamente proibido pela constituição patentear produtos químicos e farmacêuticos¹.

Após o histórico conflito bélico a indústria farmacêutica iniciou uma nova etapa do seu desenvolvimento, ocorrendo o despoletar da investigação de novas moléculas e a necessidade de patentear essas descobertas². No caso da penicilina o registo da sua patente não foi unânime sendo motivo de discórdia entre Howard Florey e Ernst Chain³, na opinião de Florey “a população investiu neste trabalho [penicilina] como tal deveria ter um livre acesso aos seus benefícios”, Chain por seu lado era da opinião que o medicamento deveria ser patenteado não para ganho pessoal mas para a obtenção de verbas para futuras investigações. Essa discordância levou Florey a aconselhar-se junto de vários investigadores proeminentes da época que foram unânimes na sua opinião, i.e. o patentear de uma descoberta pública não era ético⁴.

Nos EUA, Andrew Moyer, investigador do Northern Regional Research Laboratory em Peoria, tentou patentear a descoberta dos aditivos que permitiram aumentar a produção de penicilina, criando alguma tensão nas relações com os aliados. O processo de fermentação utilizado para a produção do medicamento também foi alvo de disputa entre os EUA e o Reino Unido⁵. Os EUA conseguiram registar patente para o método de produção da penicilina e o Reino Unido viu-se obrigado a pagar direitos aos americanos para a utilização do método⁶. Esses acontecimentos alteraram por completo o modo dos britânicos encararem a questão das patentes e quando, anos mais tarde Edward Abraham (membro da equipa de Oxford) desenvolveu a cefalosporina registou patente de todas as variantes químicas da molécula⁷.

As alterações terapêuticas introduzidas pela penicilina na medicina são amplamente conhecidas no entanto sucederam-se outras implicações que à primeira vista não são tão evidentes. Com a II Guerra Mundial desenvolveu-se a biomedicina, resultando de uma

¹ Cf. M Boldrin and DK Levine, *Against intellectual monopoly*, (Cambridge University Press Cambridge, 2008): 216.

² Cf. DB Worthen, “American pharmaceutical patents from a historical perspective,” *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 7.6 (2003): 36–41.

³ Cf. Jessica Christine Lai, “Article Penicillins : Their Chemical History and Legal Disputes in New Zealand,” *Chemistry in New Zealand* Julho (2009): 116–124.

⁴ Cf. Monnet, “Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry”, *op. cit.*

⁵ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 50.

⁶ Cf. Burns, “Wartime research to post-war production: Bacinol, dutch penicillin, 1940-1950”, *op. cit.*

⁷ Cf. Lax, *The Mold in Dr. Florey's Coat. The story of the penicillin miracle*, *op. cit.*: 229.

conjugação entre a química, a biologia e investigações realizadas por académicos e pela indústria farmacêutica¹.

Durante uma década após o final da II Guerra Mundial vários países tentaram obter penicilina. Em 1945 nos EUA e em 1946 no Reino Unido² a produção deste medicamento era suficiente para satisfazer as suas necessidades no entanto noutros países europeus, asiáticos e africanos a produção de penicilina ainda era inadequada³.

Apesar do embargo existente durante a II Guerra Mundial, países neutros como a Suíça e a Suécia tiveram acesso aos artigos sobre a penicilina publicados no *The Lancet* pela equipa de Oxford. Por intermédio destes países a informação contida nos artigos foi transmitida aos alemães⁴ mas os seus investigadores nunca conseguiram isolar a penicilina do “caldo” do fungo⁵. Apesar desse insucesso os alemães tiveram acesso à penicilina produzida pelos aliados, obtendo-a por intermédio de aviadores capturados e, curiosamente, em 1944, após a tentativa de assassinio de Adolf Hitler o seu médico Theodor Morell administrou-lhe o medicamento, salvando-lhe a vida⁶.

No final da II Guerra Mundial duas agências internacionais, a United Nations Relief and Rehabilitation Agency (UNRRA) e mais tarde a Organização Mundial da Saúde (OMS), fundaram e financiaram uma rede de laboratórios produtores de penicilina, principalmente no sul e leste da Europa⁷. A UNRRA foi inicialmente formada com fins humanitários distribuindo alimentos às nações europeias com dificuldades. O Canadá teve um papel importante nesta instituição dado que em Julho de 1945 a Universidade de Toronto fabricou e forneceu penicilina a diversos países e nos meses seguintes os canadianos acordaram apoiar a instalação de fábricas de penicilina e formar técnicos qualificados nos países interessados. O apoio do Canadá permitiu transferir a tecnologia de produção deste medicamento das nações aliadas para o restante continente europeu e mais tarde para a Ásia. Durante 1946 e 1947 cinco países, Itália, Bielorrússia, Ucrânia, Polónia e Checoslováquia construíram fábricas e adquiriram formação⁸.

¹ Cf. Viviane Quirke and Jean-Paul Gaudillière, “The era of biomedicine: science, medicine, and public health in Britain and France after the Second World War.,” *Medical history* 52.4 (2008): 441–52.

² “Medical Notes in Parliament, Penicillin Bill”, *op. cit.*

³ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 75.

⁴ Cf. *Ibid*: 77.

⁵ Cf. David Irving e T.G. Morell, *The secret diaries of Hitler's doctor*, (Macmillan, 1983): 72.

⁶ Cf. Wainwright, “How two antimicrobials altered the history of the modern world”, *op. cit.*

⁷ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 84–85.

⁸ Cf. Burns, “Wartime research to post-war production: Bacinol, dutch penicillin, 1940-1950”, *op. cit.*

A Jugoslávia e a China também receberam apoio. Embora consideradas de pequenas dimensões essas fábricas tinham a capacidade de produzir 40 bilhões de unidades de penicilina mensais¹.

Com o aumento da produção de antibióticos nos países europeus diminuíram consideravelmente as importações vindas dos EUA. Relativamente à penicilina, em 1949 foram feitas exportações dos EUA para a Europa, no valor de 8654 milhares de dólares mas em 1954 esse valor diminuiu para 1700 milhares de dólares, o que correspondeu a um decréscimo de 80.4%. Como o consumo de antibióticos aumentou durante este período, o decréscimo das exportações dos EUA pode ser justificado pelo aumento da produção destes medicamentos na Europa².

A introdução dos antibióticos contribuiu para a redução da mortalidade por doenças infecciosas³. Em 1938 a principal causa de morte nas crianças, até aos 5 anos, era a pneumonia⁴, em 1954 o número de mortes provocado por esta patologia, nos EUA, tinha decrescido para um quarto dos valores anteriormente existentes, as mortes causadas por febre reumática e doença cardíaca reumática também sofreram uma acentuada redução⁵.

Para além de contribuir para a redução das taxas de mortalidade a introdução da penicilina também foi um fator crucial para a diminuição do número de portadores de infeções das vias aéreas superiores⁶. As infeções por estafilococos eram causadoras de elevadas taxas de mortalidade de morbilidade, a penicilina contribuiu para alterar este cenário reduzindo a mortalidade associada a este tipo de infeção⁷. A pneumonia pneumocócica detentora de índices de mortalidade muito elevados, rondando os 40%, viu estes valores consideravelmente reduzidos dois anos após a introdução da penicilina com a diminuição destes níveis para valores inferiores a 9%⁸.

A saúde materna também foi uma das áreas que mais benefícios sofreu com a introdução dos antibióticos, a mortalidade materna decresceu grandemente passando de uma média 4.3

¹ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 86.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - volume I*, (Lisboa, 1956): 21.

³ Cf. J H Powers, "Antimicrobial drug development--the past, the present, and the future.," *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 10 Suppl 4 (2004): 23–31.

⁴ Robert Cruickshank, "Infection in infancy," *Archives of Disease in Childhood* 20.104 (1945): 145–150.

⁵ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 99.

⁶ Robert Cruickshank, "Prevention and control of infection," *British Medical Journal* 1.4644 (1950): 25–30.

⁷ Lionel Whitby, "The Changing Face of Medicine," *British Medical Journal* 2.4565 (1948): 2–6.

⁸ W W G Maclachlan et al., "A comparison of intramuscular and oral penicillin in pneumococccic pneumonia," *Canadian Medical Association Journal* 61.August (1949): 134–137.

mortes por cada 1000 nascimentos entre 1931 e 1935 para uma média de 0.702 mortes por cada 1000 nascimentos entre 1951 e 1955¹. Outros fatores como a melhoria das condições básicas de saúde materno-infantil, da alimentação, o desenvolvimento de técnicas de obstetrícia e a transferência do nascimento para o hospital também exerceram um contributo importante no decréscimo das taxas de mortalidade associadas ao nascimento².

Com a revolução introduzida na medicina pelos antibióticos os clínicos puderam combater pela primeira vez a causa da infeção e não somente os sintomas³.

A alteração do conceito de hospital foi também uma das principais consequências da revolução introduzida na medicina pelos antibióticos⁴. Até à era dos antibióticos os hospitais dedicavam-se à realização de cirurgias e ao internamento de doentes para convalescenças prolongadas, com a introdução dos antibióticos foi alterado. As admissões hospitalares nos EUA subiram 40% desde a II Guerra Mundial até 1960 e no Reino Unido, desde 1938, o número de camas disponíveis quase duplicou⁵. As tecnologias utilizadas para o diagnóstico e tratamento, assim como o tamanho e a velocidade de processamento nos hospitais também beneficiaram com a penicilina. Cirurgias mais ousadas puderam ser efetuadas pois o anterior risco de infeção a elas associado era passível de ser controlado por antibióticos⁶.

A osteomielite aguda detinha índices de mortalidade bastante elevados antes da introdução da penicilina especialmente devido a infeções estreptocócicas e a intervenção cirúrgica não melhorava o prognóstico⁷, aproximadamente 25% dos casos terminava com a morte do doente. A partir da utilização da penicilina este cenário alterou-se e a taxa de mortalidade foi reduzida drasticamente⁸.

As alterações terapêuticas introduzidas pela penicilina na medicina são amplamente conhecidas no entanto existem outras implicações que à primeira vista não são tão evidentes. Até à II Guerra Mundial a interligação entre os vários intervenientes na produção dos medicamentos era praticamente inexistente mas com a divulgação das propriedades

¹ Cf. I Loudon, "Deaths in childbed from the eighteenth century to 1935.," *Medical history* 30.1 (1986): 1–41.

² Cf. E Fox, "Powers of life and death: aspects of maternal welfare in England and Wales between the wars.," *Medical history* 35.3 (1991): 328–52.

³ Cf. John T Macfarlane e Michael Worboys, "The changing management of acute bronchitis in Britain, 1940-1970: the impact of antibiotics.," *Medical history* 52.1 (2008): 47–72.

⁴ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 99.

⁵ *Ibid.*

⁶ Barnes Woodhall, Robert G Neill e Henry M Dratz, "Ultraviolet radiation as an adjunct in the control of post-operative neurosurgical infection. II Clinical experience 1938-1948," *Annals of Surgery* 129.6 (1949): 820–824.

⁷ Cf. Clive Butler, "Surgery-before and after penicillin," *British Medical Journal* 2.6188 (1979): 482–483.

⁸ *Ibid.*

terapêuticas da penicilina e a necessidade urgente da sua produção massificada a concertação de esforços entre investigadores, indústria, governos e clínicos foi imperativa. Com a II Guerra Mundial surgiu a biomedicina, havendo uma conjugação entre a química, a biologia e as investigações realizadas por académicos e pela indústria farmacêutica¹. A obrigatoriedade da realização de ensaios clínicos foi outro facto importante introduzido nos EUA a partir de 1962. A FDA (Food and Drug Agency) ficou responsável pela verificação da realização de ensaios de toxicidade e eficácia nos medicamentos destinados à comercialização². A introdução de métodos estatísticos para a análise dos dados obtidos também constituiu uma novidade nesta área³, neste contexto foram desenvolvidos protocolos experimentais, utilizados grupos de controlo e aplicadas técnicas informáticas que permitiram assegurar a existência de uma maior comparabilidade, controlo, homogeneidade e objetividade nas práticas médicas⁴. Com a introdução dos ensaios clínicos além de se promover uma maior segurança nos medicamentos também se pretendia tornar a medicina mais eficaz e racional. Mesmo antes da existência de meios financeiros, institucionais e organizacionais vários investigadores tinham a noção do valor dos ensaios clínicos controlados mas só com a II Guerra Mundial é que foram instituídos programas que estimularam e permitiram a sua realização em larga escala. No Reino Unido, em 1946, clínicos, bacteriologistas, radiologistas e peritos em estatística juntaram-se para formar o Tuberculosis Chemiotherapy Trials Committee organizando o que seria o primeiro estudo clínico controlado randomizado mundial⁵.

No Reino Unido após a II Guerra Mundial a criação do National Health Service (Serviço Nacional de Saúde) contribuiu para a socialização da medicina, esta passou de ter uma vertente puramente científica para passar a ter uma vertente social, com igualdade de acesso para toda a população⁶. A medicina preventiva também passou a ser encarada como uma ciência destinada a promover a investigação dos riscos associados a determinadas ocupações, como por exemplo a maior incidência de doenças coronárias em algumas profissões e a maior incidência de delinquência juvenil em certas localidades. Mais uma vez a estreita colaboração entre profissionais de saúde foi fomentada desta vez entre hospitais, universidades e clínicos de modo

¹ Cf. Quirke e Gaudillière, “The era of biomedicine: science, medicine, and public health in Britain and France after the Second World War”, *op. cit.*

² *Ibid.*

³ Cf. Christelle S Rigal, “Neo-clinicians, clinical trials, and the reorganization of medical research in Paris hospitals after the Second World War: the trajectory of Jean Bernard.,” *Medical history* 52.4 (2008): 511–34.

⁴ *Ibid.*

⁵ Cf. Helen Valier e Carsten Timmermann, “Clinical trials and the reorganization of medical research in post-Second World War Britain.,” *Medical history* 52.4 (2008): 493–510.

⁶ Cf. John Stewart, “The political economy of the British National Health Service, 1945-1975: opportunities and constraints?,” *Medical history* 52.4 (2008): 453–70.

a se obter um bem final comum. Com a introdução do National Health Service em Inglaterra houve uma melhoria significativa da saúde da população britânica, a esperança de vida e a natalidade aumentaram e as taxas de mortalidade diminuíram¹.

2. A descoberta de outros antibióticos: investigação, desenvolvimento e produção

A penicilina exerceu um papel incontestável no percurso da história do tratamento das patologias infecciosas e foi o fator desencadeante na pesquisa de novas moléculas com propriedades semelhantes². Se a serendipidade³ e o acaso⁴ exerceram influência na descoberta da penicilina o mesmo já não poderá ser dito acerca da descoberta de moléculas com propriedades semelhantes que se lhe seguiu, esta resultou de uma investigação intensiva⁵ direcionada com o propósito de serem encontradas novas substâncias antibióticas. Após serem comprovadas as propriedades terapêuticas da penicilina a indústria farmacêutica investiu os seus recursos em projetos de *screening* orientados para a pesquisa de substâncias com propriedades antibióticas⁶.

Apesar das excepcionais propriedades demonstradas pela penicilina no tratamento de doenças infecciosas ela mostrou ser ineficaz no tratamento de uma das patologias com maior impacto na história da humanidade, a tuberculose⁷. Em 1944 a revista *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* publicou o artigo “Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria”⁸ da autoria de Albert Schatz, Elizabeth Bugle e Selman A. Waksman, investigadores do Department of Biochemistry and Microbiology da Rutgers University. Neste trabalho os autores descreveram o isolamento, a partir de duas estirpes de actinomicetes, de uma substância com propriedades

¹ Ibid.

² Cf. Alexander Tomasz, “Lessons from the first antibiotic era,” in *Fighting infection in the 21st Century*, ed. P.W. Andrew et al., (Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000): 198–216.

³ Cf. Lednicer, *New drug discovery and development*, *op. cit.*: 2.

⁴ Cf. Waller, *Fabulous science: fact and fiction in the history of scientific discovery*, *op. cit.*: 247.

⁵ Fleming, “History and development of penicillin”, *op. cit.*

⁶ Cf. K Bush, “Antibacterial drug discovery in the 21st century.”, *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 10 Suppl 4 (2004): 10–7.

⁷ Cf. Stephen D Lawn e Alimuddin I Zumla, “Tuberculosis.”, *Lancet* 6736.10 (2011).

⁸ A Schatz, E Bugle e SA Waksman, “Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria,” *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 55. Janeiro (1944): 66–69.

antibióticas que denominaram estreptomicina e retrataram a sua ação e propriedades físico-químicas. Em Dezembro do mesmo ano, W. H. Feldman e H. C. Hinshaw, investigadores da Mayo Clinic, publicaram o trabalho “Effects of Streptomycin on Experimental Tuberculosis in Guinea Pigs: A Preliminary Report”¹, onde descreveram os ensaios realizados para determinar a eficácia da estreptomicina no tratamento da tuberculose em animais. Os resultados obtidos foram bastante animadores levando a que Feldman e Hinshaw prosseguissem o seu estudo sobre a ação do fármaco no *Mycobacterium tuberculosis* através da realização dos primeiros ensaios clínicos em humanos. No artigo “Streptomycin in Treatment of Clinical Tuberculosis: A Preliminary Report”² publicado em 1945 na revista *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* os autores descreveram as suas observações. A eficácia demonstrada pela estreptomicina no tratamento da tuberculose levou à realização de ensaios clínicos mais abrangentes de forma a determinar outras aplicações terapêuticas do fármaco³. A estreptomicina alterou por completo o tratamento da tuberculose⁴ e contribuiu para a diminuição da mortalidade associada à doença⁵.

Em 1943 um grupo de investigadores da Universidade de Columbia em Nova Iorque descreveu o isolamento de uma substância antibiótica, a bacitracina, a partir de culturas de *Bacillus subtilis*⁶, publicando o resultado do seu trabalho em 1945. Apesar de a bacitracina se ter revelado ser um promissor agente antibacteriano a elevada toxicidade renal demonstrada limitou a sua aplicabilidade terapêutica⁷.

A pesquisa desenvolvida pela indústria farmacêutica para a descoberta de novas substâncias antibióticas intensificou-se e em 1947 foi isolada uma nova substância com propriedades antibióticas a partir de uma amostra de solo proveniente da Venezuela. A substância, cloromicetina, foi identificada por uma equipa de químicos do laboratório

¹ W. H. Feldman e H. C. Hinshaw, “Effects of Streptomycin on Experimental Tuberculosis in Guinea Pigs: A Preliminary Report,” *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 19. Dezembro (1944): 593–599.

² H. C. Hinshaw e W. H. Feldman, “Streptomycin in Treatment of Clinical Tuberculosis: A Preliminary Report,” *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 20. Janeiro (1945): 313–318.

³ Chester S Keefer et al., “Streptomycin in the treatment of infections - A Report of One Thousand Cases,” *The Journal of the American Medical Association* 132.2 (1946): 70–77.

⁴ Brumfitt e Hamilton-Miller, “The changing face of chemotherapy”, *op. cit.*

⁵ A importância da estreptomicina no tratamento da tuberculose sobressai na tese de doutoramento de Ismael Cerqueira Vieira, “Conhecer, tratar e combater a ‘peste branca’. A fisiologia e a luta contra a tuberculose em Portugal (1853-1975)”, Universidade do Porto (2012): 268. Embora esse não fosse o foco principal da tese, é certo que a importância do antibiótico transparece no seu estudo.

⁶ Balbina A. Johnson, Herbert Anker e Frank L. Meloney, “Bacitracin: A new antibiotic produced by a member of the *B. subtilis* group,” *Science* 102.2650 (1945): 376–377.

⁷ G. G. F. Newton et al., “Some observations on the biological properties of bacitracins A, B, and C.,” *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 6.3 (1951): 417–29.

farmacêutico Parke-Davis and Company, liderada por John Ehrlich, e a sua descoberta foi veiculada pela revista *Science* através do artigo “Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete”¹. A cloromicetina foi posteriormente produzida por síntese química tornando-se no primeiro antibiótico obtido por esta via, sendo atribuída a denominação de cloranfenicol ao antibiótico obtido por síntese química². A cloromicetina demonstrou grande eficácia no tratamento da febre tifoide, esta propriedade distinguiu-a dos restantes antibióticos até então existentes, levando a que três anos após o seu lançamento no circuito comercial, em 1949, as suas vendas atingissem 120 milhões de dólares contribuindo para o sucesso da empresa Parke-Davis and Company³. Em 1952 começaram a surgir relatos de casos de anemia aplástica após a administração do antibiótico⁴, a incidência e gravidade deste efeito adverso levou a que a FDA em conjunto com a Parke-Davis realizassem um inquérito em hospitais e clínicas para averiguar a extensão do problema⁵. Em 1954 o Council on Pharmacy and Chemistry aconselhou que a utilização do antibiótico fosse restringida ao tratamento da febre tifoide e de patologias resistentes a outros antibióticos. As reações adversas reportadas contribuíram para a diminuição das vendas do antibiótico, deixando este de assumir uma posição precípua na empresa. O declínio nas vendas de cloromicetina foi um dos fatores responsáveis pela fusão da Parke-Davis com a Warner-Lambert em 1974⁶.

Em 1948, como resultado de trabalhos de investigação realizados pelo laboratório farmacêutico Lederle, foi anunciada a descoberta de outro antibiótico, a aureomicina. Benjamin Minge Duggar, botânico e colaborador da referida indústria farmacêutica, retratou no artigo “Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics”⁷ o isolamento, a partir de uma estirpe de *Streptomyces*, *Streptomyces aureofaciens*, da aureomicina. No referido trabalho o autor descreveu ação da substância na inibição de diversas estirpes de bactérias e refere que estão a ser realizados ensaios clínicos para determinar a sua aplicabilidade terapêutica. Um dos primeiros ensaios clínicos realizados decorreu no Boston City Hospital e envolveu o tratamento de 100 doentes com aureomicina por via oral, o resultado dos trabalhos foi publicado pelos autores, Harvey Shields Collins, Thomas Fite Paine e Maxwell Finland, na revista *Annals of*

¹ John Ehrlich et al., “Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete,” *Science* 106.2757 (1947): 417.

² Luís da Silva Carvalho, “A cloromicetina,” *Notícias Farmacêuticas* 15.7-8 (1949): 312–339.

³ Cf. Milton L Hoefle, “The early history of Parke-Davis and Compant,” *Bulletin of the History of Chemistry* 25.1 (2000): 28–34.

⁴ C Winternitz, “Fatal aplastic anemia following chloramphenicol (chloromycetin) therapy.,” *California medicine* 77.5 (1952): 335–9.

⁵ Pierre Renichnick, “Os acidentes provocados pelos antibióticos,” *Jornal do Médico* 21.524 (1953): 318–326.

⁶ Hoefle, “The early history of Parke-Davis and Compant”, *op. cit.*

⁷ B. M. Duggar, “Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics,” *Annals of the New York Academy of Sciences* 51.2 (1948): 177–181.

the New York Academy of Sciences através do artigo “Clinical studies with aureomycin”¹, os mesmos autores também publicaram o resultado do estudo na revista *The Journal of the American Medical Association* com o artigo “Aureomycin, a new antibiotic. Results of Laboratory Studies and of Clinical Use in 100 Cases of Bacterial Infections”².

A aureomicina e a cloromicetina apresentavam a vantagem de poderem ser administrados por via oral, facilitando a instituição da terapêutica e a adesão à mesma pelos doentes. Estes novos antibióticos também dispunham de um espectro de ação mais alargado que a penicilina permitindo a sua utilização em patologias resistentes àquele antibiótico conferindo-lhe claras vantagens terapêuticas. Apesar dos benefícios aparentes demonstrados inicialmente por estes antibióticos relativamente à penicilina a toxicidade por eles revelada pela utilização alargada em ambulatório limitou substancialmente o seu emprego na terapêutica, ao invés da penicilina que pela inocuidade demonstrada continuou a ser amplamente utilizada no combate das doenças infecciosas.

Após a descoberta da estreptomicina e da cloromicetina muitas outras substâncias foram isoladas do solo, no entanto muito poucas demonstraram aplicabilidade terapêutica devido à sua elevada toxicidade. Selman A. Waksman dedicou-se ao estudo de os microrganismos provenientes do solo com capacidade de produzirem substâncias inibidoras que atuassem nas bactérias resistentes à estreptomicina e em 1949 isolou a partir do *Streptomyces fradiae*, a neomicina. O investigador descreveu a descoberta e as propriedades do antibiótico no artigo “Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms”³ publicado na revista *Science*. Estudos preliminares indicavam que o antibiótico poderia ter grande utilidade terapêutica⁴, no entanto a sua elevada toxicidade limitou a sua utilização à aplicação tópica.

Em 1950 uma equipa de investigadores do laboratório farmacêutico Pfizer isolou, a partir do *Streptomyces rimosus*, a terramicina, uma substância que revelou possuir, *in vitro*, notáveis propriedades antibióticas e uma baixa toxicidade em estudos com animais⁵. Estudos

¹ Harvey Shields Collins, Thomas Fite Paine e Maxwell Finland, “Clinical studies with aureomycin,” *Annals of the New York Academy of Sciences* 51 (1948): 231–240.

² Maxwell Finland, Harvey Shields Collins e Thomas Fite Paine, “Aureomycin, a new antibiotic. Results of Laboratory Studies and of Clinical Use in 100 Cases of Bacterial Infections,” *The Journal of the American Medical Association* 138.13 (1948): 946–949.

³ Selman A. Waksman e Hubert A. Lechevalier, “Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms,” *Science* 109.2830 (1949): 305–304.

⁴ “A neomicina - um novo antibiótico activo contra bactérias resistentes à estreptomicina incluindo o microrganismo da tuberculose,” *Jornal do Médico* 16.394 (1950): 233.

⁵ A. C. Finlay et al., “Terramycin, a new antibiotic,” *Science* 111.2874 (1950): 85.

clínicos posteriores determinaram que a terramicina (também denominada oxitetraciclina) era bem tolerada, que poderia ser administrada por via oral e que os efeitos adversos reportados não eram graves¹, no entanto o aparecimento de resistências bacterianas limitaram a sua utilização terapêutica².

As propriedades de um conjunto de substâncias antibióticas, isoladas a partir de uma espécie de *Cephalosporium*, foram descritas em 1951 por uma equipa de investigadores do Sir William Dunn School of Pathology da Universidade de Oxford da qual fazia parte Edward Penley Abraham, um dos principais investigadores da equipa de Howard Florey. No artigo “Isolation of Antibiotics from a Species of *Cephalosporium*. Cephalosporins P1, P2, P3, P4 and P5”³ publicado na revista *Biochemical Journal* os autores descreveram os métodos de isolamento de uma nova substância antibiótica, que denominaram cefalosporina P, retrataram as suas propriedades físico-químicas e mencionaram também que além da cefalosporina P, nos fluídos da cultura de *Cephalosporium* foi identificada outra substância antibiótica, a cefalosporina N, com atividade antibacteriana e propriedades químicas distintas da cefalosporina P. Determinaram que a cefalosporina P, era na realidade um conjunto de cinco moléculas (cefalosporina P1, P2, P3, P4 e P5) das quais uma, P1, estava presente em maiores quantidades. A cefalosporina P1 revelou possuir atividade contra estafilococos, no entanto os autores indicaram que estes microrganismos adquiriam resistência ao antibiótico quanto cultivados na sua presença. As propriedades biológicas da cefalosporina P1 também foram retratadas por outro grupo de investigadores do Sir William Dunn School of Pathology da Universidade de Oxford. Howard Florey e colaboradores publicaram, ainda em 1951, o artigo “Some biological properties of cephalosporin P1”⁴ onde descreveram os trabalhos realizados para determinar a atividade antibacteriana da cefalosporina P1. Através da sua investigação determinaram que o antibiótico era bem absorvido quando administrado por via oral e que a sua toxicidade era inferior à apresentada pela aureomicina e terramicina em estudos animais.

As condições de produção do antibiótico também foram objeto de estudo por um terceiro grupo de investigadores da mesma instituição. A investigação, realizada em conjunto com

¹ “A terramicina no tratamento da pneumonia pneumocócica e da pneumonia atípica primária,” *Jornal do Médico* 16.409 (1950): 800.

² Matthew H. Fusillo et al., “Phage typing of antibiotic-resistant staphylococci,” *American Journal of Public Health* 44.March (1954): 317–322.

³ H. S. Burton e E.P. Abraham, “Isolation of Antibiotics from a Species of *Cephalosporium*. Cephalosporins P1, P2, P3, P4 and P5,” *Biochemical Journal* 50.2 (1951): 168–174.

⁴ A. C. Ritchie, N. Smith e H. W. Florey, “Some biological properties of cephalosporin P1,” *British Journal of Pharmacology* 6 (1951): 430–444.

membros do Antibiotics Research Station do Medical Research Council em Clevedon, resultou na publicação do artigo “Antibiotic production by a species of *Cephalosporium*”¹ onde são descritos os métodos de produção do antibiótico, com referência aos meios de cultura empregues e às técnicas utilizadas para aumentar a produtividade.

Após estes estudos iniciais Edward Abraham continuou a investigar as substâncias antibióticas produzidas por culturas de *Cephalosporium*. Em 1954, juntamente com G. G. F. Newton, publicou dois artigos no *Biochemical Journal* onde retratou a purificação e as propriedades biológicas da cefalosporina N² e a sua estrutura química³ e em 1955 identificou, com o mesmo coautor, cefalosporina C⁴ e descreveu o isolamento da mesma⁵. Em 1961 Edward Abraham e colaboradores identificaram o núcleo da cefalosporina C (ácido 7-aminocefalosporânico)⁶ que constituiu o ponto de partida para o início da produção por síntese química das cefalosporinas⁷. As disputas travadas entre os EUA e a Grã-Bretanha em relação ao registo de patentes da penicilina impeliram Edward Abraham a registar patentes de todas as suas descobertas científicas associadas às cefalosporinas⁸

A eritromicina isolada a partir do *Streptomyces erytheus* foi descrita por uma equipa de investigadores do laboratório farmacêutico Eli Lilly. Os trabalhos da equipa chefiada por J. M. McGuire foram publicados em Junho de 1952 na revista Suíça *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*⁹ e o seu efeito terapêutico foi confirmado em Julho do mesmo ano por um grupo de investigadores da Mayo Clinic. No artigo “Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (ilotycin)”¹⁰ os autores referem que o antibiótico demonstrou uma boa absorção após administração oral mas que em doses elevadas provocava irritação gastrointestinal. Mencionam que trabalhos efetuados apontam para uma boa ação do antibiótico

¹ Kathleen Crawford et al., “Antibiotic production by a species of *Cephalosporium*,” *Journal of General Microbiology* 6.1-2 (1952): 47–59.

² E. P. Abraham, G. G. F. Newton e C. W. Hale, “Purification and some properties of cephalosporin N, a new penicillin,” *Biochemical Journal* 58.1 (1954): 94–102.

³ G. G. F. Newton e E. P. Abraham, “Degradation, structure and some derivatives of cephalosporin N,” *Biochemical Journal* 58.1 (1954): 103–111.

⁴ G. G. F. Newton e E. P. Abraham, “Cephalosporin C, a new antibiotic containing sulphur and D- α -aminoadipic acid,” *Nature* 175.4456 (1955): 548.

⁵ G. G. F. Newton e E. P. Abraham, “Isolation of cephalosporin C, a penicillin-like antibiotic containing D- α -aminoadipic acid,” *Biochemical Journal* 62.4 (1956): 651–8.

⁶ Bronwen Loder, G. G. F. Newton e E. P. Abraham, “The cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives,” *Biochemical Journal* 79.4 (1961): 408–416.

⁷ Brumfitt and Hamilton-Miller, “The changing face of chemotherapy”, *op. cit.*

⁸ Lax, *The Mold in Dr. Florey's Coat. The story of the penicillin miracle*, *op. cit.*: 251–252.

⁹ J. M. McGuire et al., “Ilotycin, a new antibiotic,” *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 82.41 (1952): 1064–1065.

¹⁰ F. R. Heilman et al., “Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (ilotycin),” *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 27.15 (1952): 285–304.

numa grande variedade de infecções mas que serão necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia.

Com a introdução dos antibióticos na terapêutica pensou-se que os agentes patogénicos iriam sucumbir a estes novos fármacos e que as doenças infecciosas se tornariam remanescentes do passado, no entanto, o poder de adaptação revelado pelas bactérias foi sobrestimado¹ e rapidamente fenómenos de resistência começaram a emergir. Na época de ouro da descoberta dos antibióticos, entre 1950 e 1960, foram identificados metade dos antibióticos empregues atualmente na terapêutica e apesar destes agentes terem assumido um papel insubstituível no tratamento das doenças infecciosas a sua função tem sido continuamente ameaçada pelo desenvolvimento de resistências pelas bactérias e agravada pelo facto da descoberta de novas moléculas não ter demonstrado ser uma prioridade para a indústria farmacêutica².

¹ Cf. Julian Davies, “Microbes have the last word,” *European Molecular Biology Organization Reports* 8.7 (2007): 616–621.

² Julian Davies, “Where have All the Antibiotics Gone?,” *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 17.5 (2006): 287–90.

II. Os antibióticos em Portugal: anos 40 a 60 do século XX

1. A penicilina em Portugal

1.1. A receção da penicilina em Portugal

A descoberta da penicilina em 1928 e a sua introdução na terapêutica nos anos 40 do século XX veio alterar radicalmente o prognóstico do tratamento das doenças infecciosas¹. O percurso habitual da prática médica modificou-se profundamente e passaram a salvar-se inúmeras vidas consideradas². Foi uma das descobertas científicas mais mediáticas da história da medicina e da farmácia e constituiu o ponto de partida para a investigação de novos antibióticos³.

Em Portugal, mesmo antes de ser utilizado, o medicamento era visto como “a última tentativa de salvação”⁴ para doentes que se encontravam em perigo de vida pela gravidade da sua enfermidade.

Apesar das dificuldades na obtenção de publicações científicas estrangeiras atualizadas⁵ as revistas médicas nacionais preocuparam-se em divulgar informações sobre a penicilina.

A primeira referência que encontramos em Portugal à penicilina data de 1943 e foi veiculada pelo *Jornal do Médico* na sua rubrica *Novidades Científicas*⁶. Ainda em 1943 a revista *Actualidades e Utilidades Médicas* publicou o artigo “Penicilina”⁷ mencionando a eficácia do antibiótico contra diversos microrganismos patogénicos. Em Janeiro de 1944 J. Toscano Rico proferiu, na alocação presidencial de uma sessão da *Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* a comunicação “Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias”⁸. Neste trabalho o autor referiu os avanços que surgiram no domínio da quimioterapia, nomeadamente o aparecimento da penicilina. Sobre este medicamento Toscano Rico descreveu a sua descoberta por Alexander Fleming e as dificuldades encontradas na sua purificação até aos trabalhos realizados pela equipa de cientistas da Universidade de Oxford. Explicou pormenorizadamente o método utilizado pela equipa desta universidade para extrair e purificar

¹ Queijo, *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, op. cit.: 142.

² Waller, *Fabulous science: fact and fiction in the history of scientific discovery*, op. cit.: 247.

³ Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, op. cit.: 275.

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 27 de Março 1944, número de ordem 1368,” in *Livro de correspondência expedida, Volume III*, (Lisboa, 1944).

⁵ J. Toscano Rico, “Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* CVIII.1-3 (1944): 5–37.

⁶ “Novidades médicas - substâncias bactericidas extraídas dos fungos,” *Jornal do Médico* 3.61 (1943): 299.

⁷ “Penicilina,” *Actualidades e Utilidades Médicas* 2 (1943): 182–183.

⁸ Rico, “Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias”, op. cit.

a penicilina e apresentou um quadro sobre a ação da penicilina em várias bactérias. O autor abordou a problemática da fármaco-resistência adquirida pelas bactérias tratadas com quantidades insuficientes de penicilina, tendo noção da “importância terapêutica de tal constatação”¹. Para Toscano Rico “a Penicilina, pela forte ação bacteriostática que exerce sobre um grande número de bactérias, é o agente quimioterápico mais ativo até agora conhecido neste domínio. A sua fraca toxicidade torna-a um medicamento precioso”². No entanto também reconheceu os inconvenientes resultantes da necessidade da administração por via parentérica e da utilização de “doses repetidas e a curtos intervalos”³ e na sua opinião a síntese química e o aparecimento de derivados mais estáveis facilitarão a sua utilização na terapêutica e “a merecer a preferência dos clínicos”⁴.

O *Jornal do Médico* de 15 de Janeiro de 1944 publicou “Uma maravilha da medicina moderna - A Penicilina” onde resumiu um artigo divulgado pela revista *Semana Médica Espanhola* sobre a penicilina que fora enviado para esta revista pelo adido de imprensa da Embaixada dos Estados Unidos da América (EUA) em Madrid. O artigo apresenta as propriedades da penicilina, descreve o seu valor terapêutico, os métodos de produção e o empenho existente para aumentar a sua produção. É expressa a opinião que a síntese química constituirá o futuro para a produção em larga escala da penicilina. O artigo termina afirmando que a penicilina é uma “maravilhosa conquista da Medicina moderna”⁵.

Em Fevereiro de 1944 José Garrett publicou na revista *Portugal Médico* um artigo de revisão intitulado “A Penicilina”⁶. Este trabalho baseado em revistas científicas de renome, inglesas e americanas, como o *The Lancet*, *British Medical Journal*, *The Journal of Biology and Pathology* e *The Journal of the American Medical Association* pretende colmatar, segundo o seu autor, algumas lacunas existentes na informação sobre o “famoso” medicamento criadas pelas poucas referências ao medicamento nas revistas científicas nacionais e pela informação pouco exata veiculada nos jornais noticiosos. José Garrett faz uma breve introdução histórica sobre a descoberta, purificação e introdução da penicilina na terapêutica. Explica pormenorizadamente os meios de cultura utilizados, modos de extração e purificação, atividade *in-vitro*, testes utilizados para determinar a atividade da penicilina e as unidades de referência.

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ “Uma maravilha da medicina moderna - A Penicilina,” *Jornal do Médico* 4.76 (1944): 121.

⁶ José Garrett, “A Penicilina,” *Portugal Médico* 28.2 (1944): 91–98.

Faz, também, referência às vias de administração e de eliminação do medicamento e às doses terapêuticas utilizadas. Aborda a dificuldade de obtenção do fármaco e na sua opinião só após a determinação da fórmula química é que a penicilina poderá ser sintetizada quimicamente tornando-se mais acessível. Segundo o autor poucos avanços têm sido feitos nesta área apesar de já ter sido descoberta por Chain e Gardner a estrutura química de um outro antibiótico, a gramicidina. O autor termina comentando “o futuro reserva, certamente, a este poderoso medicamento, um notabilíssimo papel no tratamento de muitas infeções”¹.

As várias referências sobre a penicilina encontradas na literatura científica nacional demonstram que os clínicos portugueses possuíam informação e conhecimentos atualizados sobre ela mas a inexistência do fármaco no país impedia que comprovassem a eficácia do “medicamento milagroso”².

A missão humanitária da Cruz Vermelha Portuguesa (CVP) foi evidenciada pela conduta manifestada perante os inúmeros apelos de obtenção de penicilina que surgiam e tornou sua prioridade a obtenção do medicamento para Portugal³. Em Setembro de 1944 a penicilina começou a ser importada com regularidade dos Estados Unidos da América, por esta instituição. As entidades governamentais portuguesas também demonstraram compreender a importância e o impacto que o medicamento teria na saúde pública nacional, este facto foi evidente pela rápida autorização de importação da penicilina concedida pela Direção Geral de Saúde Pública⁴ e pela permissão, pela Direção Geral das Alfândegas⁵, para o seu levantamento sem que as habituais formalidades estivessem esclarecidas⁶. O Ministério das Finanças também foi complacente com a situação, concedeu isenção do pagamento dos direitos alfandegários e do imposto de selo devido aos medicamentos⁷, de modo a não encarecer o custo final da penicilina.

¹ Ibid.

² Pita e Pereira, “Fleming: história da medicina e saber comum”, *op. cit.*

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Embaixada do Brasil em 27 de Março 1944 - Número de ordem 1374,” in *Livro de correspondência expedida, Volume III*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério do Interior - Direção Geral de Saúde Pública em 09 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3788,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério das Finanças - Direção Geral das Alfândegas de 23 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3980,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção Geral das Alfândegas em 11 de Setembro 1944, número de ordem 4406,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IX*, (Lisboa, 1944).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério das Finanças - Direção Geral das Alfândegas de 15 de Novembro de 1944 - Número de ordem de entrada 5155,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

Médicos e farmacêuticos portugueses também evidenciaram um grande interesse no medicamento. Desenvolveram importantes trabalhos de revisão¹, inúmeros estudos sobre a sua aplicação terapêutica² e trabalhos dedicados a averiguar a qualidade do medicamento³. A Escola de Farmácia da Universidade da Coimbra, através dos seus Cursos de Férias, também revelou preocupação em informar os seus alunos e mantê-los atualizados sobre as propriedades e aplicações da penicilina, bem como sobre os métodos de preparação da mesma⁴. A penicilina foi rapidamente introduzida nos hospitais portugueses, tornando-se imprescindível no tratamento de infeções graves⁵. Em Julho de 1945 a penicilina começou a ser vendida nas farmácias. O Grémio Nacional das Farmácias para garantir que o fornecimento do medicamento decorresse sem transtornos enviou um circular às farmácias portuguesas onde expôs os procedimentos que deveriam ser adotados⁶. A indústria farmacêutica nacional, após a cessão do controlo pela Cruz Vermelha Portuguesa, iniciou a importação de penicilina, os laboratórios Instituto Pasteur de Lisboa, Farmácia Barral, Sociedade Industrial Farmacêutica, Laboratórios Sanitas e Santos Mendonça, Lda. encontram-se entre primeiros a importar e distribuir o medicamento.

Na imprensa diária nacional a penicilina também ocupou um lugar de destaque. Os principais jornais diários e outros utilizaram a sua primeira página para veicular notícias sobre a penicilina. Foram transmitidas informações sobre a receção das primeiras ampolas de penicilina em Maio de 1944 e sobre a receção do primeiro contingente de importação regular de penicilina dos EUA⁷. Também foram veiculadas notícias sobre a administração de penicilina no tratamento doentes com infeções graves, como é o caso das notícias do *Diário de Lisboa*

¹ Os trabalhos de Raúl de Carvalho, Raul de Carvalho, “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943,” *Jornal dos Farmacêuticos* III.25-30 (1944): 9–52.; e de Pimentel Barata, Pimentel Barata, “Penicilina - Revista geral,” *Jornal do Médico* VI.133 (1945): 355–360.; são exemplos.

² Veja-se os trabalhos realizados por João Manuel Bastos; João Manuel Bastos and Eduardo Botelho de Gusmão, “Penicilina e gonorreia,” *Imprensa Médica* XI.15 (1945): 235–237.; e por Alexandre Cancela d’Abreu; Alexandre Cancela D’Abreu and Augusto Lamas, “Penicilina por via carotídea,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 110.9 (1946): 410–422.

³ Maria Serpa dos Santos, “Aferição da penicilina,” *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra* 5 (1945): 42–59.

⁴ José Cipriano Rodrigues Dinis, “Vida escolar - Relatório do director da escola de farmácia referente ao ano escolar de 1943-1944,” *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra* 5 (1945): 239–407.

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Requisições de penicilina dos Hospitais Cívicos de Lisboa,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁶ Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos - Delegação Regional de Coimbra, “Circular número 66 do Grémio Nacional das Farmácias enviada à Farmácia Cruz Viegas a 13 de Julho de 1945,” in *Documento doado pela Farmácia Cruz Viegas de Coimbra*, (Coimbra, 1945).

⁷ Encontrámos referência a este facto nos principais jornais diários nacionais da época como o *Diário da Manhã*, o *Diário de Lisboa*, o *Comércio do Porto*, o *Diário de Notícias*, o *Primeiro de Janeiro*, o *Século*, o *República*, o *Jornal do Comércio*, o *Diário Popular* e o *Novidades*.

“Um caso de cura dum fleimão gasoso pela penicilina”¹ e da *Gazeta de Coimbra* “A um médico português foi aplicada a penicilina que lhe salvou a vida”², “Mais uma vida salva pela penicilina”³, assim como sobre a expectativa da penicilina puder salvar vidas como foi noticiado pelo *Diário da Manhã* através da notícia “Para salvar uma criança de sete meses de idade seguiu para Espinho um avião com quarto ampolas de penicilina cedidas pela Cruz Vermelha Portuguesa”⁴. A utilização da penicilina no tratamento de ilustres figuras internacionais também foi noticiada em Portugal. A utilização de penicilina no tratamento do primeiro-ministro finlandês Antti Hackzell⁵ (1881–1946) foi noticiada no *Jornal do Comércio*⁶ e a administração do antibiótico ao internacional de futebol suíço André Trello Abergglen (1909-1944) foi divulgada no *Diário da Manhã*⁷ e no *Diário Popular*⁸ em Setembro de 1944⁹. A atribuição do Prémio Nobel a Alexander Fleming também mereceu o destaque da imprensa diária nacional. Apesar do Prémio Nobel da Medicina de 1945 ter sido atribuído a Alexander Fleming, Howard Florey e Ernst Chain os jornais diários demonstraram uma clara “preferência” por Fleming ao mencionarem somente o seu nome nas notícias que divulgaram sobre o assunto. Este facto pode ser constatado por análise das notícias publicadas no *Diário Popular* “O prémio Nobel para o descobridor da penicilina”¹⁰, no *Jornal do Comércio* “Alexander Fleming Prémio Nobel de Medicina 1944”¹¹ e no *República* “O prémio Nobel deve ser conferido este ano ao Prof. Fleming que descobriu a Penicilina”¹². A instalação de novas fábricas para aumentar a produção de penicilina de forma a torna-la mais acessível e reduzir o seu custo também foi noticiado na imprensa nacional, o *Diário de Lisboa*¹³ e o *Diário Popular*¹⁴ transmitiram informações sobre

¹ “Um caso de cura dum fleimão gasoso pela penicilina,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 18 Novembro 1944): 5.

² “A um médico português foi aplicada a penicilina que lhe salvou a vida,” *Gazeta de Coimbra* (Coimbra, 19 Setembro 1944).

³ “Mais uma vida salva pela penicilina,” *Gazeta de Coimbra* (Coimbra, 4 Novembro 1944): 2.

⁴ “Para salvar uma criança de sete meses de idade seguiu para Espinho um avião com quarto ampolas de penicilina cedidas pela Cruz Vermelha Portuguesa,” *Diário da Manhã* (Lisboa, 7 Outubro 1944): 1.

⁵ Antti Verner Hackzell (1881–1946), primeiro-ministro finlandês responsável pelas negociações de paz e assinatura do armistício entre a Finlândia e a Rússia em Setembro de 1944.

⁶ “Hackzell vai ser tratado com a penicilina,” *Jornal do Comércio* (Lisboa, 24 Setembro 1944): 4.

⁷ “A Penicilina salvou um ‘ás’ do futebol suíço,” *Diário da Manhã* (Lisboa, 22 Setembro 1944): 6.

⁸ “A penicilina em socorro dum internacional de ‘football,’” *Diário Popular* (Lisboa, 21 Setembro 1944): 8.

⁹ Note-se que estas notícias surgem em datas muito próximas das notícias sobre a chegada de penicilina a Portugal e a importação regular para o nosso país do antibiótico dos EUA.

¹⁰ “O prémio Nobel para o descobridor da penicilina,” *Diário Popular* (Lisboa, 22 Setembro 1944): 17.

¹¹ “Alexander Fleming Prémio Nobel de Medicina 1944,” *Jornal do Comércio* (Lisboa, 22 Outubro 1944): 8.

¹² “O prémio Nobel deve ser conferido este ano ao Prof. Fleming que descobriu a Penicilina,” *República* (Lisboa, 22 Setembro 1944): 4.

¹³ “A preparação da penicilina - Vai construir-se na Inglaterra o maior laboratório mundial,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 22 Setembro 1944): 3.

¹⁴ “A maior fábrica de penicilina do mundo vai ser instalada em Inglaterra,” *Diário Popular* (Lisboa, 22 Setembro 1944): 17.

a construção de uma unidade de produção de penicilina em Inglaterra e o *Diário da Manhã*¹ noticiou que o antibiótico iria começar a ser produzido em Espanha.

A penicilina foi sempre tratada com reverência no nosso país. Na informação veiculada sobre o medicamento, penicilina, aparece maioritariamente escrita com letra maiúscula ou entre aspas, o mesmo se verificando em toda a correspondência da Cruz Vermelha Portuguesa sobre o medicamento. A penicilina permitiu, pela primeira vez, o tratamento de muitas infeções anteriormente incuráveis² e desde o início que lhe foi atribuído um certo estatuto não sendo encarada como mais um medicamento³.

1.2. Divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro

A imprensa especializada nacional demonstrou uma grande preocupação em divulgar os resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro sobre a penicilina. Apesar das dificuldades expressas por alguns autores como Toscano Rico⁴ e Raúl de Carvalho⁵ na obtenção de publicações estrangeiras atualizadas, revistas conceituadas como *O Jornal do Médico, Clínica, Higiene e Hidrologia, Notícias Farmacêuticas, A Medicina Contemporânea* desde muito cedo publicaram traduções de artigos de autores estrangeiros ou resumos de artigos de trabalhos realizados sobre penicilina.

A primeira referência que encontramos na bibliografia consultada é de *O Jornal do Médico* e data de 1943. Trata-se do resumo de um artigo publicado na revista alemã *Klin Wochenschr*, em 17 de Abril de 1943, por J. Vonkennel, J. Kimmig e A. Lembke, intitulado “Die micoyne, eine neus gruppe therapeutisch wirksamer substanzen aus plizen”. A síntese do artigo publicado na rubrica *Novidades Médicas* surge com o título “Substâncias bactericidas

¹ “O Fabrico de penicilina em Espanha,” *Diário da Manhã* (Lisboa, 10 Novembro 1944): 6.

² Pita e Pereira, “Fleming: história da medicina e saber comum”, *op. cit.*

³ A temática da receção da penicilina em Portugal foi abordada por João Rui Pita, Ana Leonor Pereira e Paulo Granja. No artigo, anteriormente citado, “A introdução da penicilina em Portugal” publicado na *Revista Portuguesa de Farmácia*, os autores analisam vários pontos relacionados com a introdução da penicilina em Portugal e no artigo, “Alexander Fleming (1881–1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)”, publicado na *Revista da Faculdade de Letras*, também citado anteriormente, Ana Leonor Pereira e João Rui Pita mencionam diversos estudos médicos e farmacêuticos associados à receção e introdução do medicamento em Portugal, referindo também a importância exercida pela Cruz Vermelha Portuguesa no controlo e na distribuição da penicilina no nosso país bem como a primeira menção à penicilina no *Suplemento da Farmacopeia Portuguesa IV* de 1961.

⁴ Rico, “Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias”, *op. cit.*

⁵ Raul de Carvalho, “Penicilina: seu estudo entre 1929 e 1943 - 1,” *Jornal dos Farmacêuticos* III.25 a 30 (1944): 9–52.

extraídas dos fungos”¹, explica que Fleming isolou, em 1929, a penicilina do *Penicillium notatum* e que esta substância demonstrou ter atividade contra bactérias gram-negativas e gram-positivas mas que era inativa contra bactérias do grupo tifo e “agentes hemolisantes”². Refere também a baixa toxicidade da penicilina em animais o que leva a atribuir-lhe um “alto interesse terapêutico”³. Com base nesta descoberta os autores investigaram outras substâncias extraídas de fungos com propriedades antimicrobianas a que atribuíram o nome de “micoínas”⁴.

Também em 1943 a revista *Actualidades e Utilidades Médicas* publicou o artigo “Penicilina”⁵ onde refere que o novo medicamento demonstrou ser eficaz contra uma variedade de microrganismos patogénicos mas que a produção em grandes quantidades se tem revelado difícil. No final do artigo refere-se que “tudo parece indicar que realmente se trata de uma substância de grande alcance terapêutico; no entanto, aguardamos dados mais concretos a seu respeito, e que ela chegue ao nosso alcance, pois, segundo cremos, ainda se não encontra no mercado português”⁶.

Em 1944 o *Jornal do Médico* publicou diversos artigos e resumos de artigos de autores estrangeiros sobre a penicilina. No número 76 de 15 de Janeiro de 1944 sobressai o artigo “Uma maravilha da medicina moderna – A Penicilina”⁷. Este trabalho resultante da tradução de um artigo publicado em Dezembro de 1943 na revista *Semana Médica Espanhola* que por ser “assunto que, certamente, muito interessa aos...leitores”⁸ foi resumido e publicado pela revista portuguesa. O artigo refere a origem da penicilina, explica que a sua atividade é bacteriostática e não bactericida, alude à baixa toxicidade do medicamento quando administrado em doses elevadas e atribui-lhe um valor acrescentado em relação às sulfamidas. O artigo refere a importância do papel de Howard Florey na determinação do valor terapêutico da penicilina. Menciona que a importância do medicamento como agente terapêutico levou a que o governo dos EUA apoiasse e incentivasse a indústria farmacêutica a colaborar “na difícil e delicada tarefa de produzir a Penicilina”⁹. O baixo rendimento da produção do medicamento através dos métodos tradicionais incitou a realização de trabalhos “com o intuito de conseguir a produção

¹ “Novidades médicas - substancias bactericidas extraídas dos fungos”, *op. cit.*: 299.

² *Ibid*: 299.

³ *Ibid*: 299.

⁴ *Ibid*: 299.

⁵ “Penicilina”, *op. cit.*

⁶ *Ibid*: 183.

⁷ “Uma maravilha da medicina moderna - A Penicilina”, *op. cit.*

⁸ *Ibid*: 121.

⁹ *Ibid*: 121.

da Penicilina sob a forma sintética”¹, que, de acordo com o autor contribuirá “para a sua utilização *larga manu*, a bem da humanidade sofredora”². Neste artigo a palavra penicilina aparece escrita, sempre, com letra maiúscula, o que demonstra em nosso entender a preocupação em expressar a importância do medicamento.

“Está na ordem do dia a Penicilina”³ são as primeiras palavras do artigo “Aumento da produção de Penicilina”⁴ publicado em Abril de 1944 no número 81 do *Jornal do Médico* que informa, “[a penicilina] ainda não foi empregada, segundo as nossas informações, em Portugal”⁵ mas “os médicos portugueses esperam, com ansiedade, o momento de poderem utilizar essa tão reclamada droga”⁶. Notamos aqui o interesse e a expectativa da classe médica portuguesa em relação ao novo medicamento bem como a preocupação do *Jornal do Médico* em mantê-la ao corrente das informações que surgem na literatura estrangeira sobre este assunto. Após uma nota introdutória é transcrito o artigo publicado na *Gaceta Médica Espanhola* que refere que estão a ser realizados esforços conjuntos nos Estados Unidos da América (EUA) para aumentar a produção de penicilina estando envolvidas nesta operação indústrias farmacêuticas, “companhias destiladoras”⁷ e indústrias “consagradas à obtenção de fungos e melaços”⁸. Refere que apesar de todo empenho a produção do medicamento ainda se encontra aquém das necessidades, estimando, no entanto, que a quantidade produzida em 1944 seja suficiente para satisfazer as necessidades das forças armadas como ainda para começar a ser distribuída na população civil. Neste artigo ao contrário do anterior a ação da penicilina é descrita como bactericida; esta discrepância deve-se provavelmente ao fato de se encontrarem a decorrer trabalhos de investigação para apurarem o mecanismo de ação exato do medicamento. O autor refere sucintamente que a penicilina foi descoberta por Alexander Fleming mas que se deve a Howard Florey e à sua equipa de investigadores da Universidade de Oxford a introdução do medicamento na terapêutica. Menciona também que devido às dificuldades impostas pela guerra, o Reino Unido não possuía condições para a produção em grande escala da penicilina o que levou Howard Florey e Norman Heatley a viajarem para os Estados Unidos da América na esperança de conseguirem o apoio da indústria farmacêutica norte americana para a produção de penicilina. A baixa rentabilidade dos processos de produção

¹ Ibid: 121.

² Ibid: 121.

³ “Aumento da produção de penicilina,” *Jornal do Médico* 4.81 (1944): 279.

⁴ Ibid: 279–280.

⁵ Ibid: 279.

⁶ Ibid: 279.

⁷ Ibid: 279.

⁸ Ibid: 279.

de penicilina é apresentado como motivo desencorajante para investimentos pela indústria farmacêutica, no entanto as potencialidades terapêuticas do novo medicamento apelaram aos responsáveis do governo americano que encaminharam Florey e Heatley para o Northern Regional Laboratory em Peoria na tentativa de serem encontradas soluções para o problema da rentabilidade do processo de produção. O artigo descreve os trabalhos realizados neste centro de investigação, da responsabilidade do Agriculture Department, que culminaram na descoberta de uma técnica rentável para a produção do medicamento. Embora este artigo tenha sido escrito em Inglaterra, conforme é mencionado na introdução, para a *Gaceta Médica Espanhola* é dada maior ênfase aos trabalhos realizados nos Estados Unidos, notando-se um certo “marketing” a favor dos norte americanos. Ao contrário do que foi exposto no artigo anterior¹, onde a síntese química era encarada como o processo de eleição para a produção barata e em grande escala de penicilina, aqui são apresentadas algumas dificuldades associadas ao processo e que impedem a sua concretização; também é expressa a opinião que os custos associados poderão tornar a síntese química demasiado onerosa para se tornar o processo preferencial de produção do medicamento. O artigo termina com a divulgação de algumas técnicas de obtenção de penicilina em bruto que poderão constituir uma solução para a utilização do medicamento no tratamento da população civil, enquanto toda a sua produção estiver direcionada para uso nas forças armadas.

Ainda em Abril de 1944 o *Jornal do Médico* através de sua rubrica *Novidades Médicas* transmite aos seus leitores mais informações sobre a penicilina. A nota informativa, intitulada “Penicilina”² consta de dois pontos, o primeiro que aborda os problemas clínicos relacionados com o medicamento apresentados numa reunião da Academia Médico-Cirúrgica Espanhola e o segundo sobre a cedência do fármaco pelo Brasil a Portugal. A sessão da Academia Médico-Cirúrgica Espanhola na qual foi apresentada a primeira comunicação espanhola sobre o tratamento de um caso clínico com penicilina contou com a presença do Presidente do Colégio dos Médicos de Madrid, Dr. Gonzalez Bueno. Este alertou para a necessidade de evitar publicidade em torno da utilização de “medicamentos pretendidamente maravilhosos”³ visto que pode desencadear “movimentos de opinião e gestos apaixonados no grande público”⁴ resultando por vezes em descréditos. O clínico português, Armando Pombal, em “Vitaminas, sulfadiazinas e penicilinas”⁵ expressou uma opinião semelhante. A sessão continuou com a

¹ “Uma maravilha da medicina moderna - A Penicilina”, *op. cit.*

² “Novidades médicas - Penicilina,” *Jornal do Médico* 4.82 (1944): 319.

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

⁵ Armando Pombal, “Vitaminas, sulfadiazinas e penicilinas,” *Jornal do Médico* 4.96 (1944): 799–801.

exposição de um caso clínico, tratamento de uma endocardite lenta com penicilina, apresentado pelo Dr. Torres Gost, chefe de clínica do Hospital del Rey. O clínico começou por salientar que a dificuldade, originada pela guerra, na obtenção de revistas científicas inglesas e americanas resulta na escassez de informações sobre a penicilina. Apresenta uma breve resenha histórica sobre a descoberta do medicamento e alguns dados estatísticos de investigadores estrangeiros sobre o tratamento de infeções graves com penicilina. Expõe depois um caso clínico de uma doente espanhola tratada com penicilina. Trata-se de uma criança com 8 anos diagnosticada com endocardite lenta por *Streptococcus viridans*. Os familiares da doente conseguiram obter 400 000 U de penicilina (não sendo referido nem como, nem onde) que foram administradas à criança (o clínico não refere a posologia, nem o meio de administração) sem contudo que se obtivesse a qualquer melhoria. Segundo o autor a falta de eficácia do medicamento resultou da administração de uma dose insuficiente¹. Embora o clínico refira que “a descoberta de penicilina é a maior destes últimos tempos”² salienta que as dificuldades de obtenção do medicamento impedem que esteja ao alcance de todos que dela necessitam. O Dr. Gost é da opinião que após a descoberta da composição química exata da penicilina a síntese química será o método de eleição para a produção massificada do medicamento. No Hospital del Rey foram tratados diversos casos de septicémias estafilocócicas com resultado negativo que pensamos terem contribuído para o clínico declarar que “de forma alguma [a penicilina] se trata de uma panaceia”³ e que não passa de um medicamento “entre os muitos remédios que a medicina utiliza”⁴. A sua exposição foi comentada por vários médicos, um dos quais expõe a importância de testar a sensibilidade do agente infetante.

A imprensa especializada espanhola surge novamente como fonte de informação sobre novidades científicas acerca da penicilina, o número 90 do *Jornal do Médico* na sua rubrica *Novidades Médicas* publicou a nota informativa “Novíssimo tratamento da sífilis”⁵, esta nota tem como base um artigo de F. J. Cortezo Collantes publicado no número 206 de 15 de Abril de 1944 da *Semana Médica Espanhola*. Embora o objetivo do artigo fosse destacar o novo método de tratamento contra a sífilis com recurso a “febre e substâncias químicas”⁶, são

¹ A revista *Portugal Médico*, em “Informações diversas sobre a penicilina” publicado na sua rubrica *Notas Várias* faz referência a este artigo embora ao contrário do *Jornal do Médico* limita-se a apresentar o caso clínico nele retratado e não as opiniões expressas.

² “Novidades médicas - Penicilina”, *op. cit.*: 319.

³ *Ibid*: 319.

⁴ *Ibid*: 319.

⁵ “Novidades médicas - Novíssimo tratamento da sífilis,” *Jornal do Médico* 4.90 (1944): 606.

⁶ *Ibid*: 606.

mencionados os trabalhos de John F. Mahoney sobre a utilização da penicilina, com sucesso, no tratamento desta doença.

O *Jornal do Médico* refere novamente a utilização da penicilina no tratamento da sífilis num artigo publicado no número 91 na sua rubrica *Atualidades clínicas*. O artigo “Modernos tratamentos da sífilis”¹ foi publicado no número 277 de 1 de Julho 1944 na revista espanhola *Semana Médica Espanhola*. Tal como o anterior, este artigo apresenta o tratamento com compostos arsenicais associado à hiperpirexia como uma nova forma terapêutica que permite reduzir o tempo de tratamento da sífilis com resultados positivos. A penicilina é mencionada como uma possibilidade para o tratamento da doença mas, é feita a ressalva que, as quantidades do medicamento disponíveis são limitadas para se poder comprovar esta hipótese. O autor menciona, no entanto, que a penicilina “despertou grandes esperanças”² nos ensaios realizados.

A imprensa médica espanhola surge, até ao momento, como a fonte preferencial de informação da revista *Jornal do Médico* sobre novidades científicas relacionadas com a penicilina. Colocamos a hipótese que este facto possa estar relacionado com as dificuldades impostas pela guerra na obtenção de revistas científicas atualizadas, americanas e inglesas³, no entanto, ao consultarmos outras revistas científicas da época⁴ verificamos que esta situação não mostrou ser impeditiva na divulgação de artigos originais traduzidos⁵ de Alexander Fleming, de Howard Florey e da sua equipa de investigadores da Universidade de Oxford, bem como de outros autores com trabalhos pioneiros sobre a penicilina.

Ao consultar a revista *Lisboa Médica*⁶ verificamos que os Estados Unidos da América surgem como o país de eleição para a obtenção de informações sobre a penicilina. A revista lisboeta na sua rubrica *Revista dos jornais de medicina* demonstra uma tendência preferencial, senão quase exclusiva, pela revista norte americana *The Journal of the American Medical Association* como fonte de informação sobre o medicamento. A *Lisboa Médica* publicou resumos traduzidos⁷ de diversos artigos desta revista americana sobre a utilização clínica da penicilina e o sobre o tratamento de diversas enfermidades com o medicamento.

¹ Robert M. Barton, “Modernos tratamentos da sífilis,” *Jornal do Médico* IV.91 (1944): 632.

² Ibid: 632.

³ Rico, “Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias”, *op. cit.*

⁴ Veja-se a revista *Portugal Médico, Clínica, Higiene e Hidrologia e A Medicina Contemporânea*

⁵ “Revista dos jornais,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 113–132.

⁶ “Revista dos jornais de medicina,” *Lisboa Médica* 21 (1944): 384–391.

⁷ O resumo e a tradução são da autoria de Paula Nogueira

Os artigos sobre a utilização clínica da penicilina reportam-se a trabalhos realizados em centros de investigação nos Estados Unidos da América. O primeiro que encontramos publicado na *Lisboa Médica* foi o artigo “Uso clínico da penicilina: Observação em 100 casos”¹ que se refere ao estudo de 100 casos clínicos onde foi empregue o tratamento com penicilina e cujos resultados foram publicados na citada revista americana com o título “The clinical use of penicillin - Observations in one hundred cases”². Os autores descrevem as estirpes de bactérias mais sensíveis ao medicamento, qual a dosagem e via de administração preferencial, o resultado dos tratamentos e a ausência de reações adversas com tratamentos prolongados. Este resumo destaca o resultado do trabalho de investigação, não mencionando onde o estudo foi realizado (Columbia-Presbyterian Hospital Medical Center) nem a origem da penicilina utilizada (na fase inicial do estudo a penicilina foi cedida pelo Charles F. Pfizer and Company e a partir de Agosto de 1942 foi o Committee of Medical Research que providenciou a penicilina necessária para a realização dos ensaios clínicos), informações veiculadas no artigo original.

O artigo subsequente resumido e publicado na *Lisboa Médica* denomina-se “Uso clínico da penicilina”³ e é referente ao estudo de 62 casos clínicos tratados com o medicamento. À semelhança do artigo anterior são focados os aspetos clínicos do trabalho, relatando a dose utilizada, a via de administração e os casos em que os autores obtiveram, ou não, sucesso com a administração da penicilina. O artigo original “The clinical use of penicillin - An antibacterial agent of biologic origin”⁴ refere que os trabalhos apresentados foram executados na Mayo Clinic e que os resultados obtidos estão em consonância com os apresentados, em 1941, pela equipa da Universidade de Oxford⁵ e com o relatório apresentado por Chester Keefer e seus colaboradores⁶ sobre o tratamento de infeções bacterianas. Também é feita uma introdução histórica sobre a descoberta da penicilina e mencionado o trabalho pioneiro dos investigadores norte americanos Martin Henry Dawson e seus colaboradores, apresentado em Maio de 1941 perante a American Society for Clinical Investigation e publicado na revista *Journal of Clinical Investigation*⁷. Apesar do resumo publicado na revista *Lisboa Médica* omitir vários fatos historicamente importantes entendemos que o seu objetivo era informar os clínicos portugueses

¹ “Revista dos jornais de medicina - Uso clínico da penicilina: Observação em 100 casos”, *Lisboa Médica* 21 (1944): 384–386.

² Dawson e Hobby, “The clinical use of penicillin - Observations in one hundred cases”, *op. cit.*

³ “Revista dos jornais de medicina - Uso clínico da penicilina”, *Lisboa Médica* 21 (1944): 386–387.

⁴ Wallace E. Herrell, “The clinical use of penicillin - An antibacterial agent of biologic origin,” *The Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 622–627.

⁵ Abraham et al., “Further observations on penicillin”, *op. cit.*

⁶ Keefer et al., “Penicillin in the treatment of infections - A report of 500 cases”, *op. cit.*

⁷ Dawson et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent”, *op. cit.*

sobre o modo de utilização deste novo medicamento e quais as patologias suscetíveis de serem tratadas com ele.

Três artigos de grande importância que se encontram resumidos e publicados na *Lisboa Médica* são referentes aos trabalhos de John F. Mahoney e seus colaboradores sobre a utilização da penicilina no tratamento da sífilis¹. O primeiro resumo “Tratamento pela penicilina da sífilis precoce”² é referente ao artigo “Penicillin treatment of early syphilis: II”³. Este resumo é bastante completo, descreve o número de casos tratados com penicilina, 104, mencionando que 4 desses casos “foram seguidos por mais de 300 dias”⁴, descreve o tratamento efetuado, a dosagem e posologia utilizada, o tempo de tratamento e ausência de reações adversas graves. São apresentadas as conclusões dos autores sobre o resultado da investigação e é referido que “a obtenção duma penicilina mais pura deverá melhorar muito os resultados da terapêutica”⁵. O artigo original é mais pormenorizado, são apresentadas diversas tabelas com o resultado dos testes serológicos, é referido que o estudo foi realizado no Venereal Disease Research Laboratory e no United States Marine Hospital e que o resultado do trabalho de investigação foi apresentado numa comunicação proferida na Section on Dermatology and Syphilology no Ninety-Fourth Annual Session of the American Medical Association realizado em Chicago a 15 de Junho de 1944⁶.

O artigo seguinte desta série, “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases”⁷ encontra-se resumido de uma forma bastante sintetizada na revista *Lisboa Médica*, com título “Tratamento da sífilis precoce pela penicilina”⁸. O tradutor, Paula Nogueira, menciona o objetivo do estudo, o número de casos tratados, o método de tratamento e os resultados apresentados pelos autores. Não faz referência que o estudo contou com o apoio e supervisão das entidades oficiais norte americanas, nomeadamente o National Research Council e o Committee on Medical Research, e que fora nomeado o Penicillin Panel (onde estão incluídos os autores do artigo) com o objetivo de estudar o impacto da penicilina no tratamento da sífilis. Não menciona que a penicilina utilizada no estudo foi cedida pelas

¹ “Revista dos jornais de medicina”, *Lisboa Médica* 21 (1944): 586–590.

² “Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce” *Lisboa Médica* 21 (1944): 586–588.

³ Mahoney et al., “Penicillin treatment of early syphilis: II”, *op. cit.*

⁴ “Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce”, *op. cit.*: 586.

⁵ “Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce”, *op. cit.*: 587.

⁶ Mahoney et al., “Penicillin treatment of early syphilis: II”, *op. cit.*

⁷ Moore et al., “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases”, *op. cit.*

⁸ “Revista dos jornais de medicina – Tratamento da sífilis precoce pela penicilina”, *Lisboa Médica* 21 (1944): 588–589.

forças armadas, pelo Public Health Service e pelo Office of Scientific Research and Development, nem que o estudo decorreu em 23 locais, distribuídos por clínicas e centros de investigação militares e civis, em que a sífilis primária foi tratada com 4 esquemas de tratamento pré definidos; nestes esquemas a duração do tratamento, a posologia e a via de administração foram mantidos constantes e variou-se a dose administrada. O objetivo era apurar a dose mínima eficaz para o tempo de tratamento escolhido. Foram delimitados critérios de inclusão no estudo só podendo ser aceites doentes que satisfizessem esses critérios, tendo os resultados do estudo sido comunicados ao Penicillin Panel por intermédio de um formulário específico. O estudo conclui que a penicilina demonstrou ser eficaz no tratamento da sífilis e nas suas manifestações clínicas e serológicas, possibilitou definir a dose mínima eficaz e a via de administração mais eficaz, embora os resultados não permitissem determinar o tempo de tratamento visto este estar dependente da incidência de recaídas. O resultado deste trabalho de investigação, à semelhança do anterior, foi apresentado numa comunicação perante a Section on Dermatology and Syphilology no Ninety-Fourth Annual Session of the American Medical Association realizado em Chicago a 15 de Junho de 1944¹.

O último artigo, desta série, sobre utilização de penicilina no tratamento da sífilis resumido pela revista *Lisboa Médica*, “Acção da penicilina na sífilis tardia”², é o artigo “The action of penicillin in late syphilis”³. O resumo refere que após a observação de 182 casos de sífilis tardia tratados com penicilina os autores concluíram “que a penicilina tem um efeito incontestável no tratamento da sífilis”⁴. É feita uma descrição dos esquemas de tratamento utilizados e dos resultados obtidos. Em conformidade com os artigos anteriormente citados, este resumo também não refere onde é que o estudo foi realizado nem que os seus autores são membros do Penicillin Panel do Subcommittee on Venereal Diseases.

Conforme podemos constatar a informação veiculada na rubrica *Revista dos jornais de medicina* da *Lisboa Médica* limita-se a transmitir aspetos de ordem clínica relacionados com a terapêutica da penicilina, não foi divulgado aos leitores a dimensão política do projeto, não foi dada a conhecer a importância que lhe foi atribuída pelo governo americano nem a envolvimento de diversas instituições militares, civis e universitárias no mesmo. Somos da opinião que apesar da revista portuguesa pretender transmitir aos seus leitores somente as informações de ordem

¹ Moore et al., “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases”, *op. cit.*

² “Revista dos jornais de medicina - Acção da penicilina na sífilis tardia”, *Lisboa Médica* 21 (1944): 589–590.

³ John H Stokes et al., “The action of penicillin in late syphilis,” *The Journal of the American Medical Association* 126.2 (1944): 73–80.

⁴ “Revista dos jornais de medicina - Acção da penicilina na sífilis tardia”, *op. cit.*: 589.

clínica, no caso da penicilina a divulgação do apoio e incentivo prestados pelas entidades governamentais dos Estados Unidos da América aos diversos projetos relacionados com o medicamento teria contribuído para que clínicos portugueses compreendessem a relevância atribuída à penicilina naquele país.

A revista *Lisboa Médica*, conforme pudemos constatar, mostra um certo favoritismo pelos autores americanos ao divulgar os resultados dos trabalhos clínicos e científicos sobre a penicilina. Quando consultamos a revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* constatamos que neste caso é dada preferência aos trabalhos realizados pelos investigadores britânicos.

A revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* dedicou o número 4 de 1944 à divulgação de informações e trabalhos sobre a penicilina. No *Editorial*¹, Armando Narciso, expõe as razões que levaram o número de Abril a ser dedicado a esta matéria, segundo ele “a descoberta da penicilina não representa somente a aquisição do mais poderoso e inócuo agente antibacteriano, até hoje conhecido, vem trazer novas e grandes possibilidades ao melhor conhecimento do antagonismo (...) e ao incalculável proveito que desse conhecimento se pode tirar (...) para o seu melhor e mais eficaz combate (...) Apesar do alvoroço que a nova descoberta causou na opinião médica e na opinião pública, em geral, até hoje só tem chegado ao conhecimento dos clínicos portugueses notícia bem limitada do que seja a penicilina. Por isso resolvemos dar aos nossos leitores uma exposição, completa quanto possível, da matéria. E não o poderíamos fazer melhor do que traduzindo e publicando (...) o número primeiro, do ano corrente, do *British Medical Bulletin*, todo ele dedicado à descoberta, teoria e técnica da penicilino-terapia e redigido pelos célebres cientistas ingleses a quem a humanidade ficou devendo mais este valioso benefício”². A tradução dos artigos foi feita por Leopoldo de Figueiredo, colaborador da revista *Clínica, Higiene e Hidrologia*.

Os artigos traduzidos do *British Medical Bulletin* encontram-se publicados na rubrica *Trabalhos Originais* da revista *Clínica, Higiene e Hidrologia*. O primeiro é da autoria de Lawrence P. Garrod, médico no Saint Bartholomew's Hospital em Londres, membro do Penicillin Trials Committee do Medical Research Council e editor da revista *British Journal of Experimental Pathology*³. O artigo traduzido tem o título de “Considerações gerais sobre a penicilina”⁴. Nele o autor aborda a descoberta das sulfamidas e as expectativas que,

¹ Armando Narciso, “Editorial,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 93–94.

² *Ibid*: 93.

³ “Obituary,” *British Medical Journal* 2.6192 (1979): 740–741.

⁴ Lawrence P Garrod, “Considerações gerais sobre a penicilina,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 95–98.

rapidamente, se desvaneceram sobre a conquista das infeções bacterianas, referindo que a descoberta da penicilina veio “resolver aquilo em que as sulfamidas haviam falhado”¹, e que “o seu valor é tal que excede em muito a nossa imaginação”². O autor descreve resumidamente o papel que Fleming, Chain e Florey desempenharam na descoberta do medicamento, caracteriza as propriedades da penicilina e descreve a utilização do medicamento por via parentérica e em aplicação tópica. O autor termina com algumas recomendações sobre os cuidados que devem ser mantidos aquando da manipulação da penicilina, para evitar contaminações e eventuais falhas no tratamento, referindo ainda que o uso do medicamento não deve ser indiscriminado e que produção de penicilina por síntese química trará vantagens para os seus utilizadores. O original deste artigo³ foi publicado no número um do *British Medical Bulletin* de 1944, e se considerarmos as dificuldades impostas pela guerra e os meios de comunicação existentes na época, constatamos que a publicação em Abril de 1944 da tradução deste e dos restantes artigos do referido número pela revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* revela a preocupação dos editores desta revista em manter os seus leitores informados sobre as novidades científicas que surgiam.

O artigo de Alexander Fleming “The discovery of penicillin”⁴ é o próximo artigo traduzido no número quatro da revista *Clínica, Higiene e Hidrologia*. O artigo surge com o título “A descoberta da penicilina”⁵ e nele o seu autor descreve os acontecimentos que precederam e contribuíram para a descoberta do medicamento. Fleming explica as técnicas laboratoriais que utilizou para cultivar o fungo e a razão que o levou a atribuir à substância ativa o nome de penicilina. Descreve as experiências realizadas para comprovar a utilidade da penicilina tanto como agente seletivo em meios de cultura como agente terapêutico. Finaliza apresentando os motivos que dificultaram o prosseguimento dos trabalhos com o medicamento e que em certa medida justificam o tempo que decorreu desde a sua descoberta até à sua introdução na terapêutica pela equipa de investigadores da Universidade de Oxford.

Na publicação do artigo seguinte a revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* altera a ordem de publicação seguida pelo *British Medical Bulletin*. O artigo de Alexander Fleming “A penicilina em bacteriologia”⁶ surge antes do artigo de E. Chain e H. Florey “A penicilina sob o

¹ Ibid: 95.

² Ibid: 95.

³ LP Garrod, “Penicillin: Its Properties and Powers as a Therapeutic Agent,” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 2–4.

⁴ Alexander Fleming, “The discovery of penicillin,” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 4–5.

⁵ Alexander Fleming, “A descoberta da penicilina,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 98–99.

⁶ Alexander Fleming, “A penicilina em bacteriologia,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 100–102.

ponto de vista químico”¹. A tradução do título apresenta algumas discrepâncias em relação ao título original de Fleming “Penicillin for selective culture and for demonstrating bacterial inhibitions”² mas na nossa opinião o título traduzido por Leopoldo de Figueiredo é mais esclarecedor e abrangente que a tradução “Penicilina para culturas seletivas e para demonstrar a inibição bacteriana”. Este facto demonstra a importância na escolha do tradutor, que além de dominar as línguas em questão também tem que dominar as matérias a serem traduzidas. Este artigo apresenta a descrição de algumas das técnicas laboratoriais utilizadas por Alexander Fleming para o isolamento de bactérias pela adição de penicilina aos meios de cultura. O autor explica a importância da incorporação desta substância para a obtenção de meios de cultura diferenciais e explora outras potencialidades da penicilina para além das terapêuticas, para Fleming a penicilina é uma substância com grande interesse para a bacteriologia.

Na sequência surge o artigo de E. Chain “Outras substâncias antibacterianas derivadas de bactérias e bolores”³, aqui são retratadas substâncias de origem bacteriana e fúngica com potencial interesse terapêutico. O estudo destas substâncias intensificou-se com o reconhecimento das propriedades da penicilina e embora se tenham descoberto algumas com propriedades antibacterianas nenhuma demonstrou possuir a baixa toxicidade da penicilina, característica essencial para apresentar qualquer utilidade terapêutica. Conforme os restantes artigos abordados o original deste artigo encontra-se publicado no *British Medical Bulletin* com o título “Other antibacterial substances from bacteria and moulds”⁴.

O seguinte desta série de artigos do *British Medical Bulletin* que surge na revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* é o artigo de E. Chain e H. Florey “The discovery of the chemotherapeutic properties of penicillin”⁵. O título em português “A penicilina sob o ponto de vista químico”⁶ transmite a noção que o artigo irá retratar, maioritariamente, os aspetos químicos penicilina, o que não se verifica. Neste caso somos da opinião que Leopoldo de Carvalho poderia ter optado por uma tradução mais próxima do original “A descoberta das propriedades quimioterapêuticas da penicilina” de modo a difundir mais claramente no título

¹ E. Chain e H.W. Florey, “A penicilina sob o ponto de vista químico,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 103–106.

² Alexander Fleming, “Penicillin for selective culture and for demonstrating bacterial inhibitions,” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 7–8.

³ E. Chain, “Outras substâncias antibacterianas derivadas de bactérias e bolores,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 102–103.

⁴ E. Chain, “Other antibacterial substances from bacteria and moulds,” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 8–9.

⁵ E. Chain e H.W. Florey, “The discovery of the chemotherapeutic properties of penicillin,” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 5–7.

⁶ Chain and Florey, “A penicilina sob o ponto de vista químico”, *op. cit.*

as ideias retratadas no artigo. Neste trabalho os autores explanam os motivos que os levaram a estudar a penicilina e as dificuldades com que se depararam para a extrair, apresentam as soluções encontradas e os trabalhos subsequentes que realizaram para estudar as propriedades físico-químicas e biológicas da penicilina. Com base nos resultados obtidos realizaram experiências em animais e posteriormente em humanos. A penicilina utilizada nos primeiros 18 ensaios realizados no homem proveio dos laboratórios de Oxford e da Imperial Chemical Industries (ICI). Estes primeiros tratamentos permitiram estabelecer a dose e a via de administração mais apropriadas como também comprovar a utilidade da penicilina em aplicação tópica. Os autores são da opinião que a síntese química da penicilina será o caminho para a sua produção em grande escala.

O último desta série de artigos publicados na *Clínica, Higiene e Hidrologia* é o artigo de M. E. Florey “Utilização terapêutica da penicilina”¹. Este artigo descreve os resultados de vários ensaios clínicos realizados em Inglaterra e nos Estados Unidos da América com penicilina, segundo M. E. Florey alguns fatores como a dosagem e via de administração mais eficaz já eram conhecidos antes da realização dos ensaios mencionados, tendo, no entanto, sido confirmados por estes. O primeiro ensaio clínico descrito foi realizado na Grã-Bretanha tendo sido tratados duzentos casos de infeções estreptocócicas, estafilocócicas ou em que ambas estavam combinadas. A percentagem de cura foi de 71,5%. A autora realça a ação notória da penicilina na cura de doentes “considerados moribundos ou sofrendo duma infeção que se prolongava por muitos meses ou anos”². M. E. Florey refere que nos EUA também foram realizados ensaios com penicilina que vieram confirmar os resultados obtidos em Inglaterra. A percentagem de cura obtida naquele país foi de 73,2%, muito aproximada ao resultado obtido pelos britânicos. As conclusões encontradas nos dois países também foram concordantes no que se refere ao tratamento da endocardite bacteriana subaguda em que não foi curado qualquer caso em ambos os países. M. E. Florey descreve outro ensaio clínico realizado com o objetivo de determinar a eficácia da penicilina em aplicação tópica. Este ensaio diferiu dos anteriores na medida em que utilizou dois grupos de estudo, um em que foi aplicada penicilina e outro, de controlo, que foi tratado com os métodos tradicionais habitualmente utilizados, à semelhança dos anteriores este estudo também comprovou a eficácia da penicilina. São descritos outros ensaios com a utilização da penicilina no tratamento de feridas de guerra. A autora resume os resultados dos ensaios realizados listando o tipo de infeções em que a penicilina demonstrou

¹ M. E. Florey, “Utilização terapêutica da penicilina,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 106–112.

² *Ibid*: 107.

ser eficaz. M. E. Florey faz algumas “considerações especiais”¹ sobre a utilização da penicilina, nomeadamente em relação à eliminação do medicamento, ao seu efeito sobre as células sanguíneas, à penetração da penicilina nas cavidades serosas, à sua toxicidade, os aspetos radiológicos e a “desiderata bacteriológica”² em que são focados aspetos relacionados com a sensibilidade bacteriana à penicilina e a resistência adquirida pelas bactérias durante o tratamento. O ponto seguinte, focado pela investigadora, são os métodos de tratamento. São apresentadas as dificuldades inicialmente encontradas com a determinação da dose correta para a administração sistémica, sendo depois descritas as vantagens e inconvenientes da utilização das vias endovenosa, intramuscular, subcutânea e oral. Em relação à aplicação local são retratadas as vantagens que apresenta em alguns casos sobre a aplicação sistémica e descritas as preparações utilizadas com esse fim. O artigo termina fazendo referência à “determinação da evolução da doença”³ que, segundo M. E. Florey, deve ser avaliada com base em exames bacteriológicos e na contagem das células sanguíneas no caso das infeções gerais e para as infeções locais na diminuição dos sintomas como dor, edema e rubefação do local da infeção.

Na sequência desta série de artigos sobre a penicilina a revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* publica na sua rubrica *Revista dos jornais*⁴, excertos, resumos e traduzidos, do artigo de Alexander Fleming de 1929 para o *British Journal of Experimental Pathology*⁵ e de outros artigos pioneiros sobre a penicilina, nomeadamente o artigo de Clutterbuck, Lovell e Raistrick sobre a tentativa de isolamento da penicilina publicado no *Journal of Biochemistry*⁶ e dos artigos da equipa da Universidade de Oxford publicados na revista *Lancet*, em 1940⁷ e 1941⁸.

O artigo de Fleming “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”⁹ “publicado” na *Clínica, Higiene e Hidrologia* menciona os aspetos técnicos descritos por Fleming sobre a descoberta e propriedades da penicilina, mas não refere que o nome “penicilina” foi sugerido pelo autor para

¹ Ibid: 109.

² Ibid: 110.

³ Ibid: 112.

⁴ “Revista dos jornais”, *op. cit.*

⁵ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

⁶ Clutterbuck, Lovell e Raistrick, “Studies in the biochemistry of micro-organisms. The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming”, *op. cit.*

⁷ Chain et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent”, *op. cit.*

⁸ Abraham et al., “Further observations on penicillin”, *op. cit.*

⁹ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

descrever o “filtrado de caldo de fungo” sobre o qual se refere no seu artigo. No texto original Fleming menciona “in the rest of this article allusion will...be made to experiments with filtrates of a broth cultures of this mould, so for convenience and to avoid the repetition of (...) ‘mould broth filtrate’ the name ‘penicillin’ will be used”¹ (na continuação deste artigo serão feitas alusões a experiências efetuadas com filtrados do caldo de cultura deste fungo, portanto, por conveniência e para evitar a repetição de “filtrado de caldo de fungo” o nome “penicilina” será utilizado). O resumo efetuado pela *Clínica, Higiene e Hidrologia* também refere que “o autor acredita que a ação da penicilina não se exerce provocando a morte direta das bactérias”² o que se encontra em contradição com o original, onde Fleming descreve a penicilina como “bacteriolytic substance” (substância bacteriolítica) e que “it was found that the broth in which the mould had been grown...had acquired marked inhibitory, bactericidal and bacteriolytic properties”³ (constatou-se que o caldo onde o fungo tinha sido cultivado tinha adquirido propriedades marcadamente inibitórias, bactericidas e bacteriolíticas). São encontradas outras pequenas discrepâncias no “resumo” publicado pela revista nacional, nomeadamente quando é referido que “o caldo filtrado perdia atividade dentro de poucos dias, mas era mais notável se ajustássemos o pH para 6.8”⁴ o artigo original de Fleming refere o oposto “the antibacterial power of penicillin falls when it is kept at room temperature...if the reaction of penicillin is altered from its original pH of 9 to a pH of 6.8 it is much more stable”⁵ (o poder antibacteriano da penicilina decresce rapidamente quando é mantida à temperatura ambiente...se o título da penicilina for alterado do pH original 9 para um pH de 6.8 é muito mais estável). O resumo refere “a substância ativa era solúvel em água e em solução salina e não se separava com o filtro Seitz”⁶ o original menciona “passage through a Seitz filter does not diminish the antibacterial power”⁷ (a passagem através do filtro de Seitz não diminui as propriedades antibacterianas). O resumo apresentado pela revista portuguesa também não é fiel ao original ao reportar “a primeira cultura pareceu de *Penicillium rubrum*, mas foi mais tarde identificada como sendo de *Penicillium notatum* (Fleming, 1932)”⁸ esta referência é respeitante a um estudo posterior à publicação do artigo de 1929 de Alexander Fleming.

¹ Ibid.

² “Revista dos jornais”, *op. cit.*

³ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

⁴ “Revista dos jornais”, *op. cit.*

⁵ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

⁶ “Revista dos jornais”, *op. cit.*

⁷ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op. cit.*

⁸ “Revista dos jornais”, *op. cit.*

Outro artigo de grande importância que se encontra resumido e traduzido na rubrica *Revista dos jornais da Clínica, Higiene e Hidrologia* é o artigo “Studies in the biochemistry of micro-organisms. The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming”¹ publicado pelos investigadores da London School of Hygiene and Tropical Medicine, Percival Walter Clutterbuck, Reginald Lovell e Harold Raistrick, em 1932, na revista *Biochemical Journal*. O artigo retrata a tentativa de extração e purificação da penicilina por esta equipa de investigadores da London School of Hygiene and Tropical Medicine liderada por um dos melhores e mais conceituados químicos da época², Harold Raistrick. De acordo com Fleming, tentativas anteriores de extração da penicilina haviam falhado pela inexistência de um químico qualificado³ no seu laboratório no St. Mary’s Hospital e as expectativas colocadas no trabalho de Raistrick eram elevadas⁴. O resumo deste artigo apresentado na *Clínica, Higiene e Hidrologia* foca alguns pontos importantes. Descreve que os autores conseguiram cultivar o fungo num meio de cultura sintético, meio de cultura de Czapek-dox modificado, que isolaram “no soluto um pigmento amarelo, a crysogenina” e que o “Dr. Charles Thom considerou o bolor de Fleming com afinidades com o *Penicillium notatum* Westling”⁵ refere resumidamente as técnicas laboratoriais utilizadas para extrair a penicilina. O artigo original explica com maior detalhe as técnicas laboratoriais empregues e os resultados obtidos. O modo como termina o resumo e o artigo original também difere no seu contexto. O resumo termina com “a evaporação no vácuo...deixou uma solução aquosa que...ainda continha alguma da atividade original”⁶, afirmação que julgamos transmitir algum otimismo e sucesso dos trabalhos realizados, enquanto o artigo original finaliza com “penicillin is an extremeley labile substance, very readily inactivated by oxidation, evaporation in vacuo at 40-45° in both acid and alkaline solutions”⁷ ([a] penicilina é uma substância extremamente lábil, muito rapidamente inativada por oxidação e evaporação por vácuo a 40-45°, tanto em soluções ácidas como alcalinas)

¹ Clutterbuck, Lovell e Raistrick, “Studies in the biochemistry of micro-organisms. The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming”, *op. cit.*

² Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op. cit.*: 138.

³ Sir Alexander Fleming, “Penicillin. The Robert Campbell Oration,” *The Ulster Medical Journal* 13.2 (1944): 95–108.

⁴ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op. cit.*: 141.

⁵ “Revista dos jornais”, *op. cit.*

⁶ *Ibid.*

⁷ Clutterbuck, Lovell e Raistrick, “Studies in the biochemistry of micro-organisms. The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming”, *op. cit.*

entendemos que esta nota final transmite as dificuldades encontradas pelos investigadores na extração da penicilina.

O próximo artigo de grande relevância que vemos resumido na revista *Clínica, Higiene e Hidrologia*¹ é o artigo “Penicillin as a chemotherapeutic agent”² publicado pela equipa de investigadores da Universidade de Oxford na revista *The Lancet*. Este artigo é o primeiro publicado por esta equipa de investigadores sobre a penicilina, nele estão descritos os ensaios que realizaram em animais para determinar as propriedades terapêuticas, a toxicidade e a sensibilidade bacteriana ao medicamento. Conforme é retratado no resumo não é feita qualquer alusão aos métodos de cultura, às propriedades físico-químicas nem às técnicas de extração da penicilina. Na introdução o resumo elucida as razões que levaram H.W. Florey e sua equipa de investigadores a estudarem a penicilina que, segundo eles, é uma substância com “propriedades antibacterianas prometedoras”³. É indicada a sensibilidade de diversas estirpes de bactérias à penicilina, são descritos os ensaios realizados para comprovar a ausência de toxicidade em animais e em órgãos isolados sendo depois clarificados os modos de absorção e excreção do medicamento.

O ponto seguinte, e último do resumo, aborda questões relacionadas com a ação terapêutica da penicilina. Este tópico, um dos mais importantes do artigo, explana as cinco experiências realizadas em animais que permitiram, aos autores, comprovar a ação terapêutica do medicamento. Embora as conclusões descritas no artigo original não sejam expostas no resumo, elas manifestam as expectativas da equipa de investigadores da Universidade de Oxford quanto às potencialidades da penicilina, segundo os autores “the results are clear cut, and show that penicillin is active *in vivo*(...)and is particularly remarkable for its activity against the anaerobic organisms associated with gas gangrene”⁴ (os resultados não deixam dúvidas e mostram que a penicilina é ativa *in vivo*(...)e que é particularmente excepcional pela sua ação contra organismos anaeróbios associados à gangrena gasosa).

O artigo subsequente da equipa de Howard Florey, sobre a penicilina, publicado na revista *The Lancet*, “Further observations on penicillin”⁵ também se encontra resumido e traduzido na revista *Clínica, Higiene e Hidrologia*, estando publicado na sua rubrica *Revista*

¹ “Revista dos jornais”, *op.cit.*

² Chain et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent”, *op.cit.*

³ “Revista dos jornais”, *op.cit.*

⁴ Chain et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent”, *op.cit.*

⁵ Abraham et al., “Further observations on penicillin”, *op.cit.*

*dos jornais*¹. Este artigo, um dos mais importantes da história da penicilina, é o primeiro onde estão descritos ensaios realizados em humanos com o medicamento. O resumo apresentado na *Clínica, Higiene e Hidrologia* do artigo é bastante detalhado. Na nota introdutória é mencionado que “o trabalho(...)é mais valioso pela descrição das propriedades da penicilina do que pelos dados quantitativos que encerra”². É descrito, seguidamente, o meio de cultura e as técnicas laboratoriais utilizadas para o crescimento do fungo e os métodos empregues para ensaiar a sensibilidade das bactérias à penicilina. São depois retratadas as técnicas aplicadas pelos investigadores para obtenção de maiores quantidades do medicamento assim como as técnicas utilizadas para a extração da penicilina do meio de cultura. No artigo original é apresentado um esquema dos recipientes empregues para cultivar o fungo e outro sobre o modo como é extraído o meio de cultura dos mesmos, sendo também explicado pormenorizadamente como é feita a extração da penicilina, são ainda descritas as perdas que ocorrem durante o processo e mencionado como deve ser feito o armazenamento do medicamento³. Todos estes pontos foram omissos no primeiro artigo sobre a penicilina⁴ publicado, por esta equipa de investigadores, na revista *The Lancet*. Sobre a ação antibacteriana, é reportado que os trabalhos efetuados confirmam os resultados apresentados por Fleming em 1929⁵ sobre a sensibilidade das bactérias à penicilina.

Outra questão de grande interesse comprovada pela equipa de H.W. Florey é a aquisição de resistência por parte das bactérias quando cultivadas, repetidamente, em meios que contenham penicilina. Os investigadores demonstraram igualmente que esta resistência não advém de uma enzima com propriedades destrutivas da penicilina e que o medicamento tem uma ação bacteriostática e não bactericida. Os ensaios realizados em células de tecidos revelaram que a toxicidade da penicilina era muito inferior aos restantes antibacterianos ensaiados. Testada a absorção e estudada a distribuição da penicilina no organismo, foi confirmado que a eliminação do medicamento é feita maioritariamente através da urina embora tenham sido inconclusivos quanto à sua metabolização.

No resumo publicado na *Clínica, Higiene e Hidrologia* são depois descritos primeiros ensaios terapêuticos, com penicilina, realizados no homem. É referido que em cinco dos dez casos descritos foi utilizada a via intravenosa por esta ter demonstrado claras vantagens nos

¹ “Revista dos jornais”, *op.cit.*

² *Ibid.*

³ Abraham et al., “Further observations on penicillin”, *op.cit.*

⁴ Chain et al., “Penicillin as a chemotherapeutic agent”, *op.cit.*

⁵ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op.cit.*

ensaios laboratoriais, um em que foi escolhida a via oral e quatro referentes à aplicação tópica da penicilina. Os resultados dos ensaios foram positivos e conseguiram demonstrar que a penicilina é um medicamento com uma toxicidade muito baixa e eficaz no combate de infeções estreptocócica e estafilocócicas no homem. O resumo termina afirmando que os autores são da opinião que são necessárias investigações mais aprofundadas sobre esta matéria mas que as pequenas quantidades de penicilina disponíveis constituem um fator limitativo¹. Embora este resumo transmita de uma forma clara os trabalhos realizados pela equipa de investigadores da Universidade de Oxford pensamos que a não inclusão das declarações finais dos seus autores “penicillin combines to a striking degree two most desirable qualities of a chemotherapeutic agent - low toxicity to tissue cells and powerful bacteriostatic action”²([a] penicilina combina de um modo excepcional duas das características mais desejáveis de um agente quimioterapêutico – a baixa toxicidade para as células tecidulares e uma poderosa ação bacteriostática) não deixa transparecer, na totalidade, a perceção destes sobre o verdadeiro potencial terapêutico da penicilina.

Outro artigo que destacamos dos trinta que se encontram resumidos e traduzidos na rubrica *Revista dos jornais* do número 4, de 1944, da revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* é o artigo “The treatment of war wounds with penicillin”³ onde L. P. Garrod resume para a revista britânica *British Medical Journal* o relatório publicado pelo War Office intitulado “A preliminary report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin in War Wounds - Carried out under the direction of Prof. H. W. Florey, F.R.S⁴, and Brig. Hugh Cairns, F.R.C.S.⁵, R.A.M.C.⁶”. Conforme é indicado, este trabalho refere-se a estudos realizados sobre a utilização de penicilina no tratamento de feridas de guerra. As investigações decorreram na frente de combate no Mediterrâneo e consoante se encontra mencionado na tradução publicada na revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* o seu objetivo consiste em estabelecer os métodos mais seguros e racionais de utilização da penicilina nas feridas de guerra sendo que a eficácia do medicamento já havia sido demonstrada em trabalhos realizados em Inglaterra e nos Estados Unidos da América. Visto as quantidades de penicilina disponíveis serem escassas o estudo centrou-se, essencialmente, na aplicação tópica

¹ “Revista dos jornais”, *op.cit.*

² Abraham et al., “Further observations on penicillin”, *op.cit.*

³ Lawrence P Garrod, “The treatment of war wounds with penicillin,” *British Medical Journal* 2.4327 (1943): 755–756.

⁴ F.R.S. (Fellowship of the Royal Society)

⁵ F.R.C.S. (Fellowship of the Royal College of Surgeons)

⁶ R.A.M.C. (Royal Army Medical Corps)

do medicamento. É descrita a ação da penicilina no tratamento de infeções crónicas, infeções recentes, fraturas complicadas, gangrena gasosa, ferimentos na cabeça e noutros locais e a utilização de penicilina no tratamento da gonorreia. Na nossa opinião o resumo apresentado pela revista portuguesa¹, apesar de transmitir um relato fiel dos factos veiculados no artigo original, falha ao omitir as conclusões finais, nestas é referido “there can be little doubt that the prevention of infection with pyogenic cocci or its control in war wounds is within reach”² (restam poucas dúvidas que a prevenção e o controlo de feridas de guerra infetadas por cocos piogénicos está ao alcance) afirmação que é conclusiva quanto ao valor da penicilina como agente terapêutico.

A revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* consegue, através da rubrica *Revista dos jornais*, apresentar uma seleção dos artigos mais importantes publicados sobre a penicilina. É dada uma certa preferência aos artigos publicados na revista *The Lancet*, que perfazem treze dos trinta artigos resumidos, oito artigos são referentes a publicações na revista *Nature*, estando também representadas as revistas *British Medical Journal*, *The British Journal of Experimental Pathology*, *Biochemical Journal* e *The Journal of Pathology and Bacteriology*. Os artigos selecionados pela revista portuguesa abrangem questões de ordem laboratorial como é o caso do artigo de Alexander Fleming “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”³ e do artigo de E.P. Abraham e E. Chain “Purification and some physical and chemical properties of penicillin”⁴ ambos publicados na revista *The British Journal of Experimental Pathology*, e questões de índole clínica como o artigo de M.E. Delafield, Edith Straker e W.W.C. Topley “Antiseptic snuffs”⁵ e o artigo de Lawrence P Garrod “The treatment of war wounds with penicillin”⁶ artigos publicados na revista *British Medical Journal*. Com a divulgação dos trabalhos sobre a penicilina publicados no estrangeiro, a revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* contribuiu, na nossa opinião, para a atualização dos conhecimentos dos clínicos nacionais tanto nas questões relacionadas com a prática laboratorial como na implementação da terapêutica com a penicilina.

¹ “Revista dos jornais”, *op.cit.*

² Garrod, “The treatment of war wounds with penicillin”, *op.cit.*

³ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*”, *op.cit.*

⁴ E.P. Abraham e E. Chain, “Purification and some physical and chemical properties os penicillin,” *The British Journal of Experimental Pathology* XXIII.3 (1942): 103–115.

⁵ M E Delafield, Edith Straker e W W C Topley, “Antiseptic snuffs,” *British Medical Journal* 1.4178 (1941): 145–150.

⁶ Garrod, “The treatment of war wounds with penicillin”, *op.cit.*

Outra revista médica nacional que se dedicou à divulgação de informações sobre a penicilina foi a revista *A Medicina Contemporânea*. Esta revista publicou em Abril de 1944 o artigo “A terapêutica pela penicilina nas infeções cirúrgicas no exército dos Estados Unidos da América”¹ que é uma tradução do artigo do Major Champ Lyons “Penicillin therapy of surgical infections in the U. S. Army”² publicado em Dezembro de 1943 pela revista *The Journal of the American Medical Association*. Também aqui é notória a celeridade com que a revista nacional divulgou os trabalhos publicados no estrangeiro. Em nota de rodapé *A Medicina Contemporânea* agradece à Embaixada dos EUA a concessão do referido número do *The Journal of the American Medical Association*. Ao contrário do que sucedeu na *Lisboa Médica* a revista *A Medicina Contemporânea*, em nota de rodapé, divulgou aos seus leitores a dimensão do projeto e o envolvimento do governo americano no mesmo. Entendemos que estas informações são importantes pois transmitiram aos leitores a relevância atribuída à penicilina pelas entidades oficiais norte americanas.

No artigo o Major Champ Lyons descreve a implementação de duas unidades piloto destinadas a estudar a utilização terapêutica da penicilina. Estas unidades funcionaram como unidades de ensino onde um grupo restrito de médicos militares selecionados recebeu durante um mês treino sobre a utilização terapêutica da penicilina. Depois do período de treino os referidos médicos foram distribuídos por várias unidades hospitalares com o objetivo de estudarem a eficácia da utilização da penicilina nas infeções cirúrgicas, havendo sido os dados recolhidos e compilados segundo critérios pré-estabelecidos para garantir a uniformização dos resultados. Após o estudo os investigadores concluíram que a via intramuscular (IM) era a mais eficaz para a administração do medicamento, a dose estava dependente do agente patogénico, variando entre as 90 000 U diárias e as 400 000 U diárias para os casos mais complicados, os efeitos adversos decorrentes do tratamento com penicilina não eram graves e foram observados em somente 5% dos casos. Foi comprovada a ineficácia da penicilina no tratamento da endocardite estafilocócica e a necessidade de recorrer à intervenção cirúrgica para complementar o tratamento da osteomielite dos ossos longos. A penicilina ainda demonstrou grande eficácia no tratamento fraturas infetadas por armas de fogo.

A revista *Notícias Farmacêuticas* também apresenta um importante contributo na divulgação de artigos publicados no estrangeiro referentes a trabalhos de investigação com

¹ Champ Lyons, “A terapêutica pela penicilina nas infeções cirúrgicas no exército dos Estados Unidos da América,” *A Medicina Contemporânea* LXII.7/8 (1944): 97–112.

² Lyons, “Penicillin therapy of surgical infections in the U. S. Army”, *op.cit.*

penicilina. Esta revista publicou um artigo extraído da edição especial sobre a penicilina da revista *Notícias Médicas da América do Norte*. O artigo intitula-se “Penicilina: indicações, contra-indicações, modo de administração e posologia da penicilina”¹ e nele estão descritas as normas divulgadas pelo Dr. Chester S. Keefer sobre as indicações terapêuticas e as vias de administração da penicilina que foram redigidas com base no resultado de um estudo com 3000 casos clínicos abrangendo vários centros de investigação. O estudo teve o apoio do National Research Council (Conselho Nacional de Investigação) e Office of Scientific Research and Development (Repartição de Investigação e Progresso Científico), instituições científicas governamentais norte americanas às quais o Dr. Chester S. Keefer pertencia. O artigo também menciona que o governo americano através do Office of Civilian Penicillin Distribution (Repartição da Distribuição Civil de Penicilina) pretende fornecer penicilina à população civil, devendo os hospitais, as clínicas e os médicos respeitar as normas descritas por Chester S. Keefer de modo a otimizar a utilização do medicamento e evitar desperdícios. O relatório apresenta quatro grupos de infeções bacterianas organizados de acordo com a sua sensibilidade à penicilina, o primeiro grupo refere as enfermidades em que o tratamento com penicilina deverá constituir uma indicação absoluta, o segundo grupo em que o tratamento com penicilina é uma indicação relativa, o terceiro grupo em que estão incluídos os casos em que a penicilina é de uso discutível e o último grupo em que estão incluídos os casos em que a utilização de penicilina é contra indicada. O artigo refere os métodos de preparação da penicilina para aplicação terapêutica e as vias de administração do medicamento (intravenosa, intramuscular e tópica), referindo resumidamente as vantagens e desvantagens de cada uma delas. São também apresentadas as doses de referência para os diferentes tratamentos com penicilina, estando estas agrupadas em cinco categorias, sendo referido em cada uma delas a via de administração preferencial. No final do artigo é recomendado aos clínicos que utilizem a penicilina respeitando as indicações fornecidas de modo a “colher o máximo benefício” do “limitado fornecimento de penicilina”². A informação veiculada no artigo é de extrema importância visto que fornece aos clínicos informações sobre o modo como utilizar a penicilina com máxima eficácia evitando desperdícios decorrentes do seu emprego em enfermidades para as quais não está indicada. Tendo em consideração que a penicilina constituía uma novidade no campo terapêutico entendemos que a divulgação deste relatório, com informação clara e direta,

¹ “Penicilina: indicações, contra-indicações, modo de administração e posologia da penicilina,” *Notícias Farmacêuticas* XI.3-4 (1944): 160–164.

² Ibid.

contribuiu para elucidar médicos e farmacêuticos sobre as propriedades e as vantagens da utilização do medicamento.

A revista *Notícias Farmacêuticas* publicou na sua rubrica *O que dizem as revistas* um extrato do artigo “Penicilina e propamidina nas queimaduras. Eliminação do estreptococo hemolítico e do estafilococo”¹ publicado na revista *The Lancet* em Maio de 1943. Os seus autores A. M. Clark, L. Colebrook, T. Gibson, M. L. Thomson e A. Foster descrevem os resultados e as técnicas que utilizaram no tratamento de feridas infetadas com aplicação tópica de penicilina.

Através da consulta da bibliografia científica da época ficamos conhecedores do empenho das revistas nacionais em divulgar com celeridade os trabalhos publicados no estrangeiro sobre a penicilina. Foram abordadas as várias vertentes do medicamento, permitindo aos leitores a aquisição de conhecimentos atualizados sobre as propriedades físico-químicas, bacteriológicas e clínico-terapêuticas da penicilina e foram veiculadas informações sobre as iniciativas conduzidas pelas entidades oficiais americanas e inglesas para promover o aumento da produção do medicamento.

1.3. A importação da penicilina através da Cruz Vermelha Portuguesa (1944-1945)

As propriedades terapêuticas da penicilina foram divulgadas na comunicação social a 27 de Agosto de 1942 através do artigo “Penicillium”² publicado no jornal londrino *The Times*. Após o conhecimento público das propriedades do medicamento familiares de doentes em situação crítica tentavam, por todos os meios, obter penicilina. Alexander Fleming recebeu inúmeras cartas de familiares desesperados pedindo o seu auxílio³, Howard Florey também foi alvo desses apelos mas a inexistência de penicilina em quantidades suficientes impediram-no de poder colaborar⁴. Em Portugal os apelos para a obtenção de penicilina foram dirigidos à Cruz Vermelha Portuguesa (CVP). Esta instituição humanitária com delegações em todo o país

¹ “O que dizem as revistas,” *Notícias Farmacêuticas* 10.7-8 (1944): 442.

² “Penicillium”, *op.cit.*

³ Maurois, *The life of Sir Alexander Fleming*, *op.cit.*: 208.

⁴ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op.cit.*: 59 .

recebeu pedidos de familiares e clínicos de doentes para a obtenção do medicamento¹. Em Março de 1944 a Direção da CVP contactou o Brasil, os EUA e a Grã-Bretanha para tentar obter penicilina², o seu pedido à Grã-Bretanha foi recusado por impossibilidade de fornecimento do medicamento³, os EUA também manifestaram dificuldades em satisfazer o pedido português⁴, o Brasil, após alguma insistência da CVP cedeu doze ampolas de penicilina a Portugal⁵.

No decorrer da II Guerra Mundial o Departamento de Estado dos Estados Unidos da América fretou o navio Gripsholm com o objetivo de transportar refugiados de guerra e entregá-los em portos neutros, os refugiados japoneses eram entregues em Lourenço Marques e os refugiados alemães em Lisboa. Este navio navegava com a bandeira da Cruz Vermelha Internacional e além de efetuar o transporte de refugiados também efetuava entregas de medicamentos. No início de 1944 este navio atracou em Lisboa onde distribuiu medicamentos à CVP. Apesar de existir penicilina a bordo esta não era em quantidade suficiente para poder satisfazer qualquer pedido efetuado por aquela instituição⁶.

Face à impossibilidade de obter penicilina por esta via e tendo em vista a sua missão humanitária a CVP dirigiu-se a vários países no sentido de obter o medicamento para Portugal. Em Março de 1944 foram feitos apelos à Legação dos Estados Unidos da América em Lisboa⁷,

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Embaixada do Brasil em 27 de Março 1944 - Número de ordem 1374”, *op.cit.* Sobre a Cruz Vermelha, que em 2014 comemora o 150º aniversário, veja-se o volume 66, nº 1, de 2014 da revista *Asclepio* que tem um dossier inteiramente dedicado ao “War, empire, science, progress, humanitarianism. Debate and practice within the international Red Cross movement from 1863 to the interwar period” com introdução de Jon Arrizabalaga; Guillermo Sánchez-Martínez; Jon Arrizabalaga e Guillermo Sánchez-Martínez, Leo van Bergen; e Francisco Javier Martínez-Antonio. Nestes estudos fica bem nítida a natureza assistencial da Cruz Vermelha que era necessariamente a vocação da Cruz Vermelha Portuguesa. A receção da penicilina através da Cruz Vermelha Portuguesa está relacionada com a política assistencial do Estado Novo como temos oportunidade de poder deduzir através da consulta dos documentos em arquivo e analisados para este estudo.

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 8 de Maio de 1944,” in *Livro de atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada Britânica de 09 de Maio de 1944 - Número de ordem de entrada 1800,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Legação dos Estados Unidos da América de 19 de Abril de 1944 - Número de ordem de entrada 1445,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 12 de Junho de 1944,” in *Livro de atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa*, (Lisboa, 1944).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Embaixada do Brasil em 27 de Março 1944 - Número de ordem 1374”, *op.cit.*

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Legação dos EUA em 27 de Março 1944,” in *Livro de correspondência expedida*, (Lisboa, 1944).

à Embaixada do Brasil¹ bem como às delegações da Cruz Vermelha Americana (CVA)² e da Cruz Vermelha Brasileira³ em Lisboa. Nas cartas dirigidas às delegações da Cruz Vermelha era solicitado “que intercedam juntos dos seus governos(...)para que a esta instituição seja enviada qualquer quantidade de penicilina para que possam ser atendidos casos de absoluta e comprovada gravidade”⁴. Foram também feitas tentativas junto da Cruz Vermelha Britânica em Londres⁵ e da Embaixada Britânica em Lisboa⁶ para a obtenção de penicilina para o nosso país mas a resposta destas instituições foi negativa.

Em Abril de 1944 os apelos por parte da CVP continuaram mas desta vez foram direcionados, isto é, o medicamento foi pedido para uma doente específica. A 14 de Abril de 1944 a CVP requisitou à sua congénere brasileira penicilina para salvar a vida de Maria do Carmo Domingues Melo Trigueiros uma menina de 13 anos neta do General Luís Domingues⁷. Nesta mesma data “a Cruz Vermelha Portuguesa pede à Emissora Nacional que no seu noticiário desta noite, principalmente através da estação de ondas curtas que é ouvida no Brasil, apoie o seu pedido e apelo feito telegraficamente pela Embaixada do Brasil a nosso pedido para que o Governo Brasileiro nos envie uma certa quantidade de ‘Penicilina’ com destino à menina Maria do Carmo Domingues Melo Trigueiros”⁸. No dia seguinte foi feito um novo apelo ao Governo Brasileiro, neste apelo dirigido ao Coronel José Senna de Vasconcelos, adido militar dos Estados Unidos do Brasil e delegado da Cruz Vermelha Brasileira em Lisboa, foi reforçado o pedido de penicilina para Maria do Carmo Domingues Melo Trigueiros, doente do Dr. Humberto Silva Nunes, e também foi solicitado o medicamento para António Mousinho Almadanim, doente do Dr. Armando Luzes⁹.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Embaixada do Brasil em 27 de Março 1944 - Número de ordem 1374”, *op.cit.*

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Americana em 27 de Março de 1944 - Número de ordem 1366,” in *Livro de correspondência expedida, Volume III*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 27 de Março 1944, número de ordem 1368”, *op.cit.*

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Americana em 27 de Março de 1944 - Número de ordem 1366”, *op.cit.*

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Cruz Vermelha Britânica de 22 de Maio de 1944 - Número de ordem de entrada 2013,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada Britânica de 09 de Maio de 1944 - Número de ordem de entrada 1800”, *op.cit.*

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Embaixada do Brasil em 14 de Abril 1944 - Número de ordem 1618,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Emissora Nacional em 14 de Abril 1944 - Número de ordem 1622,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

⁹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Coronel José Senna de Vasconcelos em 15 de Abril 1944 - Número de ordem 1691,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

O transporte da penicilina vinda do Brasil constituía um problema que poderia dificultar a acessibilidade do medicamento a Portugal. Para ultrapassar este obstáculo a CVP contactou a *Pan American Airways* (companhia de aviação que efetuava voos transatlânticos) pedindo a sua colaboração para efetuar o transporte das ampolas de penicilina pedidas ao Brasil¹; a companhia aérea prontamente se disponibilizou a auxiliar a CVP na sua missão de “tentar salvar a vida de dois compatriotas”². Em 17 de Abril de 1944 a instituição humanitária informou o Coronel José Senna Vasconcelos que a *Pan American Airways* aceitou efetuar o transporte da penicilina e que poderá ser contactada a sua delegação no Brasil para efetivar o transporte³. No mesmo dia a Cruz Vermelha Brasileira no Rio de Janeiro foi informada sobre esta situação por telegrama, o caso era de tal modo urgente que lhes foi dito “pode usar o primeiro avião”⁴.

Os clínicos Armando Luzes e Humberto Silva Nunes foram mantidos ao corrente de todas as diligências tomadas pela Cruz Vermelha Portuguesa para a obtenção de penicilina para os seus doentes, António Mousinho Almadanim⁵ e Maria do Carmo Domingues Melo Trigueiros⁶. Em cartas datadas de 19 de Abril de 1944 os clínicos foram informados sobre os pedidos efetuados à Embaixada do Brasil e à Cruz Vermelha Brasileira, aos apelos feitos através da Emissora Nacional e sobre a autorização da *Pan American Airways* para a utilização dos seus aviões para efetuar o transporte do medicamento.

A importância que CVP atribuiu à obtenção de penicilina foi notável, a rapidez de atuação, as iniciativas tomadas e insistência junto das instituições são de louvar. O assunto tornou-se uma das suas prioridades, na Sessão Ordinária da Comissão Central da CVP de 8 de Maio de 1944⁷ foram discutidos os esforços efetuados na obtenção do medicamento junto do Brasil, dos EUA e do Reino Unido.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Pan American Airways em 15 de Abril 1944 - Número de ordem 1689,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Pan American Airways em 19 de Abril 1944 - Número de ordem 1776,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em Lisboa em 17 de Abril de 1944 - Número de ordem 1692,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama enviado à Cruz Vermelha Brasileira em 17 de Abril 1944 - Número de ordem 1693,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Dr. Armando Luzes em 19 de Abril 1944 - Número de ordem 1764,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Dr. Humberto Silva Nunes em 19 de Abril 1944 - Número de ordem 1774,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IV*, (Lisboa, 1944).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 8 de Maio de 1944”, *op.cit.*

Em Maio de 1944 as diligências realizadas fizeram efeito. Surgiu a notícia que Portugal iria receber as primeiras doses de penicilina, vindas do Brasil¹. Este país desde 1942 que produzia penicilina para fins terapêuticos² e para a realização de ensaios clínicos³. No Instituto Oswaldo Cruz, localizado no Rio de Janeiro, além de serem realizados diversos trabalhos com penicilina também foi produzido o antibiótico⁴. Fontes consultadas no decurso da nossa investigação⁵ levam-nos a supor que a penicilina enviada para Portugal pelo Brasil terá sido produzida naquele instituto.

Na época toda a informação transmitida ao público era alvo de análise pela Direção dos Serviços de Censura, só as notícias aprovadas por esta entidade eram publicadas. Para evitar “um elevado número de pedidos do medicamento, impossíveis de atender”⁶ a direção da CVP solicitou àqueles Serviços que impedissem a publicação de qualquer notícia sobre a chegada de penicilina vinda do Brasil.

A 17 de Maio de 1944 surgiu a confirmação de que o Brasil iria enviar penicilina para Portugal, o Coronel José Senna Vasconcelos informou, por carta, a CVP desta situação⁷. No mesmo dia, representantes desta instituição foram “esperar um ‘Clipper’ chegado à noite”⁸ mas o “precioso medicamento”⁹ não se encontrava a bordo. A 20 de Maio de 1944 a CVP agradeceu à sua congénere brasileira, para a instituição humanitária portuguesa “esse envio agora anunciado oficialmente constitui o justo êxito...e vem revelar...a forma sempre pronta como o Brasil, Nação Irmã e Amiga, procura atender Portugal. A nossa gratidão por tal não pode ter limites”¹⁰.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 20 de Maio 1944 - Número de ordem 2463,” in *Livro de correspondência expedida, Volume V*, (Lisboa, 1944).

² Humberto T Cardoso et al., “Produção de penicilina terapêutica,” *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 43.1 (1945): 161–170.

³ A M da Cunha et al., “Ensaio terapêuticos com penicilina. I - Bouba,” *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 40.2 (1944): 195–200.

⁴ Cf. Instituto Oswaldo Cruz, “A Escola de Manguinhos. Contribuição para o estudo do desenvolvimento da medicina experimental no Brasil,” in *Oswaldo Cruz: monumenta histórica*, (Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais, 1974): 74.

⁵ Instituto Oswaldo Cruz, “Divisão de Microbiologia e Imunologia,” in *Relatório dos trabalhos realizados durante o ano de 1944, apresentado ao Diretor Geral do Departamento Nacional de Saúde, Dr. Roberval Cordeiro de Farias pelo Dr. Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão Diretor*, (Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1945): 14–15.

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção dos Serviços de Censura em 12 de Maio 1944 - Número de ordem 2252,” in *Livro de correspondência expedida, Volume V*, (Lisboa, 1944).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 20 de Maio 1944 - Número de ordem 2463”, *op.cit.*

⁸ *Ibid.*

⁹ *Ibid.*

¹⁰ *Ibid.*

No mesmo dia em que foi enviada esta carta, morreu Maria do Carmo Domingues Melo Trigueiros. Na carta de condolências enviada a Joaquim de Melo Trigueiros pela morte da sua filha a CVP lamenta que a menina para quem foram pedidas as primeiras doses de penicilina tenha falecido nas vésperas da chegada do medicamento que supostamente lhe poderia salvar a vida¹. Apesar da intervenção da Direção dos Serviços de Censura a notícia sobre o falecimento de uma criança para a qual foi pedida penicilina surgiu na revista *Portugal Médico*² e na revista *Jornal do Médico*³.

Os pedidos de penicilina para o tratamento de doentes graves eram muitos e a lista de espera grande. Como tal, a CVP imediatamente comunicou à Cruz Vermelha Brasileira o falecimento de Maria do Carmo Domingues Melo Trigueiros e informou que caso cheguem as duas ampolas de penicilina, uma seria entregue ao Dr. Armando Luzes e a outra ao Dr. França e Sousa para a doente Maria do Carmo Catalão. Este clínico⁴ e familiares da doente já haviam contactado a Cruz Vermelha Brasileira no sentido de obterem penicilina para o seu tratamento⁵.

As primeiras ampolas de penicilina chegaram a Portugal em 24 de Maio de 1944⁶, cedidas pelo Brasil após a insistência da CVP junto da sua congénere brasileira para a obtenção do medicamento⁷. Em telegrama enviado à Cruz Vermelha Brasileira no Rio de Janeiro, em 24 de Maio de 1944, a CVP acusou a receção e agradeceu o envio de doze ampolas do medicamento, neste telegrama foi solicitada informação sobre o número de unidades contidas em cada ampola de penicilina⁸. Este pedido de informação pode parecer-nos descontextualizado, pois para conhecermos a dosagem e a posologia de um determinado medicamento basta-nos ler o folheto informativo do mesmo, no entanto, em 1944 as informações sobre a penicilina eram escassas e embora a imprensa especializada nacional tentasse manter os profissionais de saúde informados das novidades terapêuticas que surgiam no estrangeiro era a primeira vez que a penicilina chegava a Portugal, nunca tinha sido

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Joaquim de Melo Trigueiros em 22 de Maio 1944 - Número de ordem 2521,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

² “Informações diversas sobre a penicilina,” *Portugal Médico* 36.5 (1944): 224–227.

³ “Novidades médicas - Penicilina”, *op.cit.*

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Dr. França de Sousa em 17 de Maio de 1944 - Número de ordem de entrada 1933,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 22 de Maio 1944 - Número de ordem 2504,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama enviado à Cruz Vermelha Brasileira em 24 de Maio 1944,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 27 de Março 1944, número de ordem 1368”, *op.cit.*

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama enviado à Cruz Vermelha Brasileira em 24 de Maio 1944”, *op.cit.*

manuseada no nosso país e foram tomadas todas as medidas necessárias para administração correta do medicamento de forma que a eficácia fosse máxima e o desperdício mínimo. A penicilina encontrava-se na forma de um pó amarelo em ampolas de vidro, necessitava de ser reconstituída em água destilada ou soro fisiológico¹ e entre a reconstituição e a administração deveriam ser mantidas rigorosas condições de assepsia².

Nos telegramas de agradecimento pela oferta da penicilina enviados pela CVP ao Coronel Senna Vasconcelos, delegado da Cruz Vermelha Brasileira³, e ao Embaixador do Brasil⁴ em Lisboa, foi indicado que a notícia deveria ser mantida confidencial não podendo ser feita qualquer comunicação à imprensa. Esta medida destinava-se a evitar que fossem efetuados mais pedidos de penicilina à CVP que seriam impossíveis de atender. Contudo e apesar das precauções da instituição humanitária portuguesa a notícia da chegada de penicilina do Brasil foi divulgada na comunicação social. O jornal *Diário da Manhã* publicou em primeira página da sua edição de 30 de Maio de 1944 a notícia “Cruz Vermelha brasileira remeteu à Cruz Vermelha Portuguesa doze ampolas de Penicilina, as quais chegaram no ‘Clipper’”⁵, através desta notícia os leitores foram informados sobre a chegada de 12 ampolas de penicilina do Brasil, também ficaram conhecedores das diligências efetuadas pela CVP para a obtenção do antibiótico, das solicitações que a instituição humanitária efetuou à Emissora Nacional bem como o pedido de colaboração feito à *Pan American Airways* para efetuar o transporte da penicilina do Brasil. Também foi divulgado o nome do clínico recetor da penicilina assim como os cuidados observados para a manutenção das condições de conservação do antibiótico. No final da notícia foi feita advertência que os países produtores do antibiótico o reservavam para utilização nas suas forças armadas e que existiam grandes dificuldades na sua obtenção, mas que apesar deste impedimento a CVP iria continuar a empenhar-se para tentar obter penicilina para Portugal. A relevância dada à receção da penicilina em Portugal é evidente, em nosso entender, pela divulgação da notícia na primeira página do jornal. Outros jornais diários também veicularam a notícia sobre a receção de penicilina do Brasil, embora o teor das notícias seja idêntico em quase todos, apresentam-se com títulos diferentes e em alguns casos são acrescentadas algumas informações. No *Comércio do Porto* a notícia “Chegou ontem, no

¹“Mais informações sobre a Penicilina,” *Portugal Médico* 10 (1944): 422–423.

²João Maia de Loureiro, “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação,” *Jornal do Médico* 5.101 (1944): 175.

³Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama para o Coronel Senna Vasconcelos de 24 de Maio 1944,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

⁴Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama enviado ao Embaixador Brasil em Lisboa em 24 de Maio 1944,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

⁵“A Cruz Vermelha brasileira remeteu à Cruz Vermelha Portuguesa doze ampolas de Penicilina, as quais chegaram no ‘Clipper,’” *Diário da Manhã* (Lisboa, 30 Maio. 1944): 1; 6.

‘clipper’, a Lisboa, vinda do Brasil uma nova dose de penicilina”¹ surge na primeira página do jornal e as informações foram idênticas às transmitidas no *Diário da Manhã*. No *Diário de Notícias* a notícia foi veiculada, também em primeira página, com título “Chegou a Lisboa Nova dose de penicilina oferecida pela Cruz Vermelha Brasileira para tratamento urgente”² nesta notícia além das informações anteriormente referidas também foi descrita a embalagem recebida e que o custo do tratamento estava estimado em 200 contos (aproximadamente 1000 euros). O *Primeiro de Janeiro* noticia “Mais uma porção de penicilina chegou a Lisboa transportada por um ‘Clipper’”³ não acrescentando qualquer informação relevante ao anteriormente mencionado. No jornal *O Século* a notícia “Outra dose de penicilina veio do Brasil para se tratar um doente”⁴ menciona que o doente a quem irá ser administrada a penicilina padece de uma infeção rebelde e que embora o antibiótico já esteja disponível o clínico, Armando Luzes, aguarda indicações sobre a dosagem do mesmo para iniciar a sua aplicação. O jornal *República* também faz referência a este facto, como o evidencia claramente o título da notícia “A penicilina chegada há dias a Lisboa não pode, por enquanto, começar a ser aplicada”⁵. No *Jornal do Comércio* a notícia “Para tentativa de cura de dois doentes portugueses a Cruz Vermelha Brasileira enviou por via aérea à Cruz Vermelha Portuguesa 12 ampolas de ‘penicilina’”⁶ veicula as mesmas informações transmitidas pelo *Diário da Manhã* sobre a receção do antibiótico.

Na Sessão Ordinária da Comissão Central da CVP de 18 de Outubro de 1944 foi aprovada a concessão da “Cruz Vermelha de Benemerência ao senhor Coronel José Senna Vasconcelos, Adido Militar dos Estados Unidos do Brasil e Delegado da respetiva Cruz Vermelha, pessoa que conseguiu a primeira Penicilina oferecida pela sua nação para salvarmos uma vida”⁷; esta condecoração foi registada no Livro de Condecorações atribuídas pela CVP a 7 de Dezembro de 1944 com o número 36842⁸.

¹ “Chegou ontem, no ‘clipper’, a Lisboa, vinda do Brasil uma nova dose de penicilina,” *O Comércio do Porto* (Porto, 30 Maio. 1944): 1.

² “Chegou a Lisboa Nova dose de penicilina oferecida pela Cruz Vermelha Brasileira para tratamento urgente,” *Diário de Notícias* (Lisboa, 30 Maio. 1944): 1;2.

³ “Mais uma porção de penicilina chegou a Lisboa transportada por um ‘Clipper,’” *O Primeiro de Janeiro* (Porto, 30 Maio. 1944): 1.

⁴ “Outra dose de penicilina veio do Brasil para se tratar um doente,” *O Século* (Lisboa, 30 Maio. 1944): 6.

⁵ “A penicilina chegada há dias a Lisboa não pode, por enquanto, começar a ser aplicada,” *República* (Lisboa, 30 Maio. 1944): 5.

⁶ “Para tentativa de cura de dois doentes portugueses a Cruz Vermelha Brasileira enviou por via aérea à Cruz Vermelha Portuguesa 12 ampolas de ‘penicilina’,” *Jornal do Comércio* (Lisboa, 30 Maio. 1944): 1.

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 18 de Outubro de 1944,” in *Livro de atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa*, (Lisboa, 1944).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Condecoração número 36842 atribuída a José Carlos de Senna Vasconcelos em 7 de Dezembro de 1944,” in *Livro de Condecorações*, (Lisboa).

A penicilina oferecida pelo Brasil embora constituísse um sucesso não foi em quantidade suficiente para satisfazer os vários pedidos do medicamento que surgiam diariamente na CVP. A instituição humanitária persistiu com o seu intento em conseguir um fornecimento regular de penicilina para Portugal insistindo com o governo americano para que cedesse o medicamento ao nosso país¹. A 5 de Maio de 1944 em resposta às solicitações da CVP o delegado da instituição americana informou “que julga possível a vinda de “Penicilina”, dentro de breve tempo”². A 1 de Julho de 1944 o Delegado da CVA solicitou uma entrevista à sua congénere portuguesa para “tratar de penicilina”³. Não temos conhecimento da data em que ocorreu a reunião mas sabemos que uma das condições impostas pelo governo americano para fornecer o medicamento seria a constituição de uma comissão controladora para a análise dos pedidos e controlo da distribuição da penicilina em Portugal⁴. Nos EUA encontrava-se a funcionar desde 1 de Maio de 1944 a Civilian Penicillin Distribution Unit, esta comissão constituída por membros do Office of Scientific Research and Development, do War Production Board, do Public Health Service e da American Medical Association tinha como objetivo a distribuição de penicilina na população civil americana. Quotas mensais do medicamento eram fornecidas a hospitais designados, estes armazenavam-no e distribuía-mo mediante as diretivas do Civilian Penicillin Distribution Unit⁵. Os EUA começaram a exportar penicilina, para ser distribuída por comissões controladoras noutros países, a partir de Junho de 1944; neste mês foi exportado um bilião de unidades do antibiótico, em Julho e Agosto dois biliões de unidades e em Setembro de 1944 foram exportados três biliões de unidades de penicilina⁶.

Com a finalidade de cumprir o requisito imposto pelo governo americano a 5 de Julho o Presidente da CVP enviou um convite ao Prof. Doutor Francisco Gentil solicitando-lhe que presidisse a uma comissão cujo propósito seria controlar a distribuição de penicilina no nosso país⁷, no dia 7 de Julho o Prof. Doutor Gentil aceitou o convite assegurando que “pode contar

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 8 de Maio de 1944”, *op.cit.*

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Delegado da Cruz Vermelha Americana de 05 de Maio de 1944 - Número de ordem de entrada 1715,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Delegado da Cruz Vermelha Americana de 01 de Julho de 1944 - Número de ordem de entrada 2758,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Dr. Armando Luzes em 12 de Julho 1944 - Número de ordem 3505,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VIII*, (Lisboa, 1944).

⁵ Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, *op.cit.*: 224.

⁶ “Penicillin: A Wartime Accomplishment”, *op.cit.*

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de Francisco Gentil em 13 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

com a s/ colaboração”¹. Os restantes membros, Prof. Doutor Fernando da Fonseca², o Prof. Doutor João Maia Loureiro³ e o Dr. Ernesto Galeão Roma⁴ foram convidados a integrar a comissão a 10 de Julho. Sabemos que a 12 de Julho foi feito o convite ao Dr. Armando Luzes para colaborar com a CVP na distribuição de penicilina⁵, no entanto, apesar de não termos encontrado a carta de resposta do clínico sabemos que recusou este convite visto o seu nome não constar na lista de elementos constituintes da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição de Penicilina em Portugal⁶. O lugar oferecido a Armando Luzes foi ocupado pelo Dr. Luís António Xavier Júnior, tenente médico, secretário e subinspetor do material hospitalar, cirúrgico e de pensos da CVP. Em Março de 1945 Luís António Xavier Júnior foi substituído pelo Dr. Formosinho Sanches⁷ que ocupava o cargo de Inspetor do Corpo Ativo da CVP⁸. Todos os membros que integraram a Junta Consultiva eram médicos de renome, como o Prof. Doutor. Fernando da Fonseca e o Prof. Doutor. Francisco Gentil conhecidos ainda hoje, principalmente este último, como fundador do Instituto Português de Oncologia (IPO) e grande impulsionador do tratamento e acompanhamento de doentes oncológicos.

Os membros da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição da Penicilina em Portugal⁹ (JCDPP), Prof. Doutor Francisco Gentil (presidente), Dr. Luís António Xavier Júnior (secretário), Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Prof. Doutor João Maia Loureiro e Dr. Ernesto Galeão Roma (como vogais).

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de Francisco Gentil de 7 de Julho de 1944 – Número de ordem de entrada 2917,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Fernando da Fonseca em 10 de Julho de 1944 - Número de ordem 3471,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VII*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a João Maia Loureiro em 10 de Julho de 1944 - Número de ordem 3486,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VII*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Ernesto Galeão Roma em 10 de Julho de 1944 - Número de ordem 3473,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VII*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Dr. Armando Luzes em 12 de Julho 1944 - Número de ordem 3505”, *op.cit.*

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Delegação da Cruz Vermelha Portuguesa de Estremoz em 20 de Setembro 1944 - Número de ordem 4524,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Francisco Gentil em 19 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Francisco Gentil em 17 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁹ No livro de atas da junta consultiva é-lhe atribuído o nome de Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição de Penicilina em Portugal, no entanto em correspondência diversa é referida como Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal ou Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal. Para evitar equívocos e de forma a simplificar a leitura futuramente iremos referir-nos a esta comissão como JCDPP.



Figura 1 Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal¹

A 19 de Julho de 1944 o delegado da CVA transmitiu à CVP as “condições em que vai ser fornecida a Penicilina”² e na Sessão Ordinária da Comissão Central da CVP de 24 de Julho de 1944 o presidente informou os restantes membros que “está em estudo entre a Cruz Vermelha Portuguesa e Americana a possibilidade de ser fornecida periodicamente a Portugal “Penicilina” com destino a uso civil”³.

A primeira reunião da JCDPP decorreu a 26 de Julho de 1944 no gabinete do subinspetor do material hospitalar cirúrgico e de pensos da CVP, no Jardim 9 de Abril em Lisboa⁴. Presidiu a esta reunião o vice-almirante Guilherme Ivens Ferraz, vice-presidente da Comissão Central da CVP⁵, estiveram presentes na reunião Francisco Gentil, João Avelar Maia Loureiro e António Xavier Júnior, como membros da JCDPP e assistiram a esta sessão Roland F. Klein, delegado da CVA, Santos e Silva, funcionário da delegação americana da Cruz Vermelha em Lisboa e João Elviro de Almeida Gomes Barbosa, funcionário dos serviços centrais da CVP. Consta da ata, atrás referida, que Fernando da Fonseca não compareceu na reunião por se encontrar no Porto. Após saudar os presentes “o senhor vice-almirante Ivens Ferraz(...)realça as dificuldades do trabalho que vão ser incumbidas aos médicos recentemente nomeados”⁶. Toma a palavra Francisco Gentil que “afirma que deverá ser estabelecida uma perfeita organização, destacando nitidamente a parte científica da administrativa, que será necessário

¹ Luís da Silveira Botelho, *Francisco Gentil (1878-1964)*, (Edição da LPCC, 1978): 61.

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Delegado da Cruz Vermelha Americana de 19 de Julho de 1944 - Número de ordem de entrada 3066,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 24 de Julho de 1944,” in *Livro de atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição da Penicilina em Portugal de 26 de Julho de 1944,” in *Livro de atas da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição de Penicilina em Portugal*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cruz Vermelha Portuguesa - A sua Comissão Central e as Direções das suas Delegações em ativo serviço em 1943,” *Boletim Oficial Cruz Vermelha Portuguesa* 1.40 (1943): 11-15.

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição da Penicilina em Portugal de 26 de Julho de 1944”, *op. cit.*

elucidar convenientemente os médicos portugueses sobre o emprego do produto, a fim de se evitar que sejam presentes à Junta pedidos incompreensíveis e injustificáveis; e que deverá ser evitada toda a publicidade sobre o assunto”¹. Os elementos da JCDPP “após uma breve troca de impressões”² aprovaram por unanimidade as seguintes deliberações “Primeiro - que seja estudada a criação duma ficha requisição, com todos os elementos clínicos sobre o doente, incluindo relatórios circunstanciados e resultados de análises, a preencher pelos médicos que desejem fazer qualquer aplicação de penicilina; Segundo - Que as remessas do medicamento sejam confiadas à guarda e em conservação no Instituto Português de Oncologia”³. Consta da ata que antes de terminar a sessão entrou Ernesto Galeão Roma e que a próxima reunião ficou agendada para 2 de Agosto de 1944 às 15h30⁴. Da leitura desta ata ficamos conscientes da preocupação revelada por todos os membros da JCDPP sobre a necessidade de uma organização muito rigorosa na distribuição da penicilina e da sua prioridade em esclarecer os médicos portugueses sobre a utilização correta do medicamento no sentido de evitar pedidos injustificáveis. As necessidades específicas de conservação da penicilina também foram resolvidas atempadamente através da resolução do seu armazenamento no IPO onde estas seriam convenientemente respeitadas⁵. A empresa Manufatura Nacional de Fechos de Correr Lda. também ofereceu à CVP “uma geleira destinada à conservação de Penicilina”⁶.

Para dar seguimento à resolução destinada a evitar a publicidade sobre a importação de penicilina foi enviada em 26 de Julho de 1944 uma carta à Direcção dos Serviços de Censura onde se solicitava “a proibição de quaisquer notícias sobre ‘Penicilina’”⁷ visto ainda se encontrar em negociação com o governo dos EUA a importação regular do medicamento só sendo conveniente o conhecimento público após a sua concretização.

A JCDPP voltou a reunir em Sessão Ordinária em 2 de Agosto de 1944⁸. A sessão iniciou-se às quinze horas e trinta minutos e decorreu no gabinete do subinspetor do material hospitalar cirúrgico e de pensos da CVP, no Jardim 9 de Abril em Lisboa, presidiu à sessão

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Manufatura Nacional de Fechos de Correr Lda em 16 de Junho de 1945 - Número de ordem 2607,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1945).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção dos Serviços de Censura em 26 de Julho 1944 - Número de ordem 3753,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VIII*, (Lisboa, 1944).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição da Penicilina em Portugal de 2 de Agosto de 1944,” in *Livro de atas da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição de Penicilina em Portugal*, (Lisboa, 1944).

Francisco Gentil e estiveram presentes Fernando da Fonseca, João Maia Loureiro, Ernesto Galeão Roma e António Xavier Júnior. Conta da citada ata que “foram lidas as cartas de dezanove e vinte e dois de Julho findo do Delegado em Lisboa da CVA, a primeira das quais transmite as condições expressas em que o Governo dos EUA, através da CVA, cede ‘Penicilina’ a Portugal e a segunda informando que já foi solicitado telegraficamente a Washington o envio urgente da primeira remessa”¹. Nesta sessão foi deliberado “encarregar o vogal senhor Professor Fernando da Fonseca de elaborar a minuta do questionário-requerimento com os quesitos a satisfazer pelos médicos que desejem fazer uso da ‘Penicilina’, minuta que será entregue ao secretário da Junta para promover a sua impressão e estabelecer o serviço de entrega aos mesmos logo que chegue a Portugal a primeira remessa”². A sessão foi encerrada às dezasseis horas.

O questionário-requerimento, que viria a constituir o documento oficial da CVP para requerer penicilina em Portugal, só poderia distribuído a médicos e mediante a apresentação da sua carteira profissional ou por requisição efetuada em papel timbrado para os clínicos que não residissem na capital³. O documento consiste num impresso em formato A4 que deveria ser preenchido de ambos os lados⁴, na frente do documento consta em título “Cruz Vermelha Portuguesa”, em subtítulo “Serviço de distribuição de “Penicilina” em Portugal, de colaboração com a Cruz Vermelha Americana”, seguido do número do questionário-requerimento e da instrução “Questionário para ser preenchido pelo Ex^o clínico que requiere ‘Penicilina’”. Depois surge um campo solicitando o “Nome por extenso do Ex^o Clínico”, “Residência” e “Telef.”. Após os dados do médico assistente existe uma área destinada às “Observações respeitantes ao doente em que deseje aplicar a ‘Penicilina’” e aqui deveria ser colocado o nome do doente, a sua idade, a profissão exercida, o estado civil e a sua morada, segue-se um local destinado a registar os “antecedentes pessoais” e a “história da doença atual”. No final desta página era solicitado um “resumo da observação, em documentos a juntar: 1. Gráfico de curva de temperaturas; 2. Estudo bacteriológico visando o isolamento do agente infeccioso; 3. Análises clínicas (urina, sangue, v. sedimentação)”. O verso do documento solicita que seja efetuada a “descrição das terapêuticas usadas” e a “descrição minuciosa das drogas sulfamídicas

¹ Ibid

² Ibid

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Delegação da Cruz Vermelha Portuguesa em Braga em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4522,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário-requerimento de penicilina número 321 de 15 de Novembro de 1944, médico requerente José Cipriano Rodrigues Dinis,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

empregadas, não só em relação aos preparados escolhidos, como ainda em relação às doses diárias, dose total, modo de administração, tempo de tratamento e resultado obtido”, depois o clínico é questionado sobre “como pretende administrar a ‘Penicilina?’” e “em que doses?”, para finalizar existe um campo onde médico assistente deveria colocar “outros elementos que porventura julgue conveniente indicar”. Para validar o questionário-requerimento era necessária a data e a assinatura do clínico, como se pode ver no documento abaixo reproduzido.

Proc. 1620 Hosp. Univ. Coimbra

CRUZ VERMELHA PORTUGUESA

SERVIÇO DE DISTRIBUIÇÃO DE «PENICILINA» EM PORTUGAL,
DE COLABORAÇÃO COM A CRUZ VERMELHA AMERICANA

2875

QUESTIONÁRIO PARA SER PREENCHIDO PELO EX.^{MO} CLÍNICO QUE REQUERE «PENICILINA»

Nome por extenso do Ex.^{mo} Clínico Prof. Dr. Luiz Raposo

Residência Hospitais da Universidade - Coimbra, Telef. _____

Observações respeitantes ao doente em que deseja aplicar a «Penicilina»:

Nome _____ Idade 44 anos

Profissão _____ Estado solteiro

Residência Coimbra

Antecedentes pessoais: Paludismo

História da doença actual: Há 4 dias afecção. Doença
com dor violenta nas pernas direita
que se fez acompanhar de hipertermia
febre e rubor com impotência fun-
cional.

mas apresenta sinais de pleurisia mas sem
função normal de volume respirar com rubor
e edema

Resumo da observação, em documentos a juntar:

1. Gráfico de curva de temperaturas. (juntar)
2. Estudo bacteriológico visando o isolamento do agente infeccioso
3. Análises clínicas (urina, sangue, V. Sedimentação). normal

698 2.000 ex.


Figura 2 Questionário-requerimento de penicilina (frente)¹

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário-requerimento de penicilina número 2875 de 15 de Janeiro de 1945, médico requerente Luiz Raposo,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

Descrição das terapêuticas usadas, incluindo a sulfamídica e indicando doses e produtos escolhidos.

- sulfazolol 10 comprimidos antes da Penicilina
 - plus um frasco s.c. por dia

Como pretende administrar a «Penicilina»? Via intramuscular
 10.000 unidades de 3 em 3 horas
 no total de 400.000 unidades

Em que doses? 

Outros elementos que porventura julgue conveniente indicar Resultados terapêuticos:
 A temperatura baixou ao normal e
 todos os sintomas desapareceram e, localmente,
 formou-se uma coleção em escudo
 pontual que se iniciou.

Coinha 15 de janeiro de 1945
 CLÍNICO,
 Luiz Raposo

Figura 3 Questionário-requerimento de penicilina (verso)¹

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário-requerimento de penicilina número 2875 de 15 de Janeiro de 1945, médico requerente Luiz Raposo”, *op. cit.*

As negociações com o governo americano foram bem-sucedidas e a 2 de Setembro de 1944 o Delegado da CVA informou a CVP sobre a chegada da primeira remessa de penicilina¹. A penicilina, transportada por um avião da *Pan American Airways*, chegou a Portugal a 8 de Setembro de 1944, no dia seguinte o Secretário-geral da CVP, Luís de Albuquerque Bettencourt, solicitou à Direção Geral de Saúde Pública², como se refere na carta, autorização para “receber da Alfandega de Lisboa - Delegação do Aeroporto de Cabo Ruivo” uma encomenda remetida pela “Cruz Vermelha Americana, 45, Broadway N.Y.C.” constituída por “1 (um) cartão contendo 100 (cem) tubos de ‘Penicilina’ (100,000 unidades Oxford por tubo), peso bruto de seis quilos, valor - 179.00 dollars; 1 (um) cartão contendo 400 (quatrocentas) embalagens de ‘Penicilina’, peso bruto de oito quilos, valor - 1280.00 dollars e 1 (um) cartão contendo 200 (quatrocentas) embalagens de ‘Penicilina’, peso bruto de dez quilos, valor - 640.00 dollars”³. Conforme se pode observar pela descrição da encomenda existe uma discrepância na nomenclatura utilizada para descrever as ampolas de penicilina, no primeiro “cartão” é utilizada a palavra “tubos” e nas restantes o termo “embalagens”. Se dividirmos o valor apresentado para cada “cartão” pelo respetivo número de ampolas surge-nos o valor de 1.79 dólares para cada ampola pertencente ao primeiro “cartão” e 3.2 dólares para cada ampola existente no segundo e terceiro “cartão”. Este facto associado ao peso bruto descrito para cada um dos “cartões” leva-nos a assumir que a encomenda para além de penicilina continha provavelmente outros elementos. A 9 de Setembro de 1944 a Direção Geral de Saúde “informa que foi autorizada a importação de ‘Penicilina’”⁴. A 11 de Setembro a CVP solicitou, por carta urgente, à Direção Geral das Alfandegas⁵ autorização para levantar da Alfandega de Lisboa, Delegação de Cabo Ruivo, a encomenda de penicilina remetida pela Cruz Vermelha Americana. Na carta informa que já fora concedida autorização de importação pela Direção Geral de Saúde Pública no dia 9. A encomenda, composta por três “cartões” continha 700 ampolas de penicilina, tinha o peso bruto de 24 quilogramas e o valor de 2099 dólares. As condições de importação ainda não se encontravam completamente esclarecidas mas devido às condições especiais de acondicionamento da penicilina a CVP solicitou autorização para levantar a

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Delegado da Cruz Vermelha Americana em 02 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3728,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direção Geral de Saúde Pública em 09 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4394,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VII*, (Lisboa, 1944).

³ *Ibid.*

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério do Interior - Direção Geral de Saúde Pública em 09 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3788”, *op.cit.*

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção Geral das Alfandegas em 11 de Setembro 1944, número de ordem 4406”, *op.cit.*

encomenda assumindo a “inteira responsabilidade de satisfação ao Estado dos respetivos direitos” caso não lhe fosse concedida isenção¹.

Em Janeiro de 1945 o contingente mensal do medicamento fornecido pelos EUA aumentou para 1000 ampolas de penicilina² e a partir de Março esse fornecimento passou a ser de 1500 ampolas de penicilina mensais³, valor que se manteve até à chegada do último contingente em Julho de 1945⁴.

Para garantir a celeridade no processo de receção de encomendas futuras a 20 de Setembro de 1944 em carta dirigida à Direção Geral das Contribuições e Impostos⁵ a CVP solicitou “que todos os fornecimentos de ‘Penicilina’ feitos pela Cruz Vermelha Americana à Cruz Vermelha Portuguesa e até que o produto seja comercializado fossem isentos do pagamento de imposto de selo devido por produtos farmacêuticos”⁶. Nesta carta a instituição humanitária portuguesa explica que a penicilina é de “manifesto interesse para a saúde pública, tornando mais eficaz a atuação da classe médica portuguesa”⁷, esclarece as condições em que foi efetuado o fornecimento do medicamento pelos EUA e a constituição de uma comissão controladora para a sua distribuição, a JCDPP. São descritos os objetivos da Junta Consultiva e apresentados os seus membros constituintes, também é elucidado o modo como será efetuada a distribuição de penicilina, sendo informada a entidade oficial que “50% dos fornecimentos se destinam à classe pobre gratuitamente e 50% àqueles cujas posses permitam satisfazer a importância do custo e mais as despesas, sem qualquer lucro”⁸. De forma a não tornar o preço da penicilina demasiadamente elevado a CVP solicita a isenção do pagamento do imposto de selo imputado aos produtos farmacêuticos.

Para além da preocupação com o custo final da penicilina a CVP estava consciente da necessidade de um desalfandegamento rápido do medicamento e como tal, em 20 de Setembro

¹Ibid.

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América de 22 de Janeiro de 1945 – Número de ordem 6718,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Americana em 10 de Abril de 1945 - Número de ordem 1483,” in *Livro de correspondência expedida, Volume III*, (Lisboa, 1945).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos em 23 de Julho de 1945 - Número de ordem 4033,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VII*, (Lisboa, 1945).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direção Geral das Contribuições e Impostos em 20 de Setembro 1944 - Número de ordem 4533,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁶ Ibid

⁷ Ibid

⁸ Ibid.

de 1944, dirige-se à Direção Geral das Alfandegas¹. Nesta carta a instituição humanitária explica que a penicilina “é um produto que, pelas condições de conservação que exige, não permite qualquer demora no seu transporte ou verificação alfandegária retardada por formalidades burocráticas aduaneiras”² e solicita “que todos os fornecimentos de ‘Penicilina’ feitos pela Cruz Vermelha Americana à Cruz Vermelha Portuguesa e até que o produto seja comercializado sejam isentos de todos os direitos aduaneiros”³ e “que às delegações da Alfandega de Lisboa sejam dadas instruções para que todas as remessas do citado produto sejam entregues imediatamente após a sua chegada, sendo esta Instituição representada por um seu funcionário e pelo despachante oficial Octávio da Cunha Ferreira, independentemente das formalidades a cumprir”⁴. A 23 de Setembro de 1944 a Direção Geral das Alfândegas “informa que foi autorizado o levantamento da ‘Penicilina’ do Aeroporto de Cabo Ruivo”⁵, a isenção dos direitos alfandegários só viria a ser concedida mais tarde através do Decreto-Lei nº 34 112, Diário do Governo 252, 1ª Série de 15 de Novembro de 1944 no qual o Ministério das Finanças - Direção Geral das Alfândegas “isenta de direitos de importação e demais imposições do despacho, com exceção do imposto do selo, a Penicilina importada pela Cruz Vermelha Portuguesa, enquanto a distribuição deste medicamento não estiver comercializada”⁶. No mesmo dia a instituição humanitária foi informada, pela Direção Geral das Alfândegas, da concessão dessa isenção⁷ e a notícia foi veiculada no *Diário da Manhã*⁸.

No acordo de fornecimento de penicilina celebrado com o governo americano ficou acordado que 10% de cada contingente mensal do medicamento seria alocado à Embaixada Americana em Lisboa⁹. A primeira entrega foi efetuada a 13 de Setembro de 1944¹⁰. Do primeiro contingente do medicamento entregue à Embaixada dos EUA foram cedidas, nesse

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direção Geral das Alfandegas em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4532,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

² Ibid

³ Ibid

⁴ Ibid.

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério das Finanças - Direção Geral das Alfândegas de 23 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3980”, *op.cit.*

⁶ Decreto-Lei n.º 34 112 de 15 de Novembro da Direcção Geral das Alfandegas, Diário do Governo, 1ª Série, nº 252 de 15 de Novembro de 1944.

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério das Finanças - Direção Geral das Alfândegas de 15 de Novembro de 1944 - Número de ordem de entrada 5155”, *op.cit.*

⁸ “A penicilina isenta de direitos,” *Diário da Manhã* (Lisboa, 16 Novembro 1944): 6.

⁹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América de 13 de Setembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

¹⁰ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Requisição enviada ao Instituto de Oncologia em 13 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4431,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IX*, (Lisboa, 1944).

dia, ao Dr. Ernesto Castro e Silva duas ampolas de 100 000 unidades de penicilina¹. As ampolas foram entregues ao clínico pela Mademoiselle Hubert e destinavam-se a serem aplicadas na doente Mademoiselle Claire Hendriche². Ernesto Castro e Silva iniciou o tratamento com o medicamento a 16 de Setembro, utilizou “50 000 unidades diárias” de penicilina e supomos, pela utilização do termo “aplicá-las”, que as administrou por via parentérica³.

Em Julho de 1944 quando se iniciaram as negociações com o governo americano para o fornecimento regular de penicilina a CVP solicitou à Direcção dos Serviços de Censura “a proibição de quaisquer notícias sobre ‘Penicilina’”⁴. Quando o primeiro contingente do medicamento chegou a Portugal a 8 de Setembro de 1944 a instituição humanitária pressupunha que esta interdição se mantinha ficando surpreendida ao ser “tornado público a chegada ao nosso País da primeira remessa”⁵ a 14 de Setembro pelo jornal diário *O Primeiro de Janeiro*. Este jornal publicou em primeira página a notícia “700 ampolas de penicilina vão ser enviadas todos os meses para Portugal”⁶ onde informava sobre a chegada do antibiótico assim como a constituição de uma comissão controladora pela CVP para efetuar a sua distribuição no nosso país.

A cerimónia oficial de entrega das primeiras 700 ampolas de penicilina, vindas dos EUA, realizou-se na sede da CVP, no Jardim 9 de Abril em Lisboa, a 18 de Setembro de 1944, estiveram presentes na cerimónia o Sr. Henry Norweb, Embaixador dos EUA e o Almirante Guilherme Ivens Ferraz, Presidente da CVP⁷. A notícia sobre a cerimónia de entrega do primeiro contingente de penicilina foi divulgada nos principais periódicos nacionais. O *Diário de Lisboa* na sua edição de 19 de Setembro informa que “O embaixador dos Estados Unidos entregou à Cruz Vermelha Portuguesa uma remessa de setenta milhões de unidades de

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América de 22 de Setembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Dr. Ernesto Castro e Silva de 13 de Setembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Dr. Ernesto Castro e Silva em 20 de Setembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção dos Serviços de Censura em 26 de Julho 1944 - Número de ordem 3753”, *op.cit.*

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção dos Serviços de Censura em 19 de Setembro 1944 - Número de ordem 4482,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IX*, (Lisboa, 1944).

⁶ “700 ampolas de penicilina vão ser enviadas todos os meses para Portugal,” *O Primeiro de Janeiro* (Lisboa, 14 Setembro 1944): 1.

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção dos Serviços de Censura em 19 de Setembro 1944 - Número de ordem 4482”, *op.cit.*

penicilina”¹; esta notícia divulga que o governo americano irá enviar periodicamente para Portugal remessas de penicilina que serão distribuídas pela CVP por intermédio de uma comissão controladora constituída para o efeito, nomeia os seus membros, descreve os pontos mais importantes da cerimónia de entrega do medicamento e expõe resumidamente como será efetuada a distribuição da penicilina. Refere que o Embaixador Americano “expressou as suas felicitações ao presidente e aos diretores da Cruz Vermelha Portuguesa e membros da Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, pela chegada do primeiro carregamento regular de 70 milhões de unidades de penicilina e, ao mesmo tempo, cumprimentou a Cruz Vermelha Portuguesa e a Cruz Vermelha Americana pelo método eficaz estabelecido para a distribuição do medicamento”² também menciona que segundo Henry Norweb “Portugal era um dos primeiros países não em guerra a receber quantidades substanciais de penicilina para uso civil”³ e que na sua opinião “o corpo médico profissional português, por meio do uso da penicilina, contribuirá, indubitavelmente, para a história do prodigioso medicamento”⁴. Uma notícia de teor muito semelhante também foi veiculada em vários jornais nacionais. No *Diário da Manhã* a notícia surge em primeira página com o título “Penicilina para Portugal”⁵, sendo as informações transmitidas idênticas às mencionadas para o *Diário de Lisboa*, o mesmo acontecendo com a notícia “Setenta milhões de unidades de penicilina foram entregues à Cruz Vermelha Portuguesa pelo embaixador dos Estados-Unidos”⁶ do *Diário Popular*. No jornal *República* a notícia “Uma visita do embaixador dos Estados Unidos à sede da Cruz Vermelha”⁷ divulga as informações de uma forma mais resumida focando, no entanto, os pontos mais importantes. No *Comércio do Porto* a notícia “A primeira cedência mensal regular de penicilina”⁸ o assunto volta a ser abordado de uma forma detalhada assim como no *Diário de Notícias*⁹ em *O Primeiro de Janeiro*¹⁰ onde a notícia ocupa a quase totalidade da primeira página sendo inclusivamente apresentadas fotografias da cerimónia oficial de entrega da primeira remessa de penicilina. No jornal *O Século* a notícia “70 milhões de unidades de

¹ “O embaixador dos Estados Unidos entregou à Cruz Vermelha Portuguesa uma remessa de setenta milhões de unidades de penicilina,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 19 Setembro. 1944): 4.

² Ibid

³ Ibid

⁴ Ibid.

⁵ “Penicilina para Portugal,” *Diário da Manhã* (Lisboa, 20 Setembro. 1944): 1;6.

⁶ “Setenta milhões de unidades de penicilina foram entregues à Cruz Vermelha Portuguesa pelo embaixador dos Estados-Unidos,” *Diário Popular* (Lisboa, 19 Setembro. 1944): 1;8.

⁷ “Uma visita do embaixador dos Estados Unidos à sede da Cruz Vermelha,” *República* (Lisboa, 19 Setembro. 1944): 5.

⁸ “A primeira cedência mensal regular de penicilina,” *Comércio do Porto* (Porto, 20 Setembro. 1944): 1;4.

⁹ “Chegaram a Lisboa setecentas ampolas de penicilina para uso civil,” *Diário de Notícias* (Lisboa, 20 Setembro. 1944): 1.

¹⁰ “O Sr. Embaixador dos Estados-Unidos felicitou a Cruz Vermelha Portuguesa,” *O Primeiro de Janeiro* (Porto, 20 Setembro. 1944): 1.

penicilina chegaram a Portugal oferecidas pelos Estados Unidos e quantidade igual virá todos os meses”¹ também surge em grande destaque o mesmo acontecendo com a notícia “Penicilina em Portugal. Os Estados Unidos fornecerão mensalmente ao nosso país 70 milhões de unidades de penicilina” veiculada no *Jornal do Comércio*². No *Novidades*³ à semelhança do *República* as informações não assumem um lugar tão relevante embora os factos mais importantes sejam relatados.

Após a cerimónia de entrega da penicilina foi emitida, a 19 de Setembro, pelos Serviços de Imprensa da CVP, a nota informativa “Distribuição de ‘Penicilina’ em Portugal”⁴; esta nota era dirigida aos “médicos que desejem fazer uso de Penicilina” e esclarecia sobre os procedimentos necessários para requerer o medicamento. Na mesma data a Direcção dos Serviços de Censura⁵ suspendeu a publicação de uma nota de imprensa distribuída pela Embaixada dos EUA sobre a cerimónia de entrega da penicilina. No seguimento desta interdição a Cruz Vermelha dirigiu-se àquela instituição oficial solicitando o levantamento da proibição da publicação de notícias sobre a penicilina. De acordo com o conteúdo da carta, a Cruz Vermelha presumia que a referida proibição já havia sido levantada na sequência da notícia sobre a chegada de penicilina ao nosso país publicada a 14 de Setembro no jornal diário *O Primeiro de Janeiro*.

Após a receção do primeiro contingente de penicilina a JCDPP reuniu, em Sessão Ordinária, a 26 de Setembro de 1944⁶. A reunião teve início às quinze horas e trinta minutos e decorreu no gabinete do subinspetor do material hospitalar cirúrgico e de pensos da CVP, no Jardim 9 de Abril em Lisboa. A sessão foi presidida por Francisco Gentil e contou com a presença de Fernando da Fonseca e Luís António Xavier Júnior. Da ata consta que “foram apreciados os modelos de registo adotados para a saída e entrada de questionários-requerimentos, bem como do ofício dos que são pedidos da província”⁷. Foi deliberado que

¹ “70 milhões de unidades de penicilina chegaram a Portugal oferecidas pelos Estados Unidos e quantidade igual virá todos os meses,” *O Século* (Porto, 20 Setembro. 1944): 1;3.

² “Penicilina em Portugal. Os Estados Unidos fornecerão mensalmente ao nosso país 70 milhões de unidades de penicilina,” *Jornal do Comércio* (Lisboa, 20 Setembro. 1944): 1;2.

³ “O tratamento pela penicilina em Portugal,” *Novidades* (Lisboa, 20 Setembro. 1944): 4.

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Nota de imprensa de 19 de Setembro de 1944 - Distribuição de ‘Penicilina’ em Portugal,” in *Notas de Imprensa do Serviço de Imprensa da Cruz Vermelha Portuguesa*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção dos Serviços de Censura em 19 de Setembro 1944 - Número de ordem 4482”, *op.cit.*

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição da Penicilina em Portugal de 26 de Setembro de 1944,” in *Livro de atas da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição de Penicilina em Portugal*, (Lisboa, 1944).

⁷ *Ibid*

“por conveniência e rapidez dos serviços de entrega e expedição da penicilina foi encarregado o Secretário da Junta, senhor Doutor Luís António Xavier Júnior de apreciar e despachar os questionários-requerimentos, e em casos duvidosos pedir, sobre eles, a opinião de qualquer dos outros membros da Junta. Pelo Professor Senhor Doutor Francisco Gentil foi dito nessa altura ao mencionado secretário que podia contar sempre com a solidariedade da Junta(...)também ficou resolvido que qualquer dos outros membros podia igualmente despachar os questionários, dando, no entanto, nota ao secretário para efeitos de estatística e regularização dos serviços de expediente da Cruz Vermelha”¹. A sessão foi encerrada às dezasseis horas e trinta minutos.

Nas comunicações apresentadas à Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa na sessão de 18 de Outubro de 1944 os membros foram informados das diligências efetuadas para a aquisição de um contingente regular de penicilina para Portugal, da constituição da JCDPP, que já haviam sido recebidos os contingentes referentes aos meses de Julho e Agosto tendo sido já distribuídas 289 ampolas de penicilina. A Comissão Central também foi informada sobre o valor atribuído a cada ampola de penicilina de 100 000 unidades, o preço de 200\$00 foi calculado de forma a cobrir os custos de importação do antibiótico e permitir 50% de cada contingente mensal fosse cedido gratuitamente às “classes pobres”². Tendo em consideração que o salário médio mensal de um empregado de escritório na época era de 200\$00 a 350\$00³, reconhecemos que o valor atribuído a cada ampola do antibiótico era bastante elevado.

O *Jornal do Médico* na sua edição de 1 de Outubro publicou um artigo onde informa os seus leitores sobre a chegada da “primeira remessa do famoso medicamento”⁴, também os esclarece sobre a constituição da JCDPP, mencionando os membros constituintes e explica como os clínicos portugueses que pretendam requisitar penicilina devem proceder. Esta nota informativa elucida sobre a necessidade dos médicos apresentarem à Junta Consultiva um requerimento próprio para a obtenção de penicilina, indica que “os impressos são distribuídos todos os dias úteis das 11 às 17 horas e entregues mediante apresentação da carteira profissional da Ordem dos Médicos para os que exerçam clínica na capital e por requisição em papel timbrado para os de fora de Lisboa”⁵. A revista médica nacional também publicou um extrato

¹ Ibid

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Comunicações à Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa apresentadas na sessão de 18 de Outubro de 1944,” in *Livro de atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa*, (Lisboa, 1944).

³ Instituto Nacional de Estatística, *Taxas de remuneração de trabalho oficialmente estabelecidas: 1934-1944*, (Lisboa: Sociedade Tipográfica, Lda, 1945): 182.

⁴“Penicilina em Portugal,” *Jornal do Médico* 4.93 (1944): 709.

⁵ Ibid.

da nota de imprensa da Embaixada dos EUA distribuída aos clínicos portugueses com instruções sobre a penicilina. Esta nota elaborada pelo “Dr. Chester S. Keefer, Presidente da Comissão de Quimioterapia do Conselho Nacional dos Estados Unidos e Consultor do Serviço de Investigação e Progresso Científico”¹ esclarece sobre os diversos grupos de doenças suscetíveis à penicilina. As doenças encontram-se organizadas em função da sua eficácia terapêutica, permitindo que os pedidos dos clínicos sejam efetuados de modo a racionalizar a utilização do medicamento evitando o seu emprego em casos onde a eficácia seja duvidosa. São referidas as doenças onde o tratamento com penicilina constitui indicação absoluta, as patologias onde o medicamento é de indicação relativa e os casos em que a utilização de penicilina é de valor discutível. Neste relatório são descritas as contra-indicações do fármaco, os “métodos de preparação da penicilina para a aplicação terapêutica”², os “métodos de administração da penicilina”³ e a “dosagem”⁴ a ser utilizada. Na nota são veiculadas as informações necessárias para os clínicos prescreverem e utilizarem a penicilina de forma racional evitando desperdícios. No seguimento desta notícia o *Jornal do Médico* publicou em Dezembro de 1944 o artigo “Penicilina – Novas possibilidades de aplicação”⁵. Este artigo, em forma de nota informativa, foi elaborado por João Maia de Loureiro vogal da JCDPP, de acordo com o mesmo a nota resultou de uma reunião que decorreu a 14 de Dezembro de 1944 entre aquele organismo, o representante da CVA, Jack Windson Ives, e o presidente da CVP o Almirante Ivens Ferraz. Através do Livro de Correspondência Recebida da CVP sabemos que a 11 de Dezembro de 1944 o Delegado da CVA enviou uma carta à sua congénere portuguesa cujo conteúdo refere “assunto de penicilina – aconselha que devemos tornar extensivo o seu uso em casos de sífilis, visto não ter tido a procura precisa, evitando assim estar tanto tempo no gelo”⁶. Segundo o artigo publicado no *Jornal do Médico* as quantidades de penicilina disponibilizadas pela CVA já eram em quantidade suficiente para estender a utilização do medicamento às patologias consideradas de indicação relativa, assim como permitir a administração da penicilina em todos os casos de indicação absoluta, independentemente da resistência demonstrada às sulfamidas. A necessidade da “tentativa prévia de sulfamidoterapia”⁷ é apresentada como uma das justificações para o “retraimento dos médicos

¹ Ibid.

² Ibid

³ Ibid

⁴ Ibid

⁵ Loureiro, “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação”, *op.cit.*

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Delegado da Cruz Vermelha Americana em Lisboa em 11 de Dezembro de 1944 - Número de ordem de entrada 5871,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁷ Loureiro, “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação”, *op.cit.*

portugueses em requisitar penicilina”¹, motivo que desaparece “visto que a penicilina existe em quantidade suficiente para poder ser aplicada ‘d’emblée”². Outro possível “motivo da restrição dos médicos em requisitar o medicamento”³ provém, de acordo com o artigo, da dificuldade de manuseamento das embalagens de vidro, pouco práticas, em que a penicilina se encontrava e a obrigatoriedade em manter rigorosas condições de assepsia desde a reconstituição do medicamento até à sua administração; com o surgimento de embalagens com tampa de borracha este inconveniente cessa de existir. Com o aumento da produção de penicilina foi possível investigar a eficácia do medicamento no tratamento de outras patologias, ajustar as doses de modo a obter maior efetividade e ensaiar novas vias para a administração do fármaco, a nota informativa publicada no *Jornal do Médico* vem esclarecer os clínicos nacionais sobre as “novas possibilidades de aplicação”⁴ da penicilina, nomeadamente o seu emprego no tratamento das doenças venéreas como a blenorreia e a sífilis. O preço de cada ampola de 100 000 unidades de penicilina também foi divulgado, a nota refere que o valor de 230\$00 para cada ampola foi calculado de forma a cobrir o custo do medicamento e permitir que metade de cada contingente seja cedido gratuitamente aos doentes sem possibilidades económicas para adquirir o fármaco. De acordo com documentos consultados e analisados do Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa⁵, pensamos que o preço de cada ampola de penicilina divulgado na nota informativa do *Jornal do Médico* terá sido o valor pelo qual as ampolas foram vendidas. Esta nota informativa também foi divulgada, com o mesmo título, na revista *Clínica, Higiene e Hidrologia*⁶ e no *Boletim do Instituto Português de Oncologia*⁷, na revista *Imprensa Médica* foi publicada na rubrica *Medicina Social* com o título “Penicilina”⁸. Nas colónias ultramarinas a notícia foi veiculada na íntegra na revista *África Médica*⁹ e resumidamente no *Boletim Geral de Medicina*¹⁰.

¹ Ibid

² Ibid

³ Ibid

⁴ Ibid

⁵ Anteriormente fizemos referência que nas “Comunicações à Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa apresentadas na sessão de 18 de Outubro de 1944” foi apresentado o preço de 200\$00 para cada ampola de penicilina, no entanto encontramos recibos passados pela instituição humanitária referentes à venda de penicilina que comprovam que na realidade cada ampola do antibiótico foi vendido por 230\$00 e não 200\$00.

⁶ João Maia de Loureiro, “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XI.1 (1945): 50–51.

⁷ João Maia de Loureiro, “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação,” *Boletim do Instituto Português de Oncologia* 12.1 (1945): 3–4.

⁸ João Maia de Loureiro, “Penicilina,” *Imprensa Médica* 11.1 (1945): 14.

⁹ João Maia de Loureiro, “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação,” *África Médica* X.12 (1944): 237–238.

¹⁰ “Distribuição da penicilina em Portugal com instruções sobre as suas indicações,” *Boletim Geral de Medicina* 26.1-12 (1944): 48.

A partir do momento em que foi divulgada a notícia sobre a chegada da penicilina a Portugal inúmeros clínicos e familiares de doentes dirigiram-se à CVP solicitando o envio do medicamento¹. A instituição humanitária respondeu aos pedidos que lhe eram efetuados². Quando o pedido era efetuado por um médico em anexo à resposta era remetido um questionário-requerimento e “um exemplar da edição especial sobre a Penicilina de ‘Notícias Médicas da América do Norte’”³. Eram feitas recomendações para o questionário “ser devidamente preenchido e assinado”⁴ de modo a serem cumpridas as “normas previstas e cujo rigoroso cumprimento é de observar”⁵, depois de preenchido o questionário deveria ser devolvido à CVP acompanhado de todos os elementos clínicos requisitados, o “gráfico da curva de temperaturas”⁶, um “estudo bacteriológico visando o isolamento do agente infeccioso”⁷ e “análises clínicas”⁸. Quando o doente não tivesse possibilidades económicas poderia ser anexado ao processo um atestado de pobreza de modo a que obtivesse a penicilina de forma gratuita⁹. Por vezes a solicitação de envio de penicilina provinha de familiares de doentes, nestas situações a instituição humanitária informava-os sobre os procedimentos corretos para obterem o medicamento e da obrigatoriedade da requisição ser efetuada pelo “médico assistente”¹⁰. Temos conhecimento que a Farmácia Central de Ovar também solicitou informações sobre o modo de adquirir penicilina¹¹. No entanto, a resposta que obteve da CVP foi que não era possível “fornecer informações a farmácias acerca de ‘Penicilina’”¹². Em Janeiro de 1945 outra farmacêutica, de Gouveia, dirigiu-se à instituição humanitária solicitando o envio de penicilina para o tratamento de uma doente, no entanto, à semelhança da situação anterior o

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cartas enviadas por clínicos solicitando penicilina em Setembro de 1944,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cartas para os clínicos que requisitaram penicilina em Setembro de 1944,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IX*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Dr. Bertolino Ribeiro Coelho Carvalhal Benfeito em 22 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4553,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Delegado de Saúde de Monção em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4512,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁵ *Ibid*

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionários/Requerimento de penicilina,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁷ *Ibid*

⁸ *Ibid*

⁹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Atestado de pobreza emitido pela Junta de Freguesia da Sé Nova de Coimbra em 10 de Novembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

¹⁰ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada para Armando Carvalho Castanheira da Direção de Finanças do Distrito de Coimbra em 21 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4518,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

¹¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Dr^a Alice R. G. Amaral da Farmácia Central de Ovar em 20 de Outubro de 1944 - Número de ordem de entrada 2510,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

¹² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Dr^a Alice R. G. Amaral da Farmácia Central de Ovar em 28 de Outubro de 1944 - Número de ordem 5296,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

seu pedido foi recusado, tendo sido informada que os pedidos do medicamento deveriam ser efetuados através do delegado de saúde¹.

Instituições e entidades oficiais também solicitaram penicilina à CVP. Imediatamente após a divulgação da notícia sobre a chegada de penicilina a Portugal o Consulado Geral de Espanha, em carta dirigida à CVP, “pede c/urgência 1 000 000 de unidades de ‘Penicilina’ para serem empregadas no Dr. Don Carlos Jimenez Diaz”², no mesmo dia, 20 de Setembro, a instituição humanitária envia uma requisição ao Instituto de Oncologia solicitando o fornecimento da penicilina requisitada³ e informa o Consulado Geral de Espanha que remete “10 (dez) ampolas de ‘Penicilina’ para seguirem por via aérea para Madrid para aplicação ao Doutor Don Carlos Jimenez Diaz” e que é “indispensável um documento de receção, autenticado oficialmente”⁴, as ampolas de penicilina foram liquidadas em 31 de Outubro de 1944⁵. Em Dezembro de 1944 a Embaixada Espanhola em Lisboa recorreu novamente à CVP para a obtenção de penicilina para o tratamento de dois doentes em estado grave que se encontravam em Madrid⁶. A Cruz Vermelha Italiana também solicitou penicilina à sua congénere portuguesa; as seis ampolas requisitadas destinavam-se ao tratamento de um funcionário da Embaixada de Itália em Madrid⁷. Estes pedidos de penicilina encontravam-se fora do âmbito do acordo de distribuição do medicamento estabelecido com o governo americano, por este motivo foi necessária autorização da Embaixada dos EUA para a ceder o fármaco⁸. Em Janeiro de 1945 a Delegação da Cruz Vermelha Francesa em Lisboa também se

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de Farmacêutica de Gouveia em 18 de Janeiro de 1945 - Número de ordem de entrada 6628,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Consulado Geral de Espanha de 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3914,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Requisição enviada ao Instituto de Oncologia em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4499,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IX*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Consulado Geral de Espanha em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4500,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IX*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Consulado Geral de Espanha em 31 de Outubro de 1944 - Número de ordem de entrada 4752,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada de Espanha em Lisboa de 16 de Dezembro de 1944 - Número de ordem de entrada 5000,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).; Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada de Espanha em Lisboa de 23 de Dezembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).; Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada de Espanha em Lisboa de 26 de Dezembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Croce Rossa Italiana Lisboa em 29 de Dezembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América em 29 de Dezembro de 1944 - Número de ordem de entrada 6239,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

dirigiu à CVP solicitando penicilina para o tratamento de um doente em estado grave¹; não encontramos confirmação da autorização de fornecimento do medicamento pela Embaixada Americana. A Embaixada Britânica em Lisboa também requereu penicilina à CVP para utilização na sua embaixada em Madrid². O medicamento foi pago à instituição humanitária. No entanto, foi pedido o reembolso da importância liquidada após a entrega, na Cruz Vermelha, de um milhão de unidades de penicilina vindas de Inglaterra.

A penicilina cedida pelos EUA destinava-se a uso civil³, no entanto o Ministério da Guerra solicitou à CVP o fornecimento do medicamento para utilização no exército português. Através do Livro de Correspondência Recebida da CVP sabemos que em 11 de Outubro de 1944 a instituição foi contactada pelo Ministério da Guerra⁴; o assunto da carta refere “Penicilina – Reservado”. A resposta da instituição humanitária portuguesa surgiu em 12 de Outubro e foi dirigida ao Administrador Geral do Exército⁵. O teor da carta classificado de “urgentíssimo” e “reservado” faz referência ao pedido de fornecimento de 50 ampolas de penicilina para exército português a servir nas colónias. A CVP elucida o Administrador Geral do Exército sobre o acordo celebrado entre a instituição e o governo americano, segundo o qual a penicilina fornecida se destina “exclusivamente a uso civil em Portugal”⁶, mas refere que “a Cruz Vermelha Portuguesa concorda em absoluto em fornecer esse produto para os fins expressos no ofício de V.Ex^a, desde que o Delegado em Lisboa da CVA, consultada a respetiva Embaixada, acorde connosco na respetiva exceção a fazer no acordo inicial”⁷. A instituição humanitária questiona se existe qualquer “inconveniente em fazermos as necessárias consultas com o mesmo carater confidencial”⁸. No mesmo dia a CVP recebeu nova carta do Ministério da Guerra⁹. Não somos conhecedores do conteúdo desta carta pois não se encontrava entre os

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Croix-Rouge Française - Le délégué à Lisbonne de 1 de Janeiro de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada Britânica em Lisboa de 31 de Janeiro de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa de 24 de Julho de 1944,” in *Livro de atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa*, vols. (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério da Guerra em 11 de Outubro de 1944 - Número de ordem de entrada 4320,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Ministério da Guerra em 12 de Outubro de 1944 - Número de ordem 4904,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁶ Ibid

⁷ Ibid

⁸ Ibid

⁹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério da Guerra em 12 de Outubro de 1944 - Número de ordem de entrada 4323,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

documentos que consultámos porém, no Livro de Correspondência Recebida onde está registada a sua entrada na CVP é mencionado o assunto da mesma - “Penicilina – Confidencial”. Deduzimos que nesta carta tenha sido dada autorização à instituição humanitária para consultar as entidades americanas, esta suposição advém do teor da carta enviada pela instituição portuguesa, em 13 de Outubro, para CVA¹. Nesta carta a CVP informa a sua congénere sobre o pedido efetuado pelo Ministério da Guerra para o fornecimento de 50 ampolas de penicilina destinadas às tropas portuguesas a efetuar serviço colonial e solicita à instituição americana que “se digne a consultar as entidades competentes”² a autorizar a cedência do medicamento. A Embaixada dos EUA em 24 de Outubro “informa que está autorizada a entrega de 50 ampolas de “Penicilina” ao Ministério da Guerra”³ e a 30 de Outubro o Ministério da Guerra envia para a CVP o “auto de entrega confidencial – assunto da Penicilina”⁴.

Em Janeiro de 1945 o Ministério da Guerra recorreu novamente à CVP solicitando o fornecimento de penicilina para os seus contingentes expedicionários dos Açores, Madeira e Cabo Verde⁵. A correspondência do Ministério da Guerra, classificada como “urgente” e “confidencial”, era proveniente 2ª Direção Geral, 1ª Repartição, 1ª Secção⁶. Em carta datada de 3 de Janeiro de 1945, o administrador geral do exército refere que “não há inconveniente em que seja declarado às entidades americanas”⁷ o pedido de penicilina efetuado. Assim a CVP solicitou, mais uma vez, autorização à Embaixada dos EUA para fornecer o medicamento ao Ministério da Guerra⁸, a embaixada concedeu autorização para fornecimento do medicamento a 5 de Fevereiro de 1945⁹.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Americana em Lisboa em 13 de Outubro de 1944 - Número de ordem 4923,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

² Ibid

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América em 24 de Outubro de 1944 - Número de ordem de entrada 4598,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério da Guerra em 30 de Outubro de 1944 - Número de ordem de entrada 4686,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério da Guerra em 16 de Janeiro de 1945 - Número de ordem de entrada 6585,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério da Guerra, 2ª Direção Geral, 1ª Repartição, 1ª Secção em 3 de Janeiro de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁷ Ibid.

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Adido Comercial da Embaixada dos Estados Unidos da América em Lisboa em 2 de Fevereiro de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América em Lisboa de 5 de Fevereiro de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

O Hospital Militar Principal também requisitou penicilina à CVP para o tratamento de um doente¹, no entanto neste caso o pedido de fornecimento do medicamento decorreu de acordo com o procedimento instituído, não sendo consultadas as entidades americanas.

A penicilina foi rapidamente integrada no Serviço de Saúde Militar. No Curso Técnico para a promoção a Major do S. S.² do ano letivo de 1947, realizado na Escola do Serviço de Saúde Militar a penicilina foi apresentada como um dos meios mais eficazes de combater as infeções decorrentes das feridas de guerra. O Formulário dos medicamentos para uso dos Hospitais Militares³ editado em 1947 apresenta quatro formulações com penicilina. A reedição desta obra surgiu da necessidade de atualizar o anterior formulário, editado em 1938 e cujo conteúdo já se encontrava desatualizado face aos progressos da terapêutica. São apresentadas para a penicilina uma formulação em comprimidos, duas em pó e uma em pomada, para todas elas são descritas as condições de conservação e o recipiente mais apropriado para o seu acondicionamento.

Com a divulgação da notícia da chegada de penicilina a Portugal e que esta iria ser distribuída pela CVP médicos de todo o país dirigiram-se à instituição solicitando o envio do medicamento ou o envio de questionários-requerimento para o poderem requisitar⁴. Os questionários-requerimento podiam ser levantados nos Serviços Centrais da CVP ou nas suas delegações. Com o objetivo de uniformizar os procedimentos as delegações da CVP receberam um ofício com as normas para a “distribuição de questionários-requerimento aos Médicos que desejem empregar o produto”⁵. Segundo esta norma a delegação era responsável por elaborar uma listagem, em duplicado, onde deveria registar os números dos questionários-requerimento distribuídos e “o nome e morada dos Médicos que os peçam, bem como a data de entrega”⁶ o duplicado da listagem seria enviado mensalmente para os Serviços Centrais. Os questionários preenchidos pelos clínicos e devolvidos à delegação deveriam, no final de cada dia, ser “imediatamente enviados”⁷ para os “serviços centrais, sob registo com a nota de urgente”⁸. Para

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Hospital Militar Principal de Lisboa em 23 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4570,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

² José Maria Sacadura Botte, *Curso Técnico para promoção a major do S. S.*, (1947).

³ Serviço de Saúde Militar, *Formulário dos medicamentos para uso dos Hospitais Militares*, 2ª Edição. (Ministério da Guerra, 1947).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cartas enviadas por clínicos solicitando penicilina em Setembro de 1944”, *op.cit.*

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Delegação da Cruz Vermelha Portuguesa de Estremoz em 20 de Setembro 1944 - Número de ordem 4524”, *op.cit.*

⁶ Ibid

⁷ Ibid

⁸ Ibid

o médico ter acesso ao questionário-requerimento deveria apresentar a sua carteira profissional da Ordem dos Médicos ou requisitá-lo em papel timbrado. Podemos constatar que a JCDPP exerceu um notável controlo e rigor em todas as fases associadas à distribuição de penicilina no nosso país, mesmo a entrega do documento necessário para requerer o medicamento foi sujeito a normas severas.

Quando os documentos necessários para requisitar penicilina davam entrada na Delegação da CVP era entregue ao médico requerente um talão carimbado com o correspondente número de entrada do questionário na delegação¹ e era elaborado um processo individual². Cada processo individual era levado à apreciação da JCDPP, quando deferido, a Junta, enviava uma requisição para o Instituto de Oncologia³ solicitando o fornecimento da quantidade de penicilina requisitada; neste documento também era referido o nome e a morada do médico assistente responsável pelo tratamento, o nome do doente e o seu local de residência e o número do processo individual. Para o clínico era remetido um telegrama a informá-lo do deferimento do seu pedido e a indicação de quando e como seria efetuado o transporte da penicilina. A Junta também solicitava ao clínico que confirmasse a receção do medicamento⁴ que habitualmente era efetuada por telegrama⁵.

A JCDPP voltou a reunir em Sessão Ordinária a 12 de Janeiro de 1945⁶. De acordo com o livro de atas consultado esta foi a última reunião efetuada por este organismo. A reunião iniciou-se às catorze horas e trinta minutos e decorreu no gabinete do subinspetor do material hospitalar cirúrgico e de pensos da CVP, no Jardim 9 de Abril em Lisboa. Segundo a ata, a sessão foi presidida por Fernando da Fonseca por não ter “podido comparecer, por motivo de doença, o senhor professor Francisco Gentil”⁷ os restantes membros da Junta estiveram presentes. Após apreciação de outros assuntos foi apresentado pelo seu secretário, Luís António Xavier Júnior, “um modelo de circular a dirigir aos Excelentíssimos clínicos solicitando um

¹ Ibid.

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Processo individual número 1542,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Requisições de penicilina enviadas ao Instituto de Oncologia,” in *Livro de correspondência expedida, Volume IX*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegramas enviados aos clínicos com informação sobre o transporte da penicilina requisitada,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama de José Cipriano Rodrigues Dinis de confirmação da receção de penicilina em 24 de Novembro de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição da Penicilina em Portugal de 12 de Janeiro de 1945,” in *Livro de atas da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição de Penicilina em Portugal*, (Lisboa, 1945).

⁷ Ibid

relatório sobre o modo de aplicação do produto e resultados definitivos obtidos com o tratamento”¹. Este impresso, cujo modelo foi aprovado na citada reunião, deveria, após preenchimento pelo médico assistente, ser remetido à CVP.

O documento para registo do resultado do tratamento com penicilina tem o formato de um postal dos correios, a frente encontra-se preenchida com a morada do destinatário “Cruz Vermelha Portuguesa, Praça do Comércio, Lisboa” e o verso destina-se ao preenchimento pelo clínico assistente, onde este deveria colocar o número do processo, o nome do doente, o número de ampolas de penicilina pedidas, o número de ampolas de penicilina administradas e o resultado do tratamento, aqui o médico tinha cinco opções de escolha “curado”, “melhorado”, “estacionado”, “piorado” e “falecido”. Depois de preenchido, o impresso deveria ser datado e assinado pelo clínico². As informações constantes nestes documentos permitiam à Junta a elaboração de uma estatística sobre o resultado do tratamento efetuado com a penicilina, confrontando estes dados com as patologias em que o medicamento foi administrado era possível concluir sobre a eficácia do tratamento.

¹ Ibid

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Impresso para registo do resultado do tratamento com penicilina,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).



Figura 4 Impresso para registo do resultado do tratamento com penicilina (frente)¹

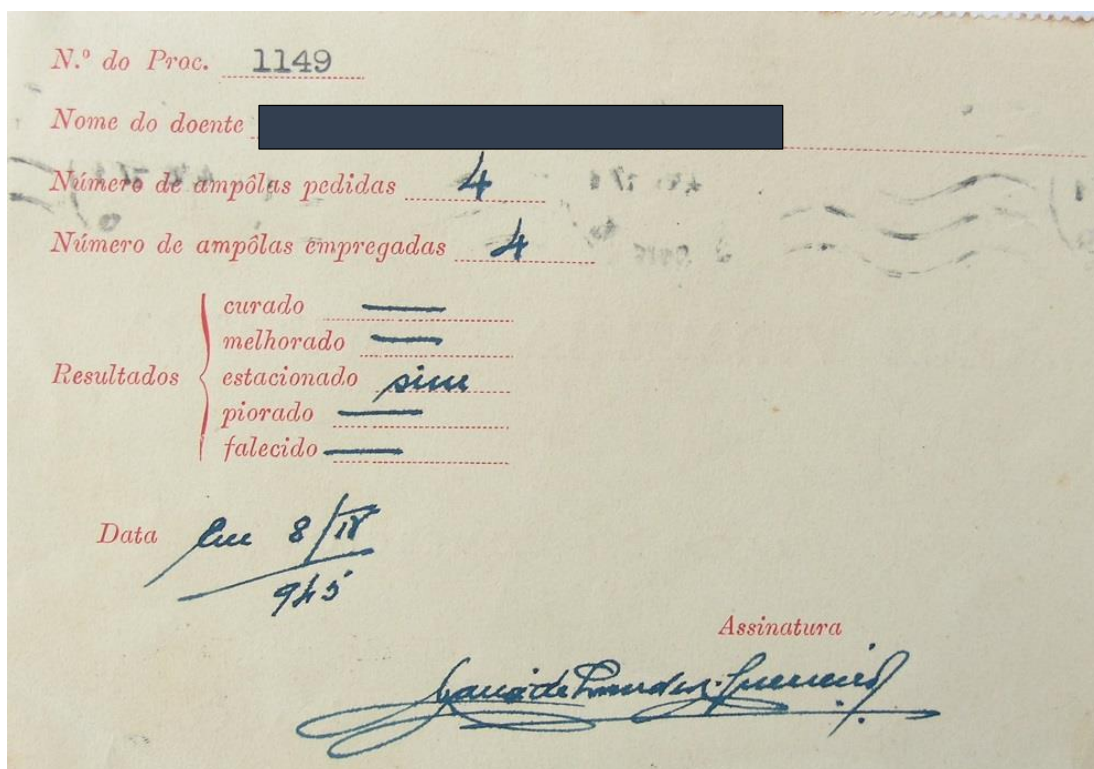


Figura 5 Impresso para registo do resultado do tratamento com penicilina (verso)²

¹ Ibid.

² Ibid.

Para simplificar a compreensão do circuito associado ao fornecimento e à distribuição de penicilina pela JCDPP concebemos uma representação esquemática do processo.



Figura 6 Esquema sobre o modo como era efetuado o fornecimento e a distribuição de penicilina pela Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal

As informações que recolhemos sobre os clínicos que requisitaram penicilina à CVP são provenientes de três tipos de documentos existentes no arquivo da referida instituição: os questionários-requerimento e processos individuais, o livro de correspondência recebida e o livro de correspondência expedida. Os questionários-requerimento permitiram recolher o maior número de dados e destes foi possível reunir informações referentes aos médicos prescritores, aos doentes, às patologias, ao tratamento instituído e sobre o modo como os clínicos pretendiam administrar a penicilina. No entanto, o número de questionários-requerimento existente no arquivo da CVP em Lisboa é reduzido. Os processos individuais que deveriam conter além dos questionários-requerimento, os elementos clínicos dos pacientes e quando fosse o caso o atestado de pobreza, estão incompletos e na maioria dos casos só foi possível o levantamento do número do processo, o nome do médico e o nome do doente. Entre os médicos que

requereram penicilina assinalam-se alguns de significativa relevância no meio social, clínico e científico português. Também se assinalam algumas instituições. É o caso de Abel da Cunha (Lisboa), Alexandre Cancela de Abreu (Lisboa), Anselmo Ferraz de Carvalho (Caramulo), António Alves Freitas (Lisboa), Artur Azevedo Rua (Parede), Bissaya Barreto (Coimbra), Botelho Gusmão (Lisboa), British Hospital, Cabral Sacadura (Lisboa), Delegado de Saúde de Vouzela, Delegado de Saúde do Cartaxo, Eduardo Coelho (Lisboa), Fausto Dias (Beja), Fernando da Fonseca (Lisboa), Fortunato Levy (Lisboa), Francisco Gentil (Lisboa), Gama Imaginário (Lisboa), João Maia de Loureiro (Lisboa), João Porto (Coimbra), Joaquim Alfredo Madureira (Santa Marinha do Zêzere), Joaquim Mendes Ribeiro (Lisboa), Jorge Leitão Baeta Neves (Vendas Novas), José Afonso de Matos (Estremoz), José António Reis Júnior (Lisboa), José Cipriano Rodrigues Dinis (Coimbra), José da Costa Nery (Lisboa), José Neves Tavares (Lisboa), José Oliveira Santos (Olhalvo), Júlio César Lopes Barbosa (Queluz), Leopoldo de Figueiredo (Lisboa), Lopo de Carvalho (Lisboa), Luís Macieira (Lisboa), Luís Raposo (Coimbra), Manuel Lopes Falcão (Castelo Branco), Mário Trincão (Coimbra), Matos Ferreira (Lisboa), Miguel Augusto Mendes Alves (Lisboa), Pulido Valente (Lisboa), Reinaldo dos Santos (Lisboa), Rodrigues Nina (Lisboa), Vasconcelos Marques (Lisboa), Vaz Serra (Coimbra).

As doenças que surgem nos questionários-requerimento e para as quais os clínicos requereram penicilina são infeções respiratórias, osteomielite, furunculose, fleimão em diversos membros, septicémia, feridas sépticas, abscessos, blenorreia, sinusite frontal, infeção urinária, endocardite maligna, infeções pós-operatórias e outras, sífilis, peritonite aguda, infeção pós-aborto, febre tifoide e estomatite necrótica. As infeções respiratórias incluem casos de pneumonia, broncopneumonia e de abscessos pulmonares. Estas infeções juntamente com os casos de osteomielite e septicémia encontram-se entre as patologias mais frequentes que originaram pedidos de fornecimento de penicilina. Ao analisarmos as indicações do medicamento que foram divulgadas na imprensa médica especializada¹ constatamos que estas patologias se encontram no grupo das indicações absolutas para o emprego de penicilina, isto revela que os clínicos portugueses estavam bem informados sobre o medicamento.

Alguns questionários-requerimento têm notas manuscritas como é o caso do questionário número 1955. Este pedido foi efetuado por Miguel Augusto Mendes Alves, de Lisboa, para continuação do tratamento de uma doente com uma infeção provocada por

¹ “Penicilina em Portugal”, *op.cit.*

estreptococos hemolíticos. A nota existente no questionário diz que “tendo este caso já tratado com 12 ampolas e não havendo penicilina em dose abundante, torna-se necessária justificação absoluta do seu emprego e não havendo melhoras parece indicada a desistência do seu emp”¹ o que evidencia, mais uma vez, o zelo da JCDPP na cedência do medicamento.

Nos questionários-requerimento também encontramos o processo referente ao pedido de penicilina para o tratamento de Philip Newman. O célebre violinista inglês de origem judaica residiu em Portugal durante a II Guerra Mundial, durante esse período foi professor de violino na Academia Nacional de Música e realizou concertos de beneficência a favor da CVP². Em Fevereiro de 1945 o clínico Eduardo Botelho Gusmão requisitou penicilina à CVP³ para o tratamento de Philip Newman. De acordo com o questionário-requerimento o violinista padecia de “sinusite frontal...acompanhado de febre”⁴ e o “estudo bacteriológico visando o isolamento do agente infeccioso”⁵ refere “estafilococo áureo”⁶. No seu processo individual⁷ encontra-se, em nota a lápis, “grátis” que nos leva a supor que a penicilina lhe foi cedida sem encargos. Outro processo individual que se encontra no arquivo da CVP é o de Manuela Gomes da Costa⁸, filha do Marechal Manuel de Oliveira Gomes da Costa, responsável pelo golpe militar de 28 de Maio de 1926 que pôs fim à I República e décimo Presidente da República Portuguesa. O processo de Manuela Gomes da Costa está bastante incompleto, a capa do processo individual refere somente o nome do médico assistente, Raúl de Matos Ferreira. Não encontramos o questionário-requerimento referente ao pedido de penicilina pelo que desconhecemos a sua doença. No entanto, existe um requerimento manuscrito, proveniente da Consulta Externa de Urologia do Hospital de S. José de 24 de Julho de 1945 em que o clínico requisita duas ampolas

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário-requerimento de penicilina número 1955, médico requerente Miguel Augusto Mendes Alves,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Nota de imprensa da Cruz Vermelha Portuguesa - Importante donativo - 31 de Julho de 1944,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário-requerimento de penicilina número 1635, médico requerente Eduardo Botelho de Gusmão,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁴ Ibid

⁵ Ibid

⁶ Ibid

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Processo individual de penicilina número 989, médico requerente Eduardo Botelho de Gusmão,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Processo individual de penicilina número 1884, médico requerente Raúl de Matos Ferreira,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

de penicilina¹. Através do livro de correspondência recebida somos conhecedores que a 20 de Julho de 1945 o Secretário da Presidência da República solicitou à Cruz Vermelha Portuguesa “penicilina p^a filha pobre do nosso saudoso Marechal Gomes da Costa”², em 25 de Julho o Presidente da instituição humanitária responde que “é com o maior prazer que venho comunicar-lhe que a Cruz Vermelha Portuguesa conseguiu satisfazer o pedido de V. Exa. fornecendo gratuitamente penicilina para o tratamento da Exma. Senhora D. Manuela Gomes da Costa”³. O Secretário da Presidência da República através do ofício nº587 de 27 de Julho de 1945 apresenta ao Presidente da CVP os seus “melhores e mais reconhecidos agradecimentos pela atenção dispensada”⁴.

Os livros de correspondência recebida contêm o registo da correspondência enviada para a CVP. Por intermédio da sua consulta foi possível apurar o nome de clínicos que requisitaram penicilina, a data em que o pedido foi efetuado e nalguns casos o local de onde era proveniente. A análise dos livros de correspondência recebida pela CVP permite-nos ter uma visão da dimensão do número de pedidos de penicilina que foram efetuados à instituição. Entre o dia 20 e o dia 30 de Setembro de 1944 deram entrada no livro de correspondência recebida da CVP 194 cartas, destas 94 são referentes a solicitações, de médicos, familiares de doentes e instituições, para o envio de penicilina ou dos questionários-requerimento necessários para requerer o medicamento. Os pedidos são originados de todas as regiões do país e até da ilha da Madeira. Neles encontramos o nome de algumas instituições e clínicos, como Delegado de Saúde de Monção, Delegado de Saúde de Soure, Dr. António de Deus Rodrigues (Caldas da Rainha), Dr. Santos Reis (Estarreja), Delegação da Cruz Vermelha Portuguesa de Braga, Dr. Alberto Costa (Coimbra), Misericórdia da Freguesia de Sangalhos, Dra. Cremilda Pinto Fernandes (Porto), Dr. Fernando da Cunha (Odivelas), Dr. José Cardoso de Melo Couceiro (Aveiro), Dr. Acácio de Abreu Faria (Alcácer do Sal), Delegação da Cruz Vermelha de Estremoz, Dr. Vitoriano Ribeiro de Figueiredo e Castro (Melgaço), Dr. Armando d’Abreu (Cabeceiras de Basto), Dr. L. Bernardino da Silva (Olhão), Dr. Egídio Viana Pinto (Régua), Dr.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Requisição do Hospital de S. José - Consulta Externa de Urologia de 24 de Julho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal*, Volume I, 1944 - 1945, (Lisboa).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Secretário da Presidência da República em 20 de Julho de 1945 - Número de ordem de entrada 10110,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Secretário da Presidência da República em 25 de Julho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal*, Volume I, 1944 - 1945, (Lisboa).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Secretaria da Presidência da República em 27 de Julho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal*, Volume I, 1944 - 1945, (Lisboa).

João Maria da Fonseca (Cabanas de Viriato), Dr. Octávio Valle (Odemira), Dr. Adelino de Sousa Araújo (Moncorvo), Estabelecimento Termal das Caldas de Monchique, Dr. Luís Bandeira (Leiria), Santa Casa da Misericórdia de Cascais, Dr. Ferreira Leite (Vila Nova de Gaia), Maternidade Alfredo da Costa (Lisboa), Dr. A. Bandeira Ribeiro (Viseu), Dr. Almeida e Sousa (Alcobaça), Santa Casa da Misericórdia do Funchal, Dr. José Ranito Baltazar (Covilhã).

Por análise dos livros de correspondência expedida da CVP conseguimos apurar para quem foi fornecida a penicilina referente ao questionário-requerimento número um. No dia 20 de Setembro de 1944, pelas 16 horas, a CVP em Lisboa recebeu um telegrama do Delegado de Saúde de Monção que “pede o envio imediato de “Penicilina” para um doente grave de cujo estado dá indicações”¹. No próprio dia, a JCDPP enviou uma requisição ao Instituto de Oncologia onde solicitou “o fornecimento a estes Serviços Centrais de 2 (duas) ampolas de Penicilina com destino ao Delegado de Saúde de Monção”². Também neste dia a CVP informou o requerente que no “comboio correio Norte de hoje seguem duas ampolas de Penicilina ao cuidado do Chefe Estação CP Monção ponto conveniente colocá-las na geleira”³; para além do telegrama também foi enviada uma carta, para o Delegado de Saúde de Monção, onde o Secretário-geral da CVP, Luís de Albuquerque Bettencourt, informou que apesar de não terem “sido previamente cumpridas as formalidades estabelecidas para o fornecimento de ‘Penicilina’, o Exm^o Senhor Tenente-Médico Dr. Luís António Xavier Júnior, Secretário da JCDPP, tendo em atenção tratar-se de um pedido proveniente de uma Entidade Oficial, deu parecer favorável ao mesmo”⁴ e que “anexo a este ofício enviamos a V.Ex^a o questionário para ser preenchido pelo Exm^o Clínico que requiere Penicilina”⁵. No dia 21 de Setembro o Delegado de Saúde de Monção “acusa a recep. de 2 ampolas de Penicilina”⁶, no dia seguinte, através do ofício número 19, “envia o questionário-requerimento de Penicilina e assume a responsabilidade pelas despesas”⁷ e “pede mais duas ampolas de Penicilina”⁸. Em 23 de

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama do Delegado de Saúde de Monção de 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3913,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Requisição enviada ao Instituto de Oncologia em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4501,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama enviado ao Delegado de Saúde de Monção em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4513,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VIII*, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Delegado de Saúde de Monção em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4514,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

⁵ Ibid.

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama do Delegado de Saúde de Monção de 21 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3934,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Delegado de Saúde de Monção de 22 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3964,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama do Delegado de Saúde de Monção de 22 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3957,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

Setembro o Secretário da JCDPP responde que “em referência ao ofício de V.Ex^a nº19 de 22 do corrente, temos a honra de informar que o questionário sobre o doente, senhor Padre Manuel Alves, residente em Pias, registado sob o nº1 nesta data, vai ser submetido à apreciação da Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, bem como todo o processo referente ao mesmo caso. Só após esse despacho é que poderemos voltar a remeter ampolas do citado produto. É-nos completamente impossível proceder de outra forma em consequência das expressas deliberações da mesma”¹. O processo foi deferido pela Junta Consultiva e em 26 de Setembro foram enviadas mais duas ampolas de penicilina para o Delegado de Saúde de Monção². Por observação das datas envolvidas neste processo conseguimos demonstrar que apesar dos rigorosos procedimentos instituídos e dos, aproximadamente, 500 quilómetros que separam Monção de Lisboa o fornecimento de penicilina foi extremamente rápido, o pedido chegou a Lisboa às 16 horas do dia 20 de Setembro e no dia seguinte o Delegado de Saúde de Monção acusava a receção do medicamento.

O controlo exercido pela JCDPP no fornecimento e distribuição do medicamento foi exemplar, todas as fases do processo foram devidamente monitorizadas e documentadas. No entanto, apesar de terem sido implementados procedimentos minuciosos e tomadas todas as medidas para os monitorizar, dois enfermeiros, do Hospital de Santa Marta, obtiveram e transacionaram penicilina ilegalmente³. Em 12 de Maio de 1945 o Secretário-geral da CVP alertou a Polícia de Segurança Pública que estava “sendo negociada penicilina à margem desta Instituição”⁴ e solicitou que efetuassem as “convenientes averiguações a fim de se apurar se essa penicilina foi furtada da Cruz Vermelha ou se foi aqui obtida indevidamente”⁵. A 23 de Maio o segundo comandante da Polícia da Segurança Pública de Lisboa, Major A. Monteiro Libório, dirigiu-se ao Secretário-geral da CVP dando-lhe conhecimento da investigação em curso e enviando-lhe cópia de dois documentos com informações recolhidas sobre a “venda

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Delegação de Saúde de Monção em 23 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4600,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama enviado ao Delegado de Saúde de Monção em 20 de Setembro de 1944 - Número de ordem 4634,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta dos Serviços de Fiscalização contra Açambarcamento e Especulação do Comando da Polícia de Segurança Pública de Lisboa - ofício 2339/45 de 3 de Julho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Comandante da Polícia de Segurança Pública em 12 de Maio de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁵ *Ibid.*

ilegal e especulação com penicilina”¹. Também o informou que o processo tinha sido remetido à Secção Contra Açambarcamento e Especulação da Polícia de Segurança Pública e que fora dado conhecimento do processo ao Diretor do Hospital Escolar². Os documentos cuja cópia foi remetida pela seção de informações da Polícia de Segurança Pública de Lisboa para a Cruz Vermelha Portuguesa datam de 18 de Maio de 1945, tendo o processo dado entrada a 12 de Maio pressupomos que as entidades oficiais trataram este caso como prioritário. Um dos documentos enviados à instituição humanitária contém informações sobre o processo que levou à detenção de Jacinto Pereira dos Santos e Joaquim Pereira da Costa “por especulação com penicilina”³. Ambos os detidos eram enfermeiros no Hospital de Santa Marta e residiam em Vila Nova da Estefânia. Após a denúncia da CVP a Polícia de Segurança Pública efetuou averiguações com vista a esclarecer a veracidade das alegações sobre a venda ilícita de penicilina. Com base em informações que detinham sobre a suposta venda do medicamento no Café Paladium e sabendo que o enfermeiro Jacinto Pereira dos Santos havia oferecido um doente internado no Hospital de Santa Marta penicilina ao preço de 1000\$00 por cada ampola foi encarregado “o guarda nº2715, Augusto Ribeiro Baptista, da Seção de Informações deste Comando, de procurar o enfermeiro Jacinto e comprar-lhe uma ampola de penicilina”⁴. Quando contactou o enfermeiro este informou o guarda não dispunha de penicilina “mas que falaria com o seu colega que nesse dia entrava de serviço às 19 e 30 horas, que era quem a podia arranjar, informando-o que era bom telefonar às 20 horas ao dito colega, que designava pelo apelido Costa”⁵. Quando o guarda contactou o enfermeiro Costa foi informado que deveria dirigir-se, no dia seguinte às 15 horas, ao Café Paladium para adquirir o medicamento a Jacinto Pereira dos Santos. À hora combinada surgiu o enfermeiro Jacinto que “no passeio por de traz do quiosque que existe defronte do Café Paladium”⁶ vendeu ao guarda “uma ampola de penicilina por 1000\$00”⁷. Esta transação comprovou que penicilina estava a ser comercializada ilegalmente. Investigações subseqüentes esclareceram que o enfermeiro Joaquim Pereira da Costa recebia uma comissão de 200\$00 pela venda de cada ampola do medicamento e que a

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta número A.C. 836 S.I. da Polícia da Segurança Pública de Lisboa de 23 de Maio de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

² Ibid.

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Documento da Secção de Informações da Polícia de Segurança Pública de Lisboa de 18 de Maio de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

⁶ Ibid.

⁷ Ibid.

penicilina vendida ilegalmente “era requisitada para doentes e lhes não era aplicada”¹ sendo anexadas ao processo declarações de pacientes para corroborarem este facto, também foi apurado que os enfermeiros “abusaram da boa-fé dos médicos”² apresentando requisições ilegais de doentes fictícios. Este documento conclui que “os enfermeiros referidos praticaram o delito de especulação com produtos farmacêuticos com que não podiam negociar e que eram desviados do legal destino que pelas requisições médicas lhe era indicado, pelo que sou de perecer este processo seja enviado à Secção contra Açambarcamento e Especulação, em Santa Marta, acompanhado pelos detidos”³.

O outro documento, com a mesma data, enviado à CVP foi uma cópia do auto de detenção de Jacinto Pereira dos Santos e de Joaquim Pereira da Costa⁴. O processo seguiu para Serviços de Fiscalização contra Açambarcamento e Especulação do Comando da Polícia de Segurança Pública onde deu entrada a 4 de Junho de 1945⁵. Em 11 de Junho o Diretor da Polícia de Investigação Criminal, Diretoria de Lisboa, dirigiu-se ao Secretário-geral da CVP solicitando informações “sobre as quantidades de penicilina que foi enviada para o Hospital Escolar, as datas em que foram fornecidas e em que datas foram requisitadas e bem assim por quem foram assinadas as respetivas requisições”⁶. A 20 de Junho a CVP enviou à entidade oficial a listagem que lhe fora solicitada “com as quantidades de ampolas de penicilina fornecidas ao Hospital Escolar”⁷. Esta listagem especifica as datas em que foram efetuadas as requisições, as datas em que as ampolas de penicilina foram fornecidas, o nome do requerente e o número de ampolas fornecidas. As requisições foram efetuadas entre Setembro de 1944 e Junho de 1945 tendo sido fornecidas 465 ampolas de penicilina. Os requerentes foram os clínicos Luís Banha, Adelino Padesca, Cascão Ansiães, Gouveia e Costa e António José da

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cópia do auto de detenção de Jacinto Pereira dos Santos e de Joaquim Pereira da Costa - Polícia de Segurança Pública de 18 de Maio de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Documento dos Serviços de Fiscalização contra Açambarcamento e Especulação do Comando da Polícia de Segurança Pública de Lisboa de 4 de Junho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Polícia de Investigação Criminal - Diretoria de Lisboa de 11 de Junho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Diretor da Polícia de Investigação Criminal em 20 de Junho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

Silva¹. Segundo a nossa investigação a conclusão deste processo foi comunicada ao Presidente da CVP pelos Serviços de Fiscalização contra Açambarcamento e Especulação do Comando da Polícia de Segurança Pública de Lisboa através ofício número 2339/45 de 3 de Julho de 1945. Neste ofício o Tenente de Infantaria Miguel Artur Guedes da Silveira, oficial encarregado do processo, informou o presidente da instituição humanitária “que a penicilina não foi furtada nessa instituição, mas sim adquirida ilegalmente pelos enfermeiros do Hospital Escolar, Jacinto Pereira dos Santos e Joaquim Pereira da Costa, sendo-lhes instaurado processo pelo crime de especulação”².

A JCDPP conseguiu implementar e manter uma organização excecional no fornecimento e na distribuição do medicamento no nosso país. No entanto, apesar de não ser evidente no resultado final do seu trabalho, houve momentos de tensão interna originados por um desentendimento entre o seu presidente, Francisco Gentil, e um funcionário da Embaixada dos EUA em Lisboa, Raymond M. Pardillo. Em 26 de Março de 1945 Francisco Gentil solicitou à Embaixada dos EUA autorização para utilizar doze ampolas de penicilina, do seu contingente, para o tratamento do doente Luís Passanha Pereira³. Seguindo e respeitando os procedimentos instituídos o clínico preencheu o questionário-requerimento número 1970⁴ mencionando os antecedentes pessoais do doente “sífilis, diabetes” e a história da doença atual “desde muito perturbações nervosas sem localização precisa”, no parâmetro “como pretende administrar a Penicilina?” refere “inj. 10 000 U de 3 em 3 intra musculares”. Foi atribuído o número 1167 a este processo individual⁵. No dia 27 de Março a Embaixada dos EUA dirigiu-se à Junta Consultiva de Distribuição da Penicilina em Portugal solicitando que fossem entregues a Francisco Gentil dose ampolas de penicilina e que não fosse cobrada qualquer importância visto

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Listagem das ampolas de penicilina fornecidas pela Cruz Vermelha Portuguesa ao Hospital Escolar,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta dos Serviços de Fiscalização contra Açambarcamento e Especulação do Comando da Polícia de Segurança Pública de Lisboa - ofício 2339/45 de 3 de Julho de 1945”, *op.cit.*

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América em 26 de Março de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário-requerimento de penicilina número 1970, médico requerente Francisco Gentil,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Processo individual de penicilina número 1167, médico requerente Francisco Gentil,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

que o clínico ia restituir as mesmas¹. A 4 de Abril decorreu uma conversa entre o funcionário da Embaixada dos Estados Unidos, Raymond M. Pardillo, e a Junta Consultiva onde foi discutido que o Prof. Doutor Francisco Gentil ainda não havia levantado dez das doze ampolas de penicilina que tinha requisitado, na sequência desta conversa, a 5 de Abril o Adido Comercial da citada embaixada dirigiu-se à Junta Consultiva revogando a autorização concedida a 27 de Março a Francisco Gentil e solicitando que “as dez ampolas que ficaram por levantar deverão automaticamente ingressar no contingente desta Embaixada”². No mesmo dia o Secretário da Junta Consultiva, Formosinho Sanches, informou o Prof. Doutor Francisco Gentil do teor da carta da Embaixada dos Estados Unidos da América, transcrevendo, inclusivamente, partes do texto³. A resposta de Francisco Gentil surge a 13 de Abril. Partes do texto desta carta foram eliminadas pelo que supomos que o documento foi alvo de análise pela Direção dos Serviços de Censura. A carta dirigida ao Presidente da CVP, que transcrevemos, demonstra o desagrado do Prof. Doutor Francisco Gentil,

“Lisboa, 13 de Abril de 1945

Exm.º Senhor Almirante

É do meu dever, como funcionário, acatar as ordens do meu Governo, mas quanto V.Ex.^a em 5 de Julho de 1944 me informou da escolha feita pelo então Embaixador dos Estados Unidos para presidente da Junta de distribuição da Penicilina aceitei a indicação e o pedido de V.Ex.^a só pelo desejo de ser útil e não por qualquer dever de obediência (parte do texto eliminado).

Agora neste caso das 12 ampolas por mim requisitadas surge uma impertinência de dois funcionários que não tolero. O da Embaixada, que não sei a categoria que tem e a do seu empregado - o médico que me transmite com desvanecido prazer a desagradável forma do ilustre americano.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América em 27 de Março de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América em 5 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I, 1944 - 1945*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Francisco Gentil em 5 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

Não vou dizer a V.Ex.^a o que fiz e me é indiferente hoje que cessam as minhas funções, mas quero frisar quanto fez o meu assistente Dr. Lima Basto, só a meu pedido, para me auxiliar e por favor.

É claro que ele cessa desde já de aturar as impertinencias a que tem estado submetido e eu peço a V.Ex.^a para determinar que os frigoríficos do Instituto Português de Oncologia sejam desocupados, pois não quero ter quaisquer relações com o pessoal que trata da Penicilina.

Sua Ex.^a o atual Embaixador é médico e por certo no seu País não está habituado a ver tratar os professores com a impertinente falta de consideração do seu funcionário.

Quanto à Cruz Vermelha Portuguesa, nela só tenho de me entender com V.Ex.^a para, desde este momento, me desobrigar de qualquer interferência no caso da penicilina.

Com muitos cumprimentos,

De V.Ex.^a At.^o e Vnr.

Francisco Gentil”¹

Pelo teor da carta constatamos que Francisco Gentil ficou muito incomodado pelo modo como o caso foi conduzido, de tal forma que apresentou a sua demissão do cargo de presidente da JCDPP e solicitou que o medicamento fosse retirado da guarda do IPO. Na sequência desta carta, a 17 de Abril, o Presidente da CVP dirigiu-se ao clínico na tentativa de esclarecer o equívoco², lamentando que este “se tivesse melindrado com a atitude de um empregado da Embaixada Americana e com o procedimento do Snr. Dr. Formosinho Sanches, como Secretário da Junta Consultiva”³, informando que teve conhecimento que o referido Secretário já apresentou “as devidas explicações”⁴ e transmitindo que “quanto à Embaixada dos Estados Unidos, acabo de ter uma conferência com o Snr. Ives, que me deu as mais sobejas provas de elevada consideração que tem pelo Professor Francisco Gentil, não podendo portando ter tido, nem ele nem qualquer dos seus empregados, a menor intenção de ofender o muito digno Presidente da Junta Consultiva”⁵. Termina com a expectativa que Francisco Gentil “em vista do

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de Francisco Gentil em 13 de Abril de 1945”, *op.cit.*

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Francisco Gentil em 17 de Abril de 1945”, *op.cit.*

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

⁵ *Ibid.*

exposto, não insista no seu propósito de se demitir do exercício das funções junto da Cruz Vermelha Portuguesa, continuando a prestigiar com o seu nome esta Instituição”¹. Também a 17 de Abril o Adido Comercial da EUA, J. Winsor Ives, dirigiu-se ao Presidente da CVP, Almirante Guilherme Ivens Ferraz, esclarecendo que relativamente ao assunto em questão “não houve o intuito de ofender”². A 18 de Abril Francisco Gentil responde ao Almirante Ivens Ferraz³, na carta o médico refere que “a V. Ex.^a pessoalmente e à Cruz Vermelha Portuguesa, prestarei sempre a minha maior dedicação”⁴ mas o seu desagrado em relação às atitudes adotadas pelo representante da Embaixada Americana e pelo Secretário da Junta Consultiva subsiste. Outro motivo de descontentamento manifestado por Francisco Gentil foi a substituição, sem seu conhecimento, do secretário da Junta, Luís Xavier Júnior por Formosinho Sanches. Face às evidências expostas Francisco Gentil informou o Almirante Ivens Ferraz que “em relação à Embaixada Americana e à Comissão da Penicilina, a minha situação é a mesma e eu não vejo razão para aí continuar. Por isso reafirmando a minha consideração pessoal por V.Ex.^a e pela Cruz Vermelha, continuo livre dos encargos da penicilina”⁵. No dia seguinte, 19 de Abril, o presidente da instituição humanitária escreve novamente a Francisco Gentil tentando demovê-lo do seu intento⁶. Referiu que “continuo muito penalizado pela sua insistência em se libertar dos encargos de Presidente da Junta Consultiva de distintos médicos que superiormente orienta um importante e humanitário serviço desta Instituição. Fiz com a maior amizade e respeito todas as diligências para dar uma merecida satisfação a V.Ex.^a, mas custa-me ver que, até aqui, foi malogrado o meu intento”⁷. Em relação à substituição do secretário da Junta Consultiva, Ivens Ferraz afirmou esperar “que mais uma explicação consiga demover”⁸ o clínico do seu desígnio, esclareceu que “no dia 15 de Março mandei, por ser urgente, um ofício ao Snr. Dr. Ernesto Roma perguntando se a Junta dava o seu acordo à substituição do Dr. Xavier pelo Dr. Formosinho no cargo de Secretário dessa mesma Junta. Foi-me respondido afirmativamente, no dia seguinte”⁹. Ivens Ferraz tinha esperança que esta elucidação fizesse desaparecer “mais uma causa aparente de justificação da resolução de V.Ex.^a. de deixar a

¹ Ibid.

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Embaixada dos Estados Unidos da América em Lisboa em 17 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de Francisco Gentil em 18 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Francisco Gentil em 19 de Abril de 1945”, *op.cit.*

⁷ Ibid.

⁸ Ibid.

⁹ Ibid.

Presidência da Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal”¹. De acordo com a resposta do clínico, enviada no próprio dia, o almirante não conseguiu o seu objetivo, Francisco Gentil continuou ressentido relativamente aos acontecimentos e intransigente na sua decisão de abandonar o seu cargo, afirmando que “sendo preciso anuncio nos jornais que não estou para continuar a servir a Legação da América e porquê”². Em conformidade com o exposto somos levados a supor que Francisco Gentil abandonou a Presidência da Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal nesta data. Nos documentos que consultamos referentes à citada junta não encontramos menção à substituição do Prof. Doutor Francisco Gentil como presidente da mesma. Encontrámos uma carta datada de 28 de Junho, remetida pelo Almirante Ivens Ferraz, onde o presidente da instituição humanitária informou o seu “muito estimado amigo”³ Francisco Gentil que esteve reunido com o Embaixador dos Estados Unidos da América, Herman Benjamin Baruch⁴ e que este “sentia muito saber o que se passara”⁵ e que como médico “consideraria como uma grande honra se V.Ex.^a se dignasse um dia passar pela Embaixada, para conversarem como colegas”⁶. Relativamente ao IPO sabemos que a penicilina continuou na sua guarda até terminar o controlo exercido pela CVP na sua distribuição, na carta de agradecimento enviada a 5 de Dezembro de 1945 pela CVP é reconhecido o “alto favor prestado não só à C.V.P. como também, e muito especialmente, aos doentes que tiveram de recorrer ao famoso produto”⁷, nesta carta de agradecimento também é feita referência ao apoio prestado pelo Dr. Lima Basto na distribuição da penicilina. Do exposto concluímos que o Prof. Doutor Francisco Gentil não deu seguimento ao seu pedido para serem retiradas as ampolas de penicilina do seu local de armazenamento nos frigoríficos do IPO.

Através do Decreto-lei nº 30 270 de 12 de Janeiro de 1940⁸ o Ministério do Comércio e Indústria decretou a constituição de um organismo de coordenação económica, a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF), para tutelar as atividades

¹ Ibid.

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de Francisco Gentil de 19 de Abril de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Francisco Gentil em 28 de Junho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Herman Benjamin Baruch foi nomeado para Embaixador dos Estados Unidos da América em Portugal em 9 Fevereiro de 1945, substituindo o anterior embaixador Raymond Henry Norweb.

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a Francisco Gentil em 28 de Junho de 1945”, *op. cit.*

⁶ Ibid.

⁷ Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Instituto Português de Oncologia em 5 de Dezembro de 1945 - Número de ordem 5511,” in *Livro de correspondência expedida, Volume X*, (Lisboa, 1945).

⁸ Decreto-lei nº 30 270 de 12 de Janeiro do Ministério do Comércio e Indústria, Diário do Governo, 1ª Série, nº 10 de 12 de Janeiro de 1940.

inerentes ao comércio de produtos medicinais e especialidades farmacêuticas, de adubos, corretivos e outros produtos utilizados na agricultura e de drogas e produtos não específicos.

Na época em que foi constituída a CRPQF o comércio de medicamentos encontrava-se com significativa dependência do mercado estrangeiro, a importação e o armazenamento destes produtos estavam na maioria dos casos congregadas na mesma empresa. A CRPQF foi criada com o objetivo de centralizar num organismo as atividades de coordenação, fiscalização e orientação de todas as áreas relacionadas com os produtos químicos e farmacêuticos com vista ao abastecimento regular do país, desenvolvimento da indústria nacional e normalização dos preços dos produtos, com foco especial na vertente económica. A recolha de dados estatísticos para apreender os problemas associados ao setor, a elaboração de diretivas regulamentares e a adoção de medidas com vista à resolução dos problemas existentes também constituíram funções da CRPQF.

A CRPQF era constituída por um presidente, um vice-presidente e sete vogais. A nomeação do presidente e vice-presidente era da responsabilidade do Ministério do Comércio e Indústria, não devendo os nomeados ter quaisquer ligações com as atividades comerciais e industriais abrangidas pela CRPQF. Os vogais deveriam ser representantes dos importadores e armazenistas de produtos químicos e farmacêuticos, dos industriais de especialidades farmacêuticas, dos industriais do adubo e restantes ramos da química indústria, da Direção Geral de Saúde, da Direção Geral da Indústria e do Ministério da Agricultura. Conforme referimos a comissão reguladora estava organizada em três secções: produtos medicinais e especialidades farmacêuticas; adubos, corretivos e produtos químicos utilizados na agricultura e drogas e outros produtos químicos não abrangidos pelas restantes secções, o presidente e vice-presidente da CRPQF tutelavam de igual modo os três sectores, estando os vogais distribuídos por cada uma das secções de acordo com as especificações destes e do organismo que representavam, os vogais representantes da Direção Geral da Indústria e dos importadores e armazenistas desempenhava funções nas três secções.

Todos os importadores e armazenistas de drogas, adubos e outros produtos químicos e farmacêuticos e todas as empresas singulares ou coletivas que exercessem em qualquer ramo das indústrias de produtos químicos e farmacêuticos que pretendessem exercer a sua atividade económica foram compelidos a inscreverem-se na CRPQF. Esta imposição legal possibilitou um conhecimento aprofundado do sector, permitiu averiguar se as empresas e indústrias eram detentoras dos requisitos obrigatórios para o exercício da sua atividade e também garantiu que

estas ficassem sujeitas às determinações deliberadas pela CRPQF referentes à coordenação, disciplina e aperfeiçoamento económico da sua atividade assim como os regulamentos e instruções por ela impostas.

A partir de 1945, com o aumento da produção mundial, passou a existir penicilina em quantidade suficiente para abastecer o circuito comercial de distribuição do medicamento¹ tornando-se desnecessária a intervenção das comissões controladoras no processo². A 6 de Junho de 1945 a CVA informou a sua congénere portuguesa sobre esta situação e indagou se pretendiam receber os contingentes de penicilina de Maio e Junho que se encontravam pendentes. A 14 de Junho a instituição portuguesa indagou à CRPQF sobre esta questão³, tendo-lhe sido comunicado em 22 de Junho que era conveniente continuar a importação do medicamento através da CVA até estar assegurado o aprovisionamento adequado de penicilina em Portugal⁴. Dando seguimento a esta diretiva a instituição humanitária portuguesa informou a CVA que pretendia receber os contingentes em falta, no entanto, em 23 de Junho, esta organização comunicou-lhe que o contingente referente ao mês de Junho havia sido suspenso por ordem do Foreign Economical Administration⁵. A 27 de Junho a CVP informou a CRPQF deste facto⁶. O último contingente de penicilina enviado pela CVA chegou a Lisboa a 23 de Julho de 1945, sendo constituído por 1500 ampolas do medicamento⁷. Por indicação da entidade reguladora dos medicamentos este último contingente foi posto “à venda ao público... ao preço do mercado”⁸, tendo sido concedido um desconto de 20% “para doentes que não estejam em condições de a pagar pelo preço normal do mercado”⁹. Quando a penicilina começou a ser importada para Portugal em Setembro de 1944 cada ampola do medicamento custava 230\$00,

¹ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op.cit.*: 61.

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Telegrama enviado pela Cruz Vermelha Americana em 6 de Junho de 1945,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume I, 1944 - 1945* (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos em 14 de Junho de 1945 - Número de ordem 2595,” in *Livro de correspondência expedida, Volume V*, (Lisboa, 1945).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos de 22 de Junho de 1945 - Número de ordem de entrada 9614,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Cruz Vermelha Americana em Washington de 23 de Junho de 1945 - Número de ordem de entrada 9666,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos em 27 de Junho de 1945,” in *Livro de correspondência expedida, Volume V*, (Lisboa, 1945).

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos em 23 de Julho de 1945 - Número de ordem 4033,” *op.cit.*

⁸ Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos em 7 de Agosto de 1945 - Número de ordem 4272,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VII*, (Lisboa, 1945).

⁹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Santa Casa da Misericórdia de Lamego em 30 de Agosto de 1945 - Número de ordem 4554,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VIII*, (Lisboa, 1945).

em Agosto de 1945, com o aumento da produção mundial e conseqüente diminuição dos encargos de produção, o preço baixou 185% para 80\$00, tornando o “primeiro antibiótico”¹ mais acessível à população.

A Junta Consultiva da Cruz Vermelha para a Distribuição de Penicilina em Portugal funcionou entre 26 de Julho de 1944 e 12 de Junho de 1945², durante este período distribuiu 10 700 ampolas de penicilina de 100 000 unidades para o tratamento de 2500 casos clínicos, 30 a 50% destas foram cedidas gratuitamente aos pobres, as ampolas que não foram cedidas gratuitamente foram vendidas por 200\$00³. Apesar da Junta Consultiva ter terminado as suas funções em Junho de 1945 a CVP continuou a distribuir o medicamento até esgotar o seu *stock*, encontrámos pedidos de fornecimento de penicilina à instituição em Outubro de 1945⁴, altura em que o medicamento já se encontrava disponível no circuito comercial⁵.

1.4. As primeiras aplicações clínicas. Resultados e testemunhos

As informações contidas neste capítulo resultaram de uma investigação realizada no Arquivo da CVP, em Lisboa, e no Arquivo da Universidade de Coimbra. De forma a sistematizar os dados recolhidos iremos considerar três períodos para as primeiras aplicações clínicas. Deste modo iremos abordar as primeiras aplicações clínicas que resultaram da chegada de penicilina do Brasil, as que advieram da importação da penicilina dos EUA e as que ocorreram nos Hospitais da Universidade de Coimbra.

1.4.1. Cruz Vermelha Portuguesa

De acordo com documentos analisados no arquivo da CVP foram recebidas no dia 24 de Maio de 1944, por esta instituição, 12 ampolas de penicilina oferecidas pelo Brasil. Destas

¹ Pereira e Pita, “Alexander Fleming (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)”, *op.cit.*

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Junta Consultiva para a Distribuição da Penicilina em Portugal em 12 de Junho 1945,” in *Livro de correspondência expedida*, (Lisboa, 1945).

³ Marquês De São Payo, “Elementos estatísticos da acção da Cruz Vermelha Portuguesa durante a guerra de 1939-1945,” *Boletim Oficial Cruz Vermelha Portuguesa* II.41 (1946): 76–87.

⁴ Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Delegado de Saúde da Anadia de 10 de Outubro de 1945 - Número de ordem de entrada 11139,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

⁵ “Regulamento da venda da Penicilina,” *Eco Farmacêutico* 7.58 (1945): 8.

onze foram entregues ao Dr. Armando Luzes¹, não conseguimos apurar se a ampola em falta foi entregue ao Dr. França e Sousa para a doente Maria do Carmo Catalão ou se esta terá sido danificada no transporte. Esta última hipótese não nos parece muito viável tendo em consideração todos os cuidados envolvidos com o transporte e distribuição da penicilina, restamos suspeitar que Maria do Carmo Catalão tivesse falecido antes de terminar o tratamento à semelhança do que aconteceu com Maria do Carmo Domingues Melo Trigueiros. Também existe a possibilidade de haver um erro de digitação no documento que refere que foram entregues onze e não doze ampolas de penicilina ao Dr. Armando Luzes. A Ata da sessão ordinária da Comissão Central de 12 de Junho de 1944² confirma a chegada a 24 de Maio de 1944 de 12 ampolas de penicilina vindas do Brasil, por intermédio da Cruz Vermelha Brasileira, e a sua entrega ao Dr. Armando Luzes para o tratamento do primeiro doente para quem foi pedido o medicamento.

A chegada da penicilina a Portugal envolveu o preenchimento e a assinatura de uma série de documentos, o que vem confirmar o rigor e o controlo existente em torno deste medicamento. Foram elaborados pela CVP três autos de entrega, um destinado a confirmar a chegada da penicilina a Cabo Ruivo, emitido em quadruplicado (o original para a Embaixada do Brasil, o duplicado para a Cruz Vermelha Brasileira no Rio de Janeiro, o triplicado para a CVP e o quadruplicado para a *Pan American Airways*), outro, em triplicado, confirmando a entrega da penicilina à CVP (original para a Embaixada do Brasil, duplicado para a CVP e o triplicado para a Cruz Vermelha Brasileira no Rio de Janeiro) e o terceiro auto de entrega elaborado destinava-se a comprovar a receção da penicilina pelo clínico Armando Luzes (original para a CVP, duplicado para o Dr. Armando Luzes e o triplicado para a Cruz Vermelha Brasileira no Rio de Janeiro)³. Todos estes documentos deveriam ser assinados pelos respetivos intervenientes mediante a presença de três testemunhas⁴.

A confirmação do sucesso do primeiro tratamento com penicilina em Portugal surgiu a 18 de Junho de 1944 quando o Dr. Armando Luzes escreveu ao Secretário-geral da CVP informando-o sobre os “belos resultados obtidos com a penicilina no meu doente António

¹Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 16 de Junho 1944, número de ordem 2984,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 12 de Junho de 1944”, *op.cit.*

³Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Cruz Vermelha Brasileira em 29 de Maio 1944 - Número de ordem 2665,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

⁴Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Dr. Armando Luzes em 29 de Maio 1944,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VI*, (Lisboa, 1944).

Mousinho Almadanim que já se encontra na sua casa de Montemor-o-Novo em convalescença”¹. Não encontramos qualquer registo de como foi administrado o medicamento, da posologia utilizada ou do tempo de tratamento. Tanto quanto sabemos o Dr. Armando Luzes não tinha qualquer experiência na reconstituição da penicilina nem na sua administração mas utilizou toda a informação de que dispunha para aplicá-la da melhor forma e curar o seu doente. A 24 de Junho de 1944 a CVP acusou a receção da carta do Dr. Armando Luzes² e informou a Cruz Vermelha Brasileira³ do êxito obtido por este médico no tratamento do seu doente com as doses de penicilina oferecidas pelo Brasil. António Augusto de Mello Mousinho Almadanim também demonstrou a sua gratidão à CVP pela obtenção de penicilina para o seu tratamento, em 12 de Junho de 1944 enviou à instituição os seus agradecimentos e um donativo de 2 000\$00 (dois mil escudos)⁴.

Antes do final do Verão de 1944 a CVP pediu novamente auxílio à Cruz Vermelha Brasileira na obtenção de penicilina, o medicamento destinava-se ao Sr. Joaquim Abreu, doente do Dr. João Manuel Bastos. Este doente encontrava-se internado no Hospital do Desterro, sendo o seu médico o diretor do serviço de urologia. João Manuel Bastos viria mais tarde a pedir a colaboração da Embaixada dos EUA na obtenção de penicilina para a realização de trabalhos originais juntamente com o Eduardo Botelho de Gusmão, estes trabalhos inovadores viriam a ser apresentados no 1º Congresso Português de Urologia⁵. O Brasil colaborou novamente com Portugal na obtenção de penicilina e a 14 de Julho de 1944 foram entregues cinco ampolas do medicamento a um familiar do doente Joaquim Abreu. A CVP pediu ao clínico que acusasse a receção do medicamento e a informasse sobre os resultados obtidos com o tratamento⁶. Numa época em que muito pouco era conhecido sobre o modo de administração, dosagem e posologia mais adequados do medicamento este pedido sobre o resultado do tratamento por parte da CVP é de extrema importância, pois permitiu a recolha de informação clínica para auxiliar outros clínicos.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Dr. Armando Luzes de 18 de Junho de 1944 - Número de ordem de entrada 2532,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Dr. Armando Luzes em 24 de Junho de 1944 - Número de ordem 3168,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VII*, (Lisboa, 1944).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Delegado da Cruz Vermelha Brasileira em 24 de Junho de 1944 - Número de ordem 3153,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944): 1.

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de António A. De Mello Mousinho Almadanim em 12 de Junho de 1944 - Número de ordem de entrada 2615,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ Bastos, João Manuel e Eduardo Botelho de Gusmão, “Penicilina e gonorreia.” *Imprensa Médica* XI.15 (1945): 235–237.

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a João Manuel Bastos em 20 de Julho 1944 número de ordem 3685,” in *Livro de correspondência expedida, Volume VIII*, (Lisboa, 1944).

Paralelamente a estas importações de penicilina do Brasil destinadas ao uso clínico existe o registo de uma outra importação do medicamento vinda de Inglaterra para o Dr. Augusto Lamas em colaboração com o Prof. Doutor João Maia de Loureiro realizar ensaios sobre um método original de administração da penicilina por via intra-arterial¹; na sequência deste trabalho o autor viria a publicar os seus resultados em Março de 1945 na revista *Amatus Lusitanus*². Estes estudos incidiram sobre dois casos de osteomielite dos membros inferiores e dois casos de fleimão dos membros superiores, o método apresentado foi inovador e permitiu a aplicação do medicamento diretamente no local da infeção levando a uma “economia de tempo e de medicamento”³. Este método de administração já tinha sido empregue com sucesso por Guilherme Lopes⁴, de Braga, e fora considerado como um método com bastante potencial terapêutico⁵.

A penicilina oferecida pelo Brasil embora constituísse um sucesso não foi em quantidade suficiente para satisfazer os vários pedidos do medicamento que surgiam diariamente na CVP. Com o intuito de modificar esta situação a CVP interveio junto do governo americano por intermédio da delegação da Cruz Vermelha Americana (CVA) em Lisboa. A finalidade era a obtenção de um fornecimento periódico e regular de penicilina para uso civil⁶. As negociações com o governo dos EUA foram bem-sucedidas e a 9 de Setembro de 1944 foi concedida a autorização de importação pela Direção Geral de Saúde Pública das primeiras 700 ampolas de penicilina vindas daquele país⁷. Deste primeiro contingente de penicilina vindo dos Estados Unidos da América foram cedidas a 13 de Setembro de 1944 duas ampolas de 100 000 unidades de penicilina ao Dr. Ernesto Castro e Silva⁸. As ampolas foram entregues ao clínico pela Mademoiselle Hubert e destinavam-se a ser aplicadas na doente Mademoiselle Claire Hendriche. A 20 de Setembro de 1944 Ernesto Castro e Silva informou a CVP sobre o tratamento⁹, indicando que este se iniciou a 16 de Setembro de 1944 e informando sobre a dose aplicada, “50 000 unidades diárias”, não esclareceu sobre o modo de administração mas pela

¹ “Veio de Inglaterra a primeira dose de penicilina chegada a Portugal,” *Diario de Lisboa* (Lisboa, 15 Julho. 1944).

² Augusto Lamas, “Penicilina intra-arterial,” *Amatus Lusitanus* VI.3 (1945).

³ Augusto Lamas, “Penicilina intra-arterial,” *Portugal Médico* 29.8-9 (1945): 345–346.

⁴ Guilherme Lopes, “A penicilina por via carotidiana,” *A Medicina Contemporânea* LXII.19/20 (1944): 224–225.

⁵ José Garrett, “Utilização clínica da penicilina,” *Portugal Médico* 29.7 (1945): 304–311.

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 24 de Julho de 1944”, *op.cit.*

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Ministério do Interior - Direção Geral de Saúde Pública em 9 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3788,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁸ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Dr. Ernesto Castro e Silva de 13 de Setembro de 1944”, *op.cit.*

⁹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta do Dr. Ernesto Castro e Silva em 20 de Setembro de 1944”, *op.cit.*

utilização do termo “aplica-la” por parte do clínico depreendemos que foi empregue a via parentérica¹.

1.4.2. Hospitais da Universidade de Coimbra

A investigação conduzida no Arquivo da Universidade de Coimbra permitiu-nos recolher informações sobre a introdução da penicilina nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) e sobre os primeiros tratamentos efetuados com o medicamento nestes hospitais. No Arquivo da Universidade de Coimbra consultamos papeletas de doentes internados nos Hospitais da Universidade desde Setembro de 1944 a Agosto de 1946, foi escolhida esta cronologia por compreender o período de aproximadamente doze meses (entre Setembro de 1944 e Junho de 1945) em que a distribuição da penicilina se encontrava sobre o controlo da Cruz Vermelha Portuguesa e um período idêntico em que a importação do medicamento era efetuada através da indústria farmacêutica nacional. Nesta investigação propusemo-nos conhecer a receção da penicilina num hospital central, saber a frequência com que era prescrita, as patologias mais comuns em que era empregue, as doses administradas, a posologia e o tempo de tratamento assim como os clínicos responsáveis pela sua prescrição.

As papeletas dos doentes internados nos Hospitais da Universidade de Coimbra encontram-se no Fundo Universitário, 3^a Secção, 4^o Piso do Arquivo da Universidade de Coimbra, estando arquivadas em caixas organizadas por data de alta dos doentes. Dentro de cada caixa as papeletas dos doentes do sexo masculino encontram-se separadas das papeletas dos doentes do sexo feminino e em cada género as papeletas referentes a crianças encontram-se separadas das dos adultos. Para as doentes do sexo feminino existem dois tipos de papeletas, aquelas que se destinam aos internamentos gerais (iguais às dos homens) e aquelas que julgamos ser referentes a internamentos na maternidade.

A nossa investigação iniciou-se na caixa número 254 (Setembro de 1944) e terminou na caixa número 277 (Agosto de 1946), tendo sido consultadas 20 896 (vinte mil oitocentas e noventa e seis) papeletas. Visto pretendermos apurar informações sobre a utilização de penicilina nos Hospitais da Universidade as papeletas consultadas foram subdivididas em duas categorias, a primeira onde se encontram os doentes tratados com penicilina ou com sulfamidas e uma segunda onde incluímos todos os outros. Nas papeletas dos doentes sem tratamento com

¹ Ibid.

penicilina ou sulfamidas recolhemos informações respeitantes ao género, data de admissão, data de alta e resultado do internamento. Nos doentes em que aqueles fármacos foram administrados recolhemos além destas informações dados sobre a localidade de residência, idade, profissão, diagnóstico da doença, dose e posologia administrada, tratamento cirúrgico efetuado, clínico prescritor e o resultado do internamento. Das 20 896 papeletas consultadas 18 227 eram referentes a doentes a quem não fora administrada penicilina e/ou sulfamidas, 2669 eram de doentes tratados com estes medicamentos e destes 670 referiam-se a doentes aos quais foi prescrita penicilina.

Fizemos também um cruzamento dos dados recolhidos no Arquivo da CVP com os dados das papeletas existentes no Arquivo da Universidade de Coimbra. Apurámos que nos Hospitais da Universidade de Coimbra foi administrada penicilina a 40 doentes até Julho de 1945 e que a CVP enviou para estes hospitais penicilina para o tratamento de 43 doentes, 41 destes envios mencionam o doente para o qual o medicamento foi enviado e os restantes 2 referem somente que a penicilina foi enviada para os Hospitais da Universidade de Coimbra ou para o seu Diretor, o Dr. João Porto. Supomos que a penicilina referente a um destes registos foi destinada a um doente internado na Clínica Psiquiátrica da Faculdade de Medicina de Coimbra. O doente foi tratado pelo Dr. Rui Clímaco em Dezembro de 1944 e o resultado das suas observações foi publicado, em 1946, na revista *A Medicina Contemporânea* no artigo “Revisão clínica das psicoses infecciosas e pós infecciosas”¹. Dos 40 doentes tratados com penicilina nos Hospitais da Universidade de Coimbra, até Julho de 1945, 29 têm correspondência exata na Cruz Vermelha Portuguesa.

As papeletas dos Hospitais da Universidade de Coimbra são boletins com formato A3 dobrados em três partes e com informação em ambos os lados. Contêm uma seção administrativa, “A – Parte Administrativa” e uma seção clínica, “B – Parte Clínica”. Na frente da papeleta encontra-se a “A - Parte Administrativa”, subdividida em três seções, “I – Registo da Entrada”, “II – Registo da Saída” e no verso “III – Registo de objetos trazidos pelo doente”. A “B - Parte Clínica” também engloba três seções, “I – Registo Clínico da Saída”, “II – Registo Clínico da Estada” e “III – Registo Clínico da Admissão”. Entre a seção administrativa e a clínica existe local destinado a registar as transferências de enfermaria e de hospital efetuadas pelo doente. O campo “I – Registo da Entrada” destina-se a recolher os dados do doente (nome, filiação, idade, estado civil, profissão, naturalidade e residência), a registar a data de admissão

¹ Rui Clímaco, “Revisão clínica das psicoses infecciosas e pós infecciosas,” *A Medicina Contemporânea* 64.6 (1946): 215–253.

e o número do livro e do boletim em que foram registados. Também existe um campo para registo de “Observações”, no final desta seção deveria ser preenchida a data, os dados recolhidos deveriam ser rubricados por “O Chefe dos Serviços de Expediente”. O “II – Registo da Saída” refere a data da alta ou do falecimento do doente, devendo ser rubricada por “O Chefe”. No setor “III – Registo de Objetos Trazidos pelo Doente” existe, além do campo destinado a registar aqueles objetos, um outro para recolha de “Informações para o Instituto Nacional de Estatística”, em que são pedidas, entre outras, informações sobre o estado civil do doente, duração do matrimónio e número total de filhos. Na primeira seção da “B - Parte Clínica”, “I – Registo Clínico da Saída”, deveriam ser recolhidos dados referentes ao “Diagnóstico”, mencionando a “Doença principal”, “Doenças coexistentes” e “Doenças intercorrentes”, dados sobre o “Tratamento”, referenciando o “Tratamento médico”, o “Tratamento cirúrgico” e o “Tratamento operatório” e dados sobre o “Resultado”, esta seção deveria ser rubricada por “O Director do Serviço Clínico”. Na seção “II – Registo Clínico de Estada” consta um local para registo da “Enfermaria” e “Nº de Cama” do doente, para o registo do “Diagnóstico provisório ou síndrome principal” e de “Factores importantes da história progressa” assim como o “Diário” de internamento onde deveriam ser registadas as “Prescrições”, as “Dietas” e as “Datas” em que foram instituídas. Ainda nesta seção surge um espaço reservado ao registo de “Notas para a Contabilidade” onde deveriam ser registados os depósitos efetuados pelo doente a as respetivas datas, os “Nºs das requisições feitas à Farmácia”, os “Nºs das requisições feitas à Dispensa”, as “Radiografias e Radioscopias” e “Observações”, esta seção deveria ser rubricada por “O Enfermeiro Chefe”. Na seção “III – Registo Clínico da Admissão” o clínico deveria mencionar a seção e a enfermaria para onde doente seria admitido, se a admissão era “Urgente”, se estava aconselhado o “Banho Geral”, a “Data de admissão”, qual o “Tratamento Clínico” prescrito e no campo “Observações” habitualmente era efetuado o registo do diagnóstico efetuado. No final da página deveria ser registada a data e as informações cedidas rubricadas por “O Facultativo”.

Nas papeletas consultadas encontramos diferentes modelos das mesmas, embora sem diferenças significativas os distintos modelos apresentam algumas divergências. A papeleta anteriormente descrita é uma papeleta de Modelo 226, impressa pela Gráfica de Coimbra. Outros modelos encontrados foram o Modelo 36 e o Modelo 158 e para as admissões à maternidade o Modelo 136. O Modelo 36 difere em relação ao descrito no responsável por rubricar o “I – Registo de Entrada” (da Parte Administrativa) que neste caso é da responsabilidade de “O Chefe da Secção do Registo dos Doentes” e na seção “II – Registo

clínico de estada” (da Parte Clínica) em que o espaço reservado às “Notas para a Contabilidade” foi substituído por uma página para a continuação do registo de dados do “Diário”. Encontrámos papeletas do Modelo 36 impressas pela Gráfica de Coimbra, pela Tipografia E. Profissional Semide e pela Casa Minerva. As papeletas do Modelo 158 são idênticas à do Modelo 36, diferindo apenas no facto de não constar um local para “Registo de objectos trazidos pelo doente”. Encontrámos papeletas deste modelo impressas na Casa Minerva e na Tipografia E. Profissional Semide.

As papeletas de doentes admitidas na maternidade são as que maiores diferenças apresentam relativamente aos modelos anteriormente descritos. Neste caso as papeletas têm 30,5cm de largura por 25,5cm de altura, encontrando-se dobradas ao meio devendo ser preenchidas de ambos os lados. Nestas papeletas consta um local reservado à recolha de informações referentes “A – Parte Administrativa” e uma seção para o registo de dados clínicos, seção “B – Parte Clínica”. A Parte Administrativa tem uma seção reservada ao “I – Registo de Entrada”, para recolha dos dados descritos para o Modelo 226, estando ausente a seção para registo das “Notas para a contabilidade”. Na seção “B – Parte Clínica”, “I – Registo Clínico de Saída” deveriam ser registados a data de alta ou de morte, a data da autópsia e a respetiva causa de morte e as observações do clínico. Também consta um local para registo da intervenção obstétrica realizada e dos filhos nascidos. Os dados inscritos nesta secção deveriam ser confirmados pelo Diretor do Serviço Clínico. Caso a criança fosse registada no Registo Civil esses dados deveriam ser preenchidos na papeleta pela Enfermeira Chefe. No “Diário” deveriam ser registadas as prescrições, as dietas e a data da sua instituição. As papeletas encontradas para doentes admitidas na maternidade são do Modelo 136 e foram impressas na Tipografia Comercial.

As papeletas constituem uma importante fonte de informação sobre os doentes internados nos Hospitais da Universidade de Coimbra, no entanto, o seu preenchimento nem sempre foi completo o que dificultou a nossa recolha de dados. A constatação deste facto vai ao encontro das declarações proferidas pelo Prof. Doutor Cid dos Santos na Assembleia Nacional onde refere que “entre nós não existe qualquer tradição de arquivos clínicos (...) nada obriga a registar as histórias dos doentes e a sua evolução”¹. Na maioria das papeletas consultadas a “Parte Clínica” não contém informações sobre a posologia e tempo de tratamento

¹ J. Cid dos Santos, “O aviso prévio do Prof. Cid dos Santos,” *O Médico* 5.129 (1954): 112–118.

e o nome do clínico prescritor nem sempre é perceptível. Com base nos elementos disponíveis fizemos um tratamento de dados o mais completo possível.

O primeiro doente, que encontramos, a quem foi administrada penicilina nos Hospitais da Universidade de Coimbra foi uma mulher de 25 anos, solteira, doméstica, residente em Porto de Mós, no distrito de Leiria, admitida em 4 de Novembro de 1944¹. O registo clínico da admissão refere que a doente foi admitida com carácter urgente para a seção de cirurgia, foi observada pelo Dr. Trajano Pinheiro que lhe diagnosticou uma “artrite aguda do joelho esquerdo” tendo-lhe prescrito, para administração na enfermaria, sulfamidas, 1 comprimido de 4 em 4 horas, cataplasmas, 5 centímetros cúbicos de óleo canforado e colargol. Na seção da papeleta “I – Registo Clínico da Saída” surge como doença principal diagnosticada uma “septicémia” e como tratamento prescrito “penicilina”, “transusão de sangue” e “sulfamidas”. Na seção “II – Registo Clínico de Estada” verificamos que foi efetuada uma transfusão de sangue no dia 16 de Novembro de 1944, foram administradas 3 ampolas de cibazol, 3 ampolas de coramina e 20 comprimidos de cibazol, não está registada a data nem o modo de administração. Relativamente à penicilina não consta qualquer informação. A doente viria a falecer no dia 29 de Novembro de 1944 após 25 dias de internamento.

Os dados que iremos apresentar foram recolhidos a partir de informações contidas nas papeletas de 20896 doentes admitidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre o início de Setembro de 1944 e o final de Agosto de 1946, dos quais foi administrada penicilina a 670.

Tabela 1 Distribuição dos doentes em função do género

| Sexo | Nº Total Doentes Admitidos | % | Nº Doentes Tratados com Penicilina | % |
|--------------|----------------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| Mulheres | 10707 | 51% | 288 | 43% |
| Homens | 10189 | 49% | 382 | 57% |
| Total | 20896 | 100% | 670 | 100 % |

A Tabela 1 representa a distribuição dos doentes de acordo com o género, constamos que do total de 20 896 doentes admitidos, 51% eram mulheres e 49% homens, relativamente

¹ Arquivo da Universidade de Coimbra, “Papeleta dos Hospitais da Universidade de Coimbra número 4537”, in: Caixa 256, Fundo Universitário, 3ª Secção, 4º Piso (Coimbra).

aos doentes aos quais foi administrada penicilina verificamos que este medicamento foi mais prescrito em homens, 57%, que em mulheres, 43%.

A Tabela 2 é referente à distribuição dos doentes em função da data em que lhes foi dada alta. Podemos observar que a variação do número de altas mensais deste Setembro de 1944 a Agosto de 1946 não é significativa, no entanto, quando analisamos a coluna referente aos doentes aos quais foi administrada penicilina verificamos que até Julho de 1945 a prescrição do medicamento era muito baixa, fatos congruentes com as dificuldades existentes na obtenção de penicilina e no seu elevado custo, a partir de Agosto de 1945 a administração do medicamento aumenta progressivamente até assumir metade e em alguns meses mais do valor das prescrições da medicação empregue para o tratamento de patologias infecciosas, este fato também é concordante com a existência de maiores quantidades de penicilina disponíveis e com a diminuição do seu custo. Através dos dados expostos na tabela constatamos que os Hospitais da Universidade de Coimbra, apesar das dificuldades existentes na obtenção e distribuição da penicilina, começaram a empregar-la nos seus serviços a partir de Novembro de 1944. Quando o medicamento deixou de estar sobre o controlo da Cruz Vermelha Portuguesa e passou a estar disponível nos canais habituais de distribuição de medicamentos¹, importação através da indústria farmacêutica e venda em farmácias, houve um incremento significativo da sua prescrição.

¹ “Regulamento da venda da Penicilina”, *op.cit.*

II. Os antibióticos em Portugal: anos 40 a 60 do século XX

Tabela 2 Distribuição dos doentes de acordo com a data de alta (nº total de doentes, nº de doentes tratados com penicilina e/ou sulfamidas e nº de doentes tratados com penicilina)

| Mês | Ano | Total Doentes | Sul/Pen | Penicilina | % Total Altas | % Tratamentos Sul/Pen |
|---|------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Setembro | 1944 | 790 | 63 | 0 | 0,0% | 0,0% |
| Outubro | 1944 | 911 | 68 | 0 | 0,0% | 0,0% |
| Novembro | 1944 | 854 | 66 | 1 | 0,12% | 1,52% |
| Dezembro | 1944 | 804 | 102 | 1 | 0,12% | 0,98% |
| Janeiro | 1945 | 799 | 124 | 7 | 0,88% | 5,65% |
| Fevereiro | 1945 | 787 | 141 | 2 | 0,25% | 1,42% |
| Março | 1945 | 883 | 112 | 2 | 0,23% | 1,79% |
| Abril | 1945 | 780 | 137 | 0 | 0,0% | 0,00% |
| Maio | 1945 | 917 | 178 | 4 | 0,44% | 2,25% |
| Junho | 1945 | 868 | 135 | 11 | 1,27% | 8,15% |
| Julho | 1945 | 941 | 148 | 12 | 1,28% | 8,11% |
| Agosto | 1945 | 866 | 109 | 19 | 2,19% | 17,43% |
| Setembro | 1945 | 822 | 93 | 19 | 2,31% | 20,43% |
| Outubro | 1945 | 1005 | 122 | 48 | 4,78% | 39,34% |
| Novembro | 1945 | 911 | 132 | 55 | 6,04% | 41,67% |
| Dezembro | 1945 | 904 | 117 | 51 | 5,64% | 43,59% |
| Janeiro | 1946 | 785 | 95 | 37 | 4,71% | 38,95% |
| Fevereiro | 1946 | 829 | 117 | 51 | 6,15% | 43,59% |
| Março | 1946 | 889 | 113 | 69 | 7,76% | 61,06% |
| Abril | 1946 | 912 | 110 | 49 | 5,37% | 44,55% |
| Maio | 1946 | 842 | 83 | 54 | 6,41% | 65,06% |
| Junho | 1946 | 952 | 105 | 51 | 5,36% | 48,57% |
| Julho | 1946 | 938 | 103 | 58 | 6,18% | 56,31% |
| Agosto | 1946 | 907 | 96 | 69 | 7,61% | 71,88% |
| Total | | 20896 | 2669 | 670 | | |
| % Em relação ao total de altas | | | 12,77% | 3,21% | | |
| % Em relação aos tratamentos com sul/pen | | | | 25,10% | | |

Por observação da Tabela 3 verificamos que a penicilina foi prescrita por clínicos de diversas especialidades médicas. Na especialidade de ginecologia e obstetrícia surgem Ibérico Nogueira, Luís Raposo e Bissaya Barreto, em oftalmologia Cunha Vaz, urologia Morais Zamith, cirurgia Nunes da Costa. Como já havíamos referido o preenchimento das papeletas nem sempre era completo o que impossibilitou a recolha de mais informação sobre os clínicos que prescreveram penicilina durante o período que nos propusemos estudar. Por análise da tabela podemos observar que surgem, como prescritores de penicilina, alguns nomes sonantes da medicina portuguesa como Bissaya Barreto, Morais Zamith e João Porto, três nomes recorrentes na nossa investigação no Arquivo dos Hospitais da Universidade. Fernando Baeta Bissaya Barreto Rosa (1886-1974), mais conhecido por Bissaya Barreto, formou-se em medicina na Universidade de Coimbra em 1911, ano em que ingressou no corpo docente. Apresentou a sua tese de doutoramento em 1915 com o título *O Sol em cirurgia*. Toda a sua vida se repartiu entre uma significativa atividade política¹, o ensino universitário², o exercício da medicina, nomeadamente da cirurgia, e uma forte atividade de filantropismo³. As suas marcas em obras hospitalares e assistenciais são profundas.

Outro dos nomes relacionados com a receção da penicilina em Portugal é Luís Augusto de Morais Zamith (1897-1983). Médico dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Professor da Faculdade de Medicina onde se doutorou em 1920. Exerceu nos Hospitais e na Faculdade de Medicina diversos cargos, trabalhando sobretudo no campo da cirurgia e das especialidades cirúrgicas. Foi eleito Presidente da Sociedade Portuguesa de Urologia em 1950. Nesta área realizou significativos trabalhos de investigação, bem como no domínio das doenças venéreas.

¹ Na sua actividade política assinale-se que pertenceu ao Partido Republicano e ao Partido Evolucionista ainda na Monarquia. Foi Deputado à Assembleia Constituinte em 1911 pela Figueira da Foz, tendo realizado um importante contributo para a consagração do direito à Assistência Social na Constituição da República Portuguesa de 1911. Membro da Maçonaria, petenceu à Carbonária em Coimbra. Aderiu mais tarde ao Estado Novo tendo mantido relações da maior proximidade com Salazar. Foi Presidente da Câmara Municipal de Coimbra entre 1923 e 1926, membro da Comissão Central da União Nacional, Presidente da Junta Geral do Distrito de Coimbra e posteriormente da Junta Provincial da Beira Litoral da União Nacional. Integrou a comissão nomeada para estudar a reforma do ensino de Farmácia, em 1932. Veja-se sobre estes assuntos: Jorge Pais de Sousa, *Bissaya Barreto: Ordem e Progresso*, Coimbra, Minerva, 1999. Manuel Augusto Rodrigues, *Memoria Professorum Universitatis Conimbricensis (1772-1937)*. Vol. 2. (Coimbra: Arquivo da Universidade, 1992); *Bissaya-Barreto, Um Homem de Causas*. (Coimbra: Edição da Fundação Bissaya-Barreto, 2008). Vejam-se elementos biográficos diversos no seu processo de professor existente no Arquivo da Universidade de Coimbra: Barreto Rosa, Fernando Baeta Bissaia — DIV-S1°D-E6-T1.

² Veja-se sobre a sua presença na Faculdade de Medicina, suas atribulações e marcas polémicas os mesmos estudos atrás referidos.

³ Como médico foi cirurgião prestigiado, presidiu a diversas comissões e a sua actividade enquanto filantropo tem que ver com a dimensão médico-social tendo contribuído decididamente para a construção de várias instituições assistenciais. Ao longo de toda a sua vida teve um papel preponderante na dinamização de obras sociais em Coimbra e na região centro do país. Sobre estas temáticas, além das obras referidas anteriormente, veja-se Carolina Gregório Mendes Álvaro, “Ternura e sensibilidade : os primeiros anos do Ninho dos Pequenitos de Coimbra (1930-1939)”, Coimbra: Tese de Mestrado, Faculdade de Letras, Universidade de Coimbra (2011).

Em colaboração com Ângelo Rodrigues da Fonseca (1872-1942) publicou trabalhos sobre a utilização da anestesia epidural que foram contributo para o emprego deste tipo de anestesia nos Hospitais da Universidade de Coimbra¹.

João Maria Porto (1891-1968), mais conhecido apenas por João Porto, foi outro dos nomes muito próxima e profundamente ligados à receção da penicilina nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Professor da Faculdade de Medicina, doutorado em 1920, tendo sido Director entre 1936-1941, e médico dos Hospitais da Universidade assumindo o cargo de Director entre 1942-1950. Foi Diretor de Clínica Pediátrica, exerceu diversos cargos na Faculdade e nos Hospitais. Com interesses clínicos e científicos variados, sublinhe-se a sua presença no ensino da Terapêutica Médica Clínica e posteriormente de Clínica Médica. Os seus interesses pela tuberculose e pela pediatria são também dignos de registo. Foi um dos introdutores da eletrocardiografia em Portugal. Também é de sublinhar o seu empenhamento em movimentos de dimensão social que relacionavam a medicina com a assistência aos mais desprotegidos e ficou bem clara a sua adesão a movimentos e instituições católicas. Foi deputado à Assembleia Nacional em 1956 e 1961².

¹ Sobre Morais Zamith veja-se, além do seu processo de Professor existente no Arquivo da Universidade de Coimbra (Zamith, Luís Augusto de Morais — DIV-S1°D-E9-T3), Serviço de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, *A Anestesia nos séculos XIX e XX e os Hospitais da Universidade de Coimbra*, ed. Serviço de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 1ª edição. (Coimbra: Impressões e Soluções, 2008): 32-33; Manuel Augusto Rodrigues, *Memoria Professorum Universitatis Conimbricensis (1772-1937)*. Vol. 2. (Coimbra: Arquivo da Universidade, 1992). Veja-se, ainda: “Prof. Luís Zamith no dia do seu 70º aniversário”, *Coimbra Médica*. Série 3. 14.5 (1967): 391–397; “Professor Luís Augusto de Morais Zamith”, *O Médico*. Nova série 44.829 (1967): 190–192.

² Dados biográficos de João Porto podem ser vistos em Manuel Augusto Rodrigues, *Memoria Professorum Universitatis Conimbricensis (1772-1937)*. Vol. 2. Coimbra: Arquivo da Universidade (1992). Veja-se o seu processo de Professor no Arquivo da Universidade de Coimbra: DIV-S1°D-E7-T5. Veja-se, também: Bibliografia do Professor Doutor João Porto. *Coimbra Médica*. 14:7, 3ª série (1967): 645–650. M. Ramos Lopes, — Galeria dos presidentes: João Porto, primeiro Presidente da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 18:3 (1999): 327–328. Prof. Doutor João Porto. In *Memoriam*. *Coimbra Médica*. 14:7, 3ª série (1967): 639–643. Professor Doutor João Porto (Homenagem por motivo da sua jubilação). *Coimbra Médica*. Série 3. 8:7 (1961): 689–699.

Tabela 3 Distribuição dos doentes de acordo com o médico prescritor

| Médico | Número de doentes | % |
|----------------------|-------------------|---------|
| Abílio de Andrade | 11 | 1,64% |
| Albertino de Barros | 15 | 2,24% |
| Alexandre da Silva | 7 | 1,04% |
| António Matos Beja | 1 | 0,15% |
| António Taborda | 1 | 0,15% |
| Bissaya Barreto | 29 | 4,33% |
| Borges do Nascimento | 3 | 0,45% |
| Brito Amaral | 5 | 0,75% |
| Cunha Vaz | 6 | 0,90% |
| Dinis Vieira | 5 | 0,75% |
| Fausto Pimentel | 28 | 4,18% |
| Fernando de Oliveira | 2 | 0,30% |
| Francisco Pimentel | 2 | 0,30% |
| Ibérico Nogueira | 5 | 0,75% |
| João Pinheiro | 4 | 0,60% |
| João Porto | 1 | 0,15% |
| Joaquim Gonçalves | 2 | 0,30% |
| José Bacalhau | 2 | 0,30% |
| José Oliveira | 3 | 0,45% |
| Luís Raposo | 19 | 2,84% |
| Manuel Montezuma | 6 | 0,90% |
| Mário Carneiro | 15 | 2,24% |
| Morais Zamith | 7 | 1,04% |
| Mota | 1 | 0,15% |
| Novais e Sousa | 1 | 0,15% |
| Nunes da Costa | 42 | 6,27% |
| Palmiro Baptista | 5 | 0,75% |
| Penha | 4 | 0,60% |
| Ramos Lopes | 3 | 0,45% |
| Rodrigo Santiago | 1 | 0,15% |
| Sena de Oliveira | 1 | 0,15% |
| Trajano Pinheiro | 21 | 3,13% |
| Um aluno | 1 | 0,15% |
| Vieira | 2 | 0,30% |
| Sem médico/ilegível | 409 | 61,04% |
| Total | 670 | 100,00% |

A localidade de residência dos doentes foi outro parâmetro que analisámos, em conformidade com o esperado a grande maioria dos doentes admitidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra tratados com penicilina residia no distrito de Coimbra, também

verificamos que existe uma elevada percentagem de doentes residentes nos distritos de Leiria, Guarda, Viseu e Aveiro, as localidades menos representativas são Beja, Bombarral e Porto.

Tabela 4 Distribuição dos doentes de acordo com a localidade de residência

| Localidade | Nº de doentes | % |
|------------------|---------------|----------------|
| Aveiro | 32 | 4,78% |
| Beja | 1 | 0,15% |
| Bombarral | 1 | 0,15% |
| Bragança | 4 | 0,60% |
| Castelo Branco | 12 | 1,79% |
| Coimbra | 341 | 50,90% |
| Figueira da Foz | 34 | 5,07% |
| Guarda | 44 | 6,57% |
| Leiria | 98 | 14,63% |
| Portalegre | 8 | 1,19% |
| Porto | 1 | 0,15% |
| Santarém | 23 | 3,43% |
| Viana do Castelo | 6 | 0,90% |
| Vila Real | 8 | 1,19% |
| Viseu | 57 | 8,51% |
| Total | 670 | 100,00% |

Relativamente ao resultado do tratamento verificamos que 78,66% dos doentes tratados com penicilina se encontravam curados quando obtiveram alta e que 12,69% faleceram.

Tabela 5 Distribuição dos doentes de acordo com o resultado do tratamento

| Resultado do tratamento | Nº de doentes | % |
|--------------------------------|---------------|----------------|
| Alta a pedido da família | 5 | 0,75% |
| Curado | 527 | 78,66% |
| Faleceu | 85 | 12,69% |
| Mesmo estado | 19 | 2,84% |
| Pediu alta | 8 | 1,19% |
| Piorado | 25 | 3,73% |
| Recusou continuar o tratamento | 1 | 0,15% |
| Total | 670 | 100,00% |

Ao analisarmos as faixas etárias constatamos que a penicilina foi prescrita a doentes de todas as idades, o número de doentes tratados com o medicamento foi relativamente homogéneo em todas as fchas etárias até aos 45 anos de idade. Nas faixas etárias seguintes nota-se um decréscimo progressivo no número de doentes tratados e este fato está em concordância com a esperança média de vida à nascença que em 1940 era de 47,8 anos para os homens e 51,8 anos para as mulheres¹. Como já havíamos constatado por observação da tabela “Distribuição dos doentes em função do género”, 57% da penicilina prescrita nos Hospitais da Universidade de Coimbra foi administrada a homens e 43% a mulheres, através da tabela que apresentamos em seguida depreendemos que as maiores diferenças existentes na prescrição entre géneros são referentes às faixas etárias do 6 aos 10 anos, dos 16 aos 20 anos, dos 41 aos 45 anos e dos 51 aos 55 anos em que a penicilina foi administrada a um maior número de homens que a mulheres, a faixa etária dos 26 aos 30 anos é a única, com relevo, em que esta situação se inverte.

¹ Custódio N. P. da Silva Cónim, *Geografia do envelhecimento da população portuguesa - Aspetos Sociodemográficos 1970-2021*, ed. Departamento de Prospetiva e Planeamento, (Lisboa: SCARPA, 1999): 11.

Tabela 6 Distribuição dos doentes de acordo com a idade

| Idade | Nº de doentes | % Mulheres | % Homens | % Total |
|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 0-5 | 62 | 4,63% | 4,63% | 9,26% |
| 6-10 | 37 | 2,09% | 3,43% | 5,52% |
| 11-15 | 53 | 3,73% | 4,18% | 7,91% |
| 16-20 | 60 | 3,28% | 5,67% | 8,95% |
| 21-25 | 63 | 4,63% | 4,78% | 9,41% |
| 26-30 | 58 | 4,93% | 3,73% | 8,66% |
| 31-35 | 73 | 4,33% | 6,57% | 10,90% |
| 36-40 | 79 | 5,67% | 6,12% | 11,79% |
| 41-45 | 50 | 2,69% | 4,78% | 7,47% |
| 46-50 | 33 | 2,09% | 2,84% | 4,93% |
| 51-55 | 35 | 1,34% | 3,88% | 5,22% |
| 56-60 | 27 | 1,64% | 2,39% | 4,03% |
| 61-65 | 18 | 0,75% | 1,94% | 2,69% |
| 66-70 | 7 | 0,30% | 0,75% | 1,05% |
| 71-75 | 10 | 0,45% | 1,04% | 1,49% |
| 76-80 | 3 | 0,30% | 0,15% | 0,45% |
| 80-85 | 1 | 0,15% | 0,00% | 0,15% |
| ? | 1 | 0,00% | 0,15% | 0,15% |
| Total | 670 | 42,99% | 57,01% | 100,00% |

Outro parâmetro analisado nos doentes admitidos e tratados com penicilina nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Setembro de 1944 e Agosto de 1946 foi o diagnóstico da doença. Na Tabela 6 consta um resumo das patologias nas quais foi prescrita a penicilina. Nesta tabela fazemos referência às enfermidades com maior representatividade, tendo as restantes sido agrupadas na rubrica denominada “Outros”. As patologias respiratórias, nas quais englobámos pneumonias, broncopneumonias, abscessos pulmonares e pleuresias, surgem como a primeira causa de prescrição de penicilina, seguindo-se a osteomielite e depois o fleimão. Estas patologias são tidas como “Indicações absolutas” para a prescrição de penicilina no relatório elaborado por Chester S. Keefer, presidente do Committee on Chemotherapeutic and Other Agents, Division of Medical Sciences, National Research Council, que foi traduzido e publicado na revista *Notícias Farmacêuticas* com o título “Penicilina: indicações, contra-indicações, modo de administração e posologia da penicilina”¹. As septicémias e as infeções ginecológicas, nas quais incluímos a infeção puerperal, também se encontram entre as principais enfermidades com prescrição de penicilina. A febre tifoide surge como um diagnóstico com alguma representatividade nas papeletas consultadas, no entanto de acordo com o relatório apresentado por Chester Keefer² a utilização de penicilina nesta patologia está contra indicada por ser considerada ineficaz.

¹ “Penicilina: indicações, contra-indicações, modo de administração e posologia da penicilina”, *op.cit.*

² *Ibid.*

Tabela 7 Distribuição dos doentes em função do diagnóstico

| Diagnóstico | Nº de Doentes | % |
|--------------------------|---------------|---------|
| Apendicite | 27 | 4,22% |
| Difteria | 6 | 0,94% |
| Doenças venéreas | 4 | 0,63% |
| Febre tifoide | 10 | 1,56% |
| Feridas | 7 | 1,09% |
| Fleimão | 38 | 5,94% |
| Fraturas | 25 | 3,91% |
| Furúnculo | 4 | 0,63% |
| Gangrena | 5 | 0,78% |
| Ginecologia | 37 | 5,78% |
| Hérnias | 12 | 1,88% |
| Ilegível | 17 | 2,66% |
| Mastoidite | 12 | 1,88% |
| Meningite | 16 | 2,50% |
| Osteomielite | 53 | 8,28% |
| Patologias respiratórias | 106 | 16,56% |
| Peritonite | 10 | 1,56% |
| Pústula maligna | 7 | 1,09% |
| Queimaduras | 5 | 0,78% |
| Quisto | 5 | 0,78% |
| Septicémia | 34 | 5,31% |
| Síndrome febril | 4 | 0,63% |
| Sinusite | 12 | 1,88% |
| Úlcera | 28 | 4,38% |
| Outras | 156 | 24,38% |
| Total | 640 | 100,00% |

A penicilina surge como medicamento utilizado no tratamento de 670 doentes admitidos nos Hospitais da Universidade durante o período em análise, e em 182 destes casos o medicamento foi prescrito em associação com sulfamidas. Estas são mencionadas nas papeletas pelo seu nome genérico “sulfamidas” e sulfatiazol ou encontram-se prescritas pela denominação comercial “cibazol”. Nas formas farmacêuticas utilizadas encontram-se as “empolas”, que supomos destinarem-se à administração parentérica, e os comprimidos, para administração oral. Relativamente às “empolas” não é referida a posologia empregue, somente a dose total administrada que varia de acordo com a patologia diagnosticada, enquanto relativamente aos comprimidos a posologia habitualmente empregue é de um comprimido de duas em duas, três em três ou quatro em quatro horas, as doses totais administradas do medicamento nesta forma farmacêutica variam entre os dois comprimidos e os oitenta comprimidos. Quando analisamos as 1 999 papeletas em que houve administração de sulfamidas não associadas à penicilina verificamos que 28,1% da prescrição é referente a doentes em que foi realizada uma intervenção cirúrgica resultante de um diagnóstico de apendicite, úlcera gástrica, estenose do piloro ou hérnia, 20,3% foi prescrita em patologias ginecológicas e obstétricas, 10,9% da prescrição surge no grupo em que incluímos feridas, abscessos, fleimões e erisipelas e 7,5% nas patologias respiratórias. Verificamos que nos casos em que as sulfamidas foram prescritas associadas a intervenções cirúrgicas a via parentérica, forma farmacêutica “empolas”, foi a preferencial, e nas patologias ginecológicas e obstétricas o medicamento foi maioritariamente prescrito em comprimidos para administração oral. Os clínicos prescritores também foi um dos parâmetros analisados na consulta das papeletas dos doentes tratados com sulfamidas, em 49,2% dos casos não nos foi possível apurar o médico responsável pela instituição da terapêutica, este fato deveu-se ao preenchimento incompleto da papeleta ou à ilegibilidade do nome do clínico. Nas papeletas em que conseguimos identificar o médico verificámos que Bissaya Barreto foi responsável por 16,1% das prescrições de sulfamidas, José Bacalhau por 6,7% e Nunes da Costa por 3,4%, os clínicos Albertino Barros, António Matos Beja, Ibérico Nogueira, Maria Flora Vasconcelos, Novais e Sousa e Palmiro Batista foram responsáveis por 8,4% das prescrições de sulfamidas, todas elas em ginecologia e obstetrícia.

Na análise que efetuámos às papeletas dos doentes admitidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Setembro de 1944 e Agosto de 1946, tratados com penicilina foram examinadas as doses totais administradas, a posologia empregue e o tempo de tratamento. As doses totais administradas, conforme esperado, variaram de acordo com o diagnóstico e com

a gravidade dos sintomas não sendo possível estipular um padrão, embora a partir de Julho de 1945, quando a penicilina começou a ser importada pela indústria farmacêutica e a sua distribuição deixou de estar sobre o controlo da CVP, verificamos que as doses totais administradas foram mais elevadas. Dos 670 doentes tratados com penicilina só encontramos referência à posologia em 4,33%, ou seja 29 doentes, em 26 destes casos clínicos a penicilina foi administrada de 3 em 3 horas, sendo a dose 10 000 unidades em 4 casos, 15 000 unidades em 3 casos, 20 000 unidades em 9 casos e 40 000 unidades num caso, nos restantes 9 casos a dose surge referenciada em centímetros cúbicos, tendo sido administrado 1 centímetro cúbico em dois doentes, 2 centímetros cúbicos em 6 doentes e 3 centímetros cúbicos num doente. Em três pacientes a penicilina foi administrada de 4 em 4 horas, tendo sido a dose prescrita 10 000 unidades num, 15 000 unidades noutra e 20 000 unidades no terceiro. As posologias prescritas estão em concordância com as recomendações existentes para o tratamento das patologias diagnosticadas¹. Das 670 papeletas examinadas só 3 nos esclareceram sobre a via de administração empregue, em duas é feita referência à via intramuscular e numa à utilização de pomada de penicilina. Supomos que nos restantes doentes a penicilina tenha sido administrada por via parentérica, esse pressuposto baseia-se no fato desta via ser a preferencial para o tratamento de patologias graves², por ser feita referência, nas papeletas analisadas, a “frascos” e “ampolas” de penicilina e por este medicamento ser indicado por via parentérica no tratamento das patologias encontradas³.

Outro parâmetro analisado nas papeletas dos doentes admitidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Setembro de 1944 e Agosto de 1945 foi a média dos dias de internamento. Verificámos que nos 20 896 doentes admitidos, durante este período, a média de dias de internamento foi de 31,3 dias, relativamente aos 670 doentes tratados com penicilina esta média subiu 32,6% situando-se em 41,5 dias de internamento, nos 1 999 doentes tratados com sulfamidas a média foi 39,7 dias de internamento e nos 18 227 doentes admitidos nos Hospitais da Universidade durante o período analisado a média de dias de internamento foi de 30,6 dias. Entendemos que estes dados nos permitem deduzir que a administração de penicilina estava reservada para casos muito graves, que mesmo após tratamento necessitavam de períodos de convalescença longos. Ao examinarmos mais pormenorizadamente a distribuição dos doentes, tratados com penicilina, em função dos dias de internamento verificamos que

¹ Pimentel Barata, “Penicilina - Revista geral 2,” *Jornal do Médico* VI.132 (1945): 313–321.

² Raul de Carvalho, “Penicilina: seu estudo entre 1929 e 1943 - 3,” *Jornal dos Farmacêuticos* III.31 a 32 (1944): 95–129.

³ Chester S Keefer, “Formas farmacológicas, doses e indicações da penicilina,” *Jornal do Médico* VII.161 (1946): 394–397.

10,6% dos doentes têm um período de internamento inferior a 5 dias e que neste grupo apenas 33,8% dos doentes se encontravam curados quando obtiveram alta. No extremo oposto temos 10% de doentes internados por um período superior a 100 dias, mas ao contrário do grupo anterior neste grupo 86,6% encontravam-se curados quando obtiveram alta. Embora estes resultados possam parecer estranhos somos da opinião que a taxa de insucesso observada no primeiro grupo é devida à gravidade da doença e ao fato da penicilina ser administrada como último recurso, não conseguindo nestes casos reverter o percurso da doença.

A consulta e a análise das papeletas dos doentes admitidos nos Hospitais de Universidade de Coimbra entre Setembro de 1944 e Agosto de 1945 permitiu-nos recolher informações sobre a introdução da penicilina nestes hospitais. Através dos dados examinados concluímos que a penicilina foi bem aceite e rapidamente incorporada no conjunto de medicamentos habitualmente prescritos nestes hospitais. Apesar das dificuldades inicialmente existentes na obtenção de penicilina os clínicos dos Hospitais da Universidade de Coimbra procuraram adquirir o medicamento para o tratamento dos seus doentes. Em carta enviada à Cruz Vermelha Portuguesa em 12 de Dezembro de 1944¹ foi sugerida “a entrega de um contingente regular, àquele hospital” de forma a “evitar atrasos na remessa de ‘Penicilina’”²; não conseguimos apurar se a Cruz Vermelha atendeu este pedido; no entanto através de carta datada de 19 de Janeiro de 1945³ sabemos que a CVP baixou o custo de cada ampola de penicilina enviada àqueles hospitais de 230\$00 para 130\$00. Os Hospitais da Universidade de Coimbra utilizaram a penicilina de acordo com as recomendações existentes, as patologias em que foi empregue encontravam-se, maioritariamente, entre as de indicação absoluta para a administração do medicamento, sendo a percentagem de curas obtidas elevado. Verificámos que a prescrição do medicamento aumentou com o incremento da produção mundial de penicilina e conseqüente facilidade na sua obtenção.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta dos Hospitais da Universidade de Coimbra de 12 de Dezembro de 1944 - Número de ordem de entrada 5904,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

² Ibid.

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada para os Hospitais da Universidade de Coimbra em 19 de Janeiro de 1945 - Número de ordem 323,” in *Livro de correspondência expedida, Volume I*, (Lisboa, 1945).

1.5. As investigações científicas realizadas em Portugal

A penicilina começou a ser importada com regularidade, dos EUA, a partir de Setembro de 1944¹. Embora a distribuição do medicamento se encontrasse sobre o controlo da Cruz Vermelha Portuguesa (CVP), vários investigadores nacionais procuraram obtê-la para tratar os seus doentes e realizarem estudos sobre a sua utilidade terapêutica.

O primeiro trabalho que encontramos retratado na literatura científica nacional sobre a observação de casos clínicos tratados com penicilina é de Guilherme Lopes da Casa de Saúde de S. Lázaro em Braga e descreve a utilização do medicamento no tratamento de seis casos graves. O resultado das suas observações foi publicado em Outubro de 1944 na revista *A Medicina Contemporânea* com o título “A penicilina por via carotidiana”². Em todos os casos a penicilina foi administrada por via arterial e resultou na cura dos doentes. O último caso descrito constitui, segundo Guilherme Lopes, uma novidade científica visto que foi utilizada pela primeira vez a artéria carótida para a administração da penicilina no tratamento de uma meningite meningocócica. Neste trabalho o autor refere as doses de penicilina administradas mas não a frequência com que foram aplicadas. Tendo em consideração que a penicilina só começou a ser distribuída no nosso país em Setembro de 1944 verificamos que a publicação deste trabalho, em Outubro, releva a preocupação e a celeridade demonstradas pelo autor e pelos responsáveis da revista *A Medicina Contemporânea* em divulgar informações sobre a utilização clínica, em Portugal, da penicilina. Ao consultarmos o Arquivo da CVP verificamos que em 21 de Setembro de 1944 a Casa de S^o Lázaro de Braga solicitou àquela instituição o envio de um questionário-requisição de penicilina³. No dia seguinte a CVP respondeu informando que o pedido deveria ser dirigido à Delegação da CVP naquela cidade⁴.

Outro dos primeiros casos clínicos que encontramos descritos na literatura científica nacional é referente ao tratamento de um furúnculo antracoide do lábio superior com penicilina no Hospital St^o António do Porto. António Braga publicou o resultado do seu trabalho no número 99 de 1944 da revista *Jornal do Médico*. O artigo intitula-se “A Penicilina no furúnculo antracoide do lábio superior”⁵ e encontra-se publicado na rubrica *Prática Clínica - Atualidades*

¹ “Penicilina em Portugal”, *op.cit.*

² Lopes, “A penicilina por via carotidiana”, *op.cit.*

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Casa de Saúde S. Lázaro - Braga de 21 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 3952,” in *Livro de correspondência recebida*, vol. VIII, (Lisboa, 1944).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ofício da Cruz Vermelha Portuguesa número 4551 de 22 de Setembro de 1944,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ António Braga, “A Penicilina no furúnculo antracoide do lábio superior,” *Jornal do Médico* 99 (1944): 90–91.

- *Revisões de conjunto - Notas de terapêutica - Casos da Clínica - Aquisições recentes nas especialidades médicas* da referida revista. No artigo o seu autor descreve um caso de estafilococia curado com penicilina, o doente, um jovem de 17 anos, internado a 11 de Novembro de 1944 na enfermaria Isolamento de Homens do Hospital Geral de Stº António no Porto sofria de um furúnculo antracoide do lábio superior, fora medicado com sulfamidas mas o seu estado continuava a agravar-se, pelo que no dia 14 de Novembro foi requisitada penicilina que foi entregue no dia seguinte¹. Foram utilizadas 400 000 Unidades de penicilina². O autor descreve a dose utilizada (10 000 Unidades) e a frequência do tratamento (3 em 3 horas), no final da quarta aplicação o doente começou a demonstrar melhoras encontrando-se curado no dia 21 de Novembro. Neste trabalho, ao contrário de outros anteriormente referidos³, são veiculadas informações clínicas de extrema importância que contribuem para os escassos conhecimentos existentes na época sobre esquemas de tratamento.

Os artigos acima descritos são da autoria de médicos e são os primeiros que encontramos publicados com informações sobre tratamentos com penicilina efetuados em Portugal o seu conteúdo dá um importante contributo na divulgação de informações sobre a utilização clínica deste medicamento. As publicações que iremos abordar de seguida são trabalhos de revisão em que os seus autores são farmacêuticos.

Refira-se, desde logo Maria Serpa dos Santos (1916-2011). Natural da cidade da Horta nos Açores concluiu em 1941 a licenciatura em farmácia na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e em Novembro de 1947 prestou provas de doutoramento em farmácia, na mesma faculdade, com a dissertação “Os fatores de crescimento das bactérias lácteas (*Lactobacillus*). Contribuição para o seu estudo”. Foi aprovada com 18 valores, tornando-se na primeira mulher doutorada em farmácia em Portugal. Em 1948 assumiu o cargo de primeira-assistente na Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra⁴. Em Dezembro de 1970 foi aprovada por unanimidade nas provas prestadas para o concurso a Agregado pela Faculdade de

¹ O autor não menciona onde a penicilina foi requisitada, sabemos no entanto que nas datas referidas a Cruz Vermelha Portuguesa controlava a importação e distribuição do medicamento. Consultámos o arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa mas não conseguimos encontrar a requisição da penicilina referente a este caso.

² Cada ampola de penicilina continha 100 000 Unidades do medicamento.

³ Veja-se “Novidades médicas – Penicilina”, *Jornal do Médico*, 4,82 (1944): 319. Em que se encontra descrito o trabalho do clínico espanhol Torres Gost e Guilherme Lopes. “A penicilina por via carotidiana”, *A Medicina Contemporânea*, LXII.19/20 (1944): 224–225. Onde está retratado o resultado dos trabalhos efetuados por Guilherme Lopes na Casa de Saúde de Sº Lázaro em Braga.

⁴ Cf. Candido Augusto Dias dos Santos, *História da Universidade do Porto*, 2ª Edição. (Porto: Universidade do Porto Editorial, 2011): 177.

Farmácia da Universidade de Coimbra¹. A professora na Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra publicou em 1944 no *Notícias Farmacêuticas* um importante trabalho de revisão com o título “Penicilina e produtos similares”². Este artigo também foi divulgado, no número 1-12 de 1944 da revista *Boletim Geral de Medicina*³ da colónia portuguesa de Goa. Neste trabalho Maria Serpa dos Santos refere os estudos de Gerhard Domagk como um importante marco no desenvolvimento da quimioterapia. Descreve a penicilina como “o maior entre os maiores dos seus congéneres” (não escreve penicilina com maiúscula). Refere a descoberta da penicilina por Fleming, as tentativas de purificação de Raistrick e finalmente os trabalhos da equipa de Oxford. Menciona depois as propriedades físico-químicas da penicilina e a sua constituição, citando os principais trabalhos desenvolvidos nesta área. Refere que a equipa de Oxford considera que a penicilina tem uma ação bacteriostática embora outros autores sejam da opinião que a sua ação é essencialmente bactericida. Segundo Maria Serpa dos Santos apesar do mecanismo de ação da penicilina ainda não estar esclarecido trabalhos mais recentes apontam para uma ação bacteriostática. Descreve a toxicidade da penicilina *in vitro* e *in vivo* e os trabalhos efetuados em Inglaterra e nos EUA sobre a ação terapêutica do medicamento. Reconhece a dificuldade de determinação das doses ideais. Refere as vias de administração do medicamento, apresentando as vantagens e desvantagens de cada uma delas, na aplicação tópica descreve algumas preparações utilizadas com sucesso, pó de penicilina, pó de penicilina em associação com sulfamidas, soluções em água destilada e pomadas de aplicação tópica e oftalmológica. Caracteriza as doenças infecciosas nas quais está indicado o tratamento com penicilina e as regras estabelecidas por Florey para garantir a eficácia do tratamento. Na sua opinião “a penicilina é um poderoso agente quimioterápico, ao qual está reservado, sem dúvida, um largo futuro”⁴ e aponta a síntese química como meio para solucionar os problemas de produção existentes. Refere os trabalhos de Fleming sobre a utilização da penicilina no isolamento de bactérias em meio laboratorial. Termina mencionando vários estudos sobre outros antibióticos naturais. Este importante trabalho de revisão da professora da Escola de Farmácia de Coimbra demonstra a atualidade dos seus conhecimentos científicos⁵ e a preocupação em transmiti-los de uma forma simplificada mantendo um elevado rigor científico.

¹ João Poiares da Silva, “Recordando Maria Serpa dos Santos,” *Revista da Ordem dos Farmacêuticos* XVII.98 (2011): 71. Sobre Maria Serpa dos Santos veja-se também o seu processo de professora no Arquivo da Universidade de Coimbra (DIV-S1°D-E8-T2).

² Santos, “Penicilina e produtos similares”, *op.cit.*

³ Maria Serpa dos Santos, “Actualidades terapêuticas - Penicilina e produtos similares,” *Boletim Geral de Medicina* 26.1-12 (1944): 38–47.

⁴ Santos, “Penicilina e produtos similares”, *op.cit.*

⁵ Cf. Pita, Pereira e Granja, “A introdução da penicilina em Portugal”, *op.cit.*

Na sequência deste trabalho, Maria Serpa dos Santos, publicou no *Notícias Farmacêuticas* outro artigo de grande interesse sobre a penicilina intitulado “Preparação de penicilina”¹. Neste trabalho Maria Serpa dos Santos descreve detalhadamente os principais métodos de obtenção do medicamento. Começa por descrever o método utilizado pelos investigadores da Universidade de Oxford referindo que depois deste método outros foram descritos que permitem a obtenção de maiores rendimentos. Menciona as dificuldades encontradas pelos investigadores e como as ultrapassaram. A autora refere que os progressos na área da produção de penicilina são constantes mas que a dificuldade na obtenção de literatura científica estrangeira atualizada impede a apresentação das teorias mais recentes. Expõe os EUA como o país com maior produção de penicilina mas alerta que dezasseis fábricas existentes nesse país não são suficientes para satisfazer as necessidades de produção do medicamento “motivo porque se iniciou a construção de novas instalações para a produção em larga escala”². A autora passa depois a caracterizar os processos utilizados para determinar a atividade da penicilina numa preparação. Detalha o método utilizado por Fleming, as modificações introduzidas pela equipa de Oxford neste método e o método de titulação em meio líquido. Após caracterizar o modo como se determina a atividade da penicilina Maria Serpa dos Santos descreve a unidade de referência da penicilina, a unidade Oxford ou unidade Florey, e menciona que está a ser estudada uma unidade internacional com o objetivo de eliminar qualquer discrepância na determinação da atividade do medicamento. Através deste trabalho e do anterior, Maria Serpa dos Santos resume os fatos mais importantes sobre a penicilina, uma das maiores descobertas científicas do século XX³.

Em Agosto de 1944 apesar da penicilina ainda não se encontrar disponível em Portugal, Maria Serpa dos Santos proferiu três lições dedicadas ao medicamento no VI Curso de Férias da Escola de Farmácia de Universidade de Coimbra⁴ que decorreu entre 1 e 15 do referido mês. Através dos Cursos de Férias a Escola de Farmácia de Coimbra “procura imprimir um certo grau de elevação, compatível com as possibilidades e com a tradição da Escola”⁵ transmitindo aos seus alunos matérias de grande atualidade científica, as lições proferidas sobre a penicilina corroboram este fato. No VI Curso de Férias da Escola de Farmácia de Coimbra, Maria Serpa dos Santos apresenta a 6 de Agosto de 1944 a conferência “Penicilina e produtos similares.

¹ Maria Serpa dos Santos, “Preparação de penicilina,” *Notícias Farmacêuticas* XI.3-4 (1944): 146–159.

² *Ibid.*

³ Cf. Pita, Pereira e Granja, “A introdução da penicilina em Portugal”, *op.cit.*

⁴ Dinis, “Vida escolar - Relatório do director da escola de farmácia referente ao ano escolar de 1943-1944”, *op.cit.*

⁵ José Cipriano Rodrigues Dinis, “Actividade escolar - Relatório do director da escola de farmácia da Universidade de Coimbra referente ao ano lectivo de 1944-1945,” *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra* 5 (1945): 308–402.

Origem e propriedades; aplicações”, que o Diretor da Escola, Prof. Doutor José Cipriano Rodrigues Dinis, comenta como “assunto de atualidade, excelentemente tratado, ao qual a autora se tem dedicado com cuidadosa atenção”¹. A 8 de Agosto, Maria Serpa dos Santos profere a lição teórica “A preparação de penicilina” e no âmbito dos *Trabalhos de laboratório* do VI Curso de Férias apresenta a lição “Micoantigénios, género Penicilina; Determinação da atividade destes produtos”. A revista *Notícias Farmacêuticas*² faz referência ao curso de férias da Escola de Farmácia e apresenta um resumo das lições teóricas proferidas por esta investigadora sobre a penicilina.

No VII Curso de Férias da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra³ que decorreu entre 1 e 15 de Agosto de 1945 Maria Serpa dos Santos voltou a abordar a penicilina. Neste curso de férias a docente apresenta nas suas lições teóricas os temas “Fermentações industriais” e “Os agentes de algumas fermentações” e nos trabalhos práticos os temas “Preparação de pomada de penicilina e determinação da respetiva atividade”, “Determinação do poder antisséptico de diversos medicamentos” e “Determinação da atividade de comprimidos de bactérias lácticas”. Com a exceção do último ponto todos os restantes relacionam-se com a penicilina. Estes trabalhos demonstram que Maria Serpa dos Santos estava ciente do valor da penicilina e do seu impacto na terapêutica⁴ bem como a sua preocupação em transmitir aos seus alunos matérias de grande interesse e atualidade. Na lição prática “Preparação de pomada de penicilina e determinação da respetiva atividade” lecionada neste curso de férias pensamos que a docente procurou preparar os seus alunos para a receção da penicilina nas farmácias. Em Junho de 1945⁵, cessou o controlo da CVP sobre a distribuição da penicilina e iniciou-se a venda do medicamento nas farmácias portuguesas⁶, a apresentação da citada lição no curso de férias comprova a preocupação da docente em preparar cientificamente os farmacêuticos para a receção do medicamento. Ao consultarmos o arquivo da CVP verificamos que a 25 de Junho de 1945 a Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra “pede 1 ampola de penicilina para experiências laboratoriais”⁷. A coincidência de datas leva-nos a supor que esta penicilina terá

¹ Dinis, “Vida escolar - Relatório do director da escola de farmácia referente ao ano escolar de 1943-1944”, *op.cit.*

² “VI - Curso de Férias da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra,” *Notícias Farmacêuticas* XI.9-10 (1945): 393-403.

³ Dinis, “Actividade escolar - Relatório do director da escola de farmácia da Universidade de Coimbra referente ao ano lectivo de 1944-1945”, *op.cit.*

⁴ Cf. Pereira e Pita, “Alexander Fleming (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)”, *op.cit.*

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Junta Consultiva para a Distribuição da Penicilina em Portugal em 12 de Junho 1945”, *op.cit.*

⁶ “Regulamento da venda da Penicilina”, *op.cit.*

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta da Escola de Farmácia de Universidade de Coimbra de 25 de Junho de 1945 - Número de ordem de entrada 9683,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

sido pedida por Maria Serpa dos Santos para a realização de trabalhos de investigação e provavelmente para utilização na lição prática “Preparação de pomada de penicilina e determinação da respetiva atividade” proferida no VII Curso de Férias da Escola de Farmácia de Coimbra. A preocupação em manter os alunos atualizados e informados sobre as novidades terapêuticas também é notório na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Nos “Apontamentos de farmacologia”¹ referentes ao ano letivo 1946/1947 foram abordados importantes aspetos farmacológicos, terapêuticos e clínicos da penicilina. No X Curso de Férias da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra realizado em Julho de 1947 foi apresentada a lição “Aquisições recentes em urologia” proferida por L. de Moraes Zamith, na qual o decante refere a utilização de penicilina naquela especialidade. Na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto as propriedades da penicilina e os seus métodos de dosagem também foram focados e transmitidos aos alunos, como podemos constatar através do manual de ensino “Apontamentos para o estudo comparativo das farmacopeias”².

Em 1945 Maria Serpa dos Santos publicou outro importante trabalho onde descreve os métodos para a “Aferição da penicilina”³. No artigo publicado no *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra* a autora expõe 12 métodos para determinar a atividade da penicilina, agrupados em função das técnicas laboratoriais que empregam e ordenados de acordo com investigador que os descreveu, Maria Serpa dos Santos salienta a importância da utilização da mesma estirpe de bactéria para a obtenção de resultados fidedignos em qualquer dos métodos empregues. Neste trabalho de índole laboratorial a autora não se limita a descrever as técnicas utilizadas para aferir a penicilina também apresenta o resultado dos trabalhos que realizou para determinar a atividade do fármaco. A professora da Escola de Farmácia de Coimbra considerou necessária a realização deste trabalho para determinar a razão das falhas nos tratamentos em que a utilização da penicilina era considerada de indicação absoluta. Dos ensaios que realizou concluiu que o título do medicamento era inferior ao apresentado, na sua opinião a perda de atividade da penicilina poderia ter resultado de condições de conservação inadequadas, ao que alerta para a importância da manutenção das mesmas aquando do armazenamento do medicamento nas farmácias.

¹ Feliciano de Guimarães, *Apontamentos de farmacologia*, org. António Joaquim Paulino, José Maria Freitas Martins e Virgílio Simões Moreira, (Coimbra, 1946/47).

² Faculdade de Farmácia do Porto, *Apontamentos para o estudo comparativo de farmacopeias*, (Porto: Edição da secção de textos da A.E.F.F, 1956/1957).

³ Santos, “Aferição da penicilina”, *op.cit.*

Em 1947 Maria Serpa dos Santos coligiu as “Formas farmacêuticas de penicilina”¹ dando mais um contributo significativo na divulgação de conhecimentos sobre o medicamento.

Raúl de Carvalho (1888-1980) é outro dos cientistas farmacêutico e médico empenhado na penicilina. Natural de Lisboa licenciou-se em medicina, em 1913, pela Faculdade de Medicina e em farmácia, em 1921, pela Faculdade de Farmácia, ambas da Universidade de Lisboa. Em 1923 defendeu a tese “Vacinas bacterianas” tornando-se no primeiro doutorado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa². Em 1944 Raúl de Carvalho professor da Escola de Farmácia de Lisboa³, publicou na revista *Jornal dos Farmacêuticos* um importante trabalho de revisão intitulado “Penicilina: seu estudo entre 1929 e 1943”⁴. Este artigo, bastante extenso, foi publicado em dois números do *Jornal dos Farmacêuticos* e na sua elaboração o autor consultou 268 trabalhos de autores estrangeiros, essencialmente britânicos e norte americanos⁵. Na introdução Raúl de Carvalho faz referência à capacidade demonstrada pelo homem ao longo dos tempos em estudar os seres que o rodeiam e na aptidão que tem evidenciado em utilizá-los em seu benefício. Aborda estudos realizados sobre várias substâncias produzidas por fungos, nomeando-as alfabeticamente, referindo a sua origem e aplicabilidade terapêutica que a maioria demonstrou ser reduzida ou mesmo inexistente devido à elevada toxicidade revelada. Refere com mais pormenor a gramicidina descrevendo que foi isolada por René J. Dubos, no Rockefeller Institute em 1939 e simultaneamente por Hooger Heide no Instituto Francklin. Menciona que a substância detém alguma utilidade quando aplicada externamente em veterinária mas que apresenta uma elevada toxicidade quando administrada por via parenteral. Na lista de trabalhos publicados sobre o assunto refere os estudos de Toscano Rico e de José Garrett. Após esta nota introdutória o autor detalha vários pontos sobre a penicilina começando por referir que o interesse despertado na terapêutica por esta substância se deve ao seu elevado poder bacteriostático associado a uma toxicidade extremamente baixa.

¹ Maria Serpa dos Santos, *Formas farmacêuticas de penicilina*, 1ª Edição. (Coimbra: Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, 1947).

² Cf. José Eduardo Franco e Ana Simões, “Universidade - Uma utopia revisitada,” *Revista Letras com Vida - Literatura, Cultura e Arte* 3.1 (2011): 104.

³ O Decreto nº 21 853 de 8 de Novembro de 1932, através do Artigo 1º extinguiu a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e pelo Artigo 2º criou na Universidade de Coimbra e de Lisboa as Escolas de Farmácia. Só em 1968 através do Artigo 1º do Decreto-lei nº 48 696 de 22 de Novembro são transformadas as Escolas de Farmácia das Universidades de Coimbra e Lisboa em Faculdades com um plano curricular idêntico ao da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

⁴ Carvalho, “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943”, *op.cit.*

⁵ Raul de Carvalho, “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943,” *Jornal dos Farmacêuticos* III.31-32 (1944): 95–129.

O relato apresentado por Raúl de Carvalho sobre a descoberta da penicilina difere ligeiramente do apresentado por autores seus contemporâneos como Toscano Rico¹ e José Garrett² na medida em que Raúl de Carvalho especifica que a penicilina foi descoberta por Fleming ao analisar uma cultura “vinte e quatro horas após a incubação”³. Interessante realçar que o artigo de Alexander Fleming para o *The British Journal of Experimental Pathology*⁴ é omissos neste detalhe. Através de publicações posteriores, como o livro de David Masters “Miracle drug: the inner history of penicillin”⁵ tomamos conhecimento que a placa de Petri que deu origem à descoberta da penicilina foi observada por Fleming mais de vinte e quatro horas após a sua incubação, inclusivamente que este se preparava para a descartar quando observou o fenómeno que iria transformar a terapêutica anti-infecciosa. Outra discrepância que encontramos no texto de Raúl de Carvalho refere-se à atribuição do nome penicilina à substância encontrada por Fleming, segundo este autor “em 1940 que a Escola de Oxford dá oficialmente o nome de Penicilina à substância bacteriostática retirada dos *Penicillia*”⁶ quando sabemos que o nome foi atribuído por Alexander Fleming em 1929⁷. Raúl de Carvalho explica que a partir de 1940 foram desenvolvidos vários trabalhos de investigação com o objetivo de descobrir substâncias com as mesmas características que a penicilina mas de mais fácil extração e produção em grandes quantidades, no entanto apesar de terem sido descobertas várias substâncias nenhuma revelou ter qualquer aplicabilidade terapêutica. Descreve que em 1941 a equipa da Universidade de Oxford realizou, com sucesso, os primeiros ensaios terapêuticos com penicilina. Relata a viagem de Howard Florey para os EUA com o objetivo de auferir a colaboração do governo daquele país para a produção de penicilina em larga escala e que indústrias farmacêuticas norte americanas, nomeadamente a Merck, Squibb, Ch. Pfizer e Lederle, demonstraram interesse no projeto. Explica que as técnicas de produção desenvolvidas pelos americanos obtêm uma maior rentabilidade que as utilizadas no Reino Unido. O autor cita os principais trabalhos publicados sobre a penicilina, mas explica que a dificuldade existente na obtenção de publicações estrangeiras atualizadas, especialmente dos EUA, leva a algumas omissões. Na lista de publicações importantes o autor menciona os trabalhos de revisão

¹ J. Toscano Rico, “Progressos na quimioterapia: fungos e bactéria,” *A Medicina Contemporânea* LXII. Fevereiro (1944): 33–44.

² Garrett, “A Penicilina”, *op.cit.*

³ Carvalho, “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943”, *op.cit.*

⁴ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*”, *op.cit.*

⁵ Masters, *Miracle drug: the inner history of penicillin*, *op.cit.*: 26 .

⁶ Carvalho, “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943”, *op.cit.*

⁷ Fleming, “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*”, *op.cit.*

de Toscano Rico e José Garrett. Raúl de Carvalho descreve a composição química da penicilina e dos seus derivados e refere que estão a ser efetuados trabalhos de investigação tanto nos EUA como em Inglaterra com o objetivo de apurar a estrutura química da molécula. Refere os sais da penicilina e as fórmulas químicas propostas tanto para a penicilina pura como para os seus “derivados salinos”. Descreve as características físico-químicas da penicilina e as suas propriedades biológicas e bacteriostáticas. Para o autor os resultados dos trabalhos experimentais realizados não demonstraram coerência quantitativa devido aos diferentes graus de pureza da penicilina utilizada, no entanto os resultados dos trabalhos qualitativos são concordantes no que respeita à ação biológica do medicamento. Descreve exaustivamente as propriedades da penicilina. Explica o mecanismo de ação proposto para a sua ação antibacteriana e refere a utilidade da penicilina como agente laboratorial no isolamento de bactérias.

Apresenta ainda uma listagem das estirpes bacterianas nas quais a penicilina exerce a sua ação e uma tabela onde resume as diferenças entre a ação da penicilina e das sulfamidas.

Por fim resume a informação descrita em trabalhos publicados por vários investigadores sobre as “diluições máximas que permitem bacteriostase completa”¹, ressaltando que a informação poderá estar incompleta por “irregularidade e atraso no recebimento de publicações periódicas estrangeiras, motivada pela guerra”².

No ponto seguinte Raúl de Carvalho faz referência à preparação industrial da penicilina, para a qual descreve três etapas. Segundo o autor a primeira decorreu entre 1929 e 1939 em que trabalhos efetuados se devem sobretudo a Fleming, a segunda entre 1939 e meados de 1941 onde os progressos são atribuídos aos trabalhos da equipa da Universidade de Oxford, nesta fase há um aperfeiçoamento das técnicas de preparação e doseamento da penicilina e por último, a terceira etapa, de “grande produção industrial”³ com início em 1941 até à data de publicação do artigo. Nesta última etapa colaboraram dezasseis indústrias farmacêuticas norte americanas que com o apoio do “Office of Scientific Research and Development” tornaram os Estados Unidos da América no maior produtor mundial de penicilina. São descritos os principais métodos de produção e extração do medicamento, ressaltando que a obtenção de penicilina com um elevado grau de pureza encarece o processo de produção tornando-o economicamente inviável. As diferentes técnicas de produção originam penicilina com graus de pureza distintos,

¹ Carvalho, “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943”, *op.cit.*

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

que devem ser tituladas de modo a “dosear as quantidades e [as] ministrar clinicamente”¹. Neste sentido Raúl de Carvalho caracteriza as técnicas de titulação utilizadas, separando-as em qualitativas e quantitativas e descreve a unidade de Oxford que “equivale à quantidade de Penicilina contida no volume de 1 centímetro cúbico e que deslocada, segundo a técnica de Florey, sobre uma cultura de estafilococo áureo, produz um halo de 24 milímetros de diâmetro”². O autor refere que a penicilina deve ser conservada em meio seco, ao abrigo da humidade e temperatura.

O próximo ponto focado é alusivo aos ensaios clínicos realizados em animais e no homem. São descritos detalhadamente os estudos realizados por Chain em animais, cujo resultado justificou propagação dos trabalhos e a realização de ensaios no homem. São apresentados os estudos realizados pela equipa de Howard Florey assim como os de outros investigadores britânicos e americanos. O autor menciona o trabalho de Chester Keefer³ publicado no *The Journal of the American Medical Association* referindo que os resultados obtidos são coincidentes e confirmam os apresentados pelos investigadores britânicos. Raúl de Carvalho conclui sobre os resultados, descrevendo as infeções mais sensíveis à penicilina. Aborda os resultados dos estudos efetuados pelo Major Lyons e pelo Major Pulvertaft sobre o tratamento de feridas de guerra com penicilina. Refere o trabalho publicado por Florey e Williams em que os autores estudam 212 casos de infeções agudas das mãos, estudo que apresenta a particularidade dos autores terem tratado metade dos casos com penicilina e a outra metade pelos métodos vulgarmente utilizados, e os resultados comprovaram a vantagem da utilização da penicilina nos tratamentos efetuados. Apresenta as características e os benefícios decorrentes do emprego da penicilina, resumidas por M. Florey.

O autor dedica o próximo subcapítulo às formas farmacêuticas utilizadas para a aplicação e administração do medicamento. Refere a relação entre o grau de pureza da penicilina e o seu custo e reconhece que não estão estudadas todas as formas de aplicação da penicilina e que a grande maioria dos estudos têm sido realizados em Inglaterra e nos Estados Unidos da América. Apresenta as diversas formas farmacêuticas com penicilina utilizadas na terapêutica, os solutos (aquosos, em soro fisiológico e aquoso-etéreo), os pós (simples e compostos) e as pomadas, caracteriza a sua ação farmacológica, anuncia os responsáveis pela formulação e divulga os comentários dos investigadores que as empregaram. Em relação ao

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Keefer et al., “Penicillin in the treatment of infections - A report of 500 cases”, *op.cit.*

estudo das aplicações terapêuticas da penicilina o autor reconhece que ainda se encontram em fase de investigação e que em alguns casos os resultados apresentados pelos diferentes investigadores não são coincidentes principalmente em relação às vias de administração preferenciais para determinados tratamentos. Resume as principais vias de administração e enumera as regras reconhecidas para a terapêutica com o medicamento. Seguidamente apresenta as doses descritas para o tratamento com penicilina pelas diferentes vias de administração, passando depois a especificar a posologia recomendada por doença. Explica que quando possível, o tratamento local, permite economizar o medicamento com a obtenção de bons resultados.

Na opinião de Raúl de Carvalho a utilização de penicilina revolucionou “a antiga técnica cirúrgica”¹. Em relação à toxicidade o autor alude que esta se deve maioritariamente às impurezas presentes e não ao medicamento em si, menciona o artigo publicado por Florey e Florey em que esta descrita a utilização de doses muito elevadas sem que ocorresse qualquer fenómeno tóxico que obrigasse à descontinuação do tratamento. Apresenta o resultado de estudos efetuados nos EUA sobre as reações adversas da penicilina, referindo que o número de casos observados foi bastante superior ao dos estudos britânicos. Reporta que o relatório do Major Lyons agrupa as reações adversas ao medicamento em reações adversas imputadas à penicilina e em reações devidas a impurezas presentes. O autor aborda ainda as razões do insucesso de alguns tratamentos com penicilina, referindo a fármaco-resistência, a utilização de uma dose insuficiente, a administração por uma via inadequada e um tempo de tratamento demasiado curto ressalvando, no entanto, que nalguns casos o insucesso pode advir da falta de sensibilidade do agente patogénico à penicilina. O autor apresenta as principais doenças resistentes ao tratamento com penicilina, esclarecendo que em relação à sífilis os resultados existentes ainda não são conclusivos mas que estudos preliminares sugerem vantagens na utilização do medicamento no tratamento desta enfermidade.

Após descrever as propriedades físico-químicas, galénicas, farmacológicas e terapêuticas da penicilina o autor aborda questões relacionadas com a produção industrial do medicamento. Menciona o custo elevado de produção e a inexistência de penicilina em quantidade suficiente para satisfazer as necessidades. Refere o apoio prestado pelos governos Ingleses e Norte Americanos às empresas para a produção em larga escala do medicamento. Apresenta vários cálculos sobre a quantidade de penicilina obtida a partir dos diferentes meios

¹ Carvalho, “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943”, *op.cit.*

de cultura e o respetivo custo de produção. Segundo o autor a produção de penicilina em Portugal, baseada nos cálculos apresentados e no preço dos diversos reagente necessários, é economicamente inviável, sendo preferível recorrer à importação. O autor calcula o custo do tratamento de algumas enfermidades com penicilina e conclui que a gonorreia é a doença “mais barata de tratar”¹ e que as feridas infetadas quando tratadas por via parental são as mais dispendiosas. Para o autor o custo de produção é demasiado elevado para tornar a massificação da terapêutica da penicilina uma realidade, segundo ele a resolução do problema passa pela produção do medicamento por síntese química, existindo mesmo alguns dados encorajadores que contribuem, segundo ele, para este objetivo. A inexistência de uma indústria química suficientemente desenvolvida e a ausência de químicos com conhecimentos nesta área, irá, segundo o autor, impedir que Portugal consiga competir com as indústrias farmacêuticas estrangeiras na produção de penicilina. Na sua opinião o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional passa primeiro pelo desenvolvimento da indústria química, sem a qual não existirão as matérias-primas necessárias à produção especializada. No final do artigo o autor apresenta o índice e uma nota referindo que “serão possíveis algumas faltas neste(...)trabalho”² mas promete “não abandonar o assunto e completa-lo em futuros artigos”³.

Este artigo apresenta-se muito completo, transmitindo ao leitor informações sobre todos os pontos relevantes relacionados com a penicilina. O texto é de grande utilidade para farmacêuticos, especialmente quando são referidos aspetos de índole laboratorial e de preparação de formulações, e para médicos visto que são detalhados os pormenores relacionados com a aplicação terapêutica do medicamento. Raul de Carvalho através desta obra dá aos seus leitores uma importante ferramenta de trabalho onde estão sintetizados os conhecimentos existente na época sobre a penicilina e onde é apresentada uma extensa lista da bibliografia consultada onde os leitores poderão complementar e aprofundar conhecimentos em áreas específicas.

Em 1945 surge outro importante trabalho de revisão sobre a penicilina. Pimentel Barata, na época interno dos Hospitais Cíveis de Lisboa, publicou no *Jornal do Médico* o artigo “Penicilina – Revista geral”. Este artigo, à semelhança do de Raúl de Carvalho, também se encontra dividido em três partes que surgem em três números consecutivos da citada revista. Na primeira parte de “Penicilina – Revista geral”⁴ o autor faz uma abordagem histórica da

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Pimentel Barata, “Penicilina - Revista geral I,” *Jornal do Médico* VI.131 (1945): 277–288.

descoberta da penicilina por Alexander Fleming, referindo as dificuldades encontradas por Harold Raistrick e colaboradores na sua purificação. Refere os primeiros ensaios realizados por Fleming sobre a utilização da penicilina como agente terapêutico e como agente de isolamento de bactérias em meios de cultura. Menciona os trabalhos publicados por Howard Florey e pela sua equipa de investigadores onde se encontram descritas as propriedades da penicilina e os métodos utilizados para efetuar a sua purificação, extração e titulação, assim como os ensaios que realizaram para demonstrar a eficácia terapêutica do medicamento no tratamento de infeções bacterianas. Pimentel Barata aborda as dificuldades encontradas pela equipa de Oxford na produção de penicilina em grandes quantidades que terão levado Howard Florey a recorrer aos EUA. Segundo o autor o incremento nas quantidades de penicilina produzidas irá permitir a realização de ensaios noutras circunstâncias e o tratamento de doenças cuja carência do medicamento anteriormente não permitia. O autor resume as dificuldades iniciais encontradas pela indústria na produção do medicamento mencionando que estes contratempos levaram à utilização de estirpes de *Penicillium notatum* mais rentáveis e o recurso a métodos de produção alternativos envolvendo técnicas de fermentação profunda que permitiram a produção de maiores quantidades do medicamento com menor custo. É referido o trabalho de Raul de Carvalho onde o autor calcula o “provável preço da penicilina a produzir em Portugal”¹.

Pimentel Barata esclarece que a necessidade de determinar a potência dos solutos de penicilina que levou à criação de uma unidade biológica designada por unidade de Oxford que “corresponde à quantidade de penicilina que, dissolvida em um centímetro cúbico de água, dá a mesma inibição de crescimento dum bactéria sensível que certo soluto padrão (de substância parcialmente purificada) preparado pelo Grupo de Oxford”². Menciona as características físico-químicas da penicilina referindo que a sua estrutura química ainda não foi totalmente esclarecida. Em relação às propriedades farmacológicas refere que existem autores que descrevem o mecanismo de ação da penicilina como bactericida e outros que consideram que a sua ação é bacteriostática e se encontra relacionada com a fase de crescimento da bactéria. Refere também que a ação do medicamento está associada à sensibilidade das bactérias ao mesmo, havendo estirpes que produzem uma enzima, a penicilase, com capacidade de destruir a penicilina, apresenta uma listagem descritiva das bactérias sensíveis ao fármaco. Pimentel Barata menciona o aparecimento de bactérias resistentes à penicilina quando estas são submetidas a doses insuficientes do medicamento. Em relação às características

¹ Ibid.

² Ibid.

farmacocinéticas da penicilina o autor aponta a escassez do medicamento como um dos fatores limitativos para a realização de mais estudos sobre a absorção, distribuição e excreção da penicilina assinalando que os trabalhos efetuados pela equipa de investigadores da Universidade de Oxford em 1940 e 1941 continuam a ser validos, apesar de terem sido efetuados alguns estudos posteriores. O autor descreve absorção do medicamento quando administrado pelas diversas vias e refere que a toxicidade apresentada pela penicilina pode ser atribuída a impurezas existentes nas soluções e não ao medicamento.

Pimentel Barata menciona as diferentes formas farmacêuticas utilizadas para administrar a penicilina, detalhando a composição de cada uma e os critérios de preferência para a sua utilização. Refere ainda a utilização do filtrado impuro de penicilina para o tratamento de certas feridas e do próprio fungo moído e incorporado em pomadas, explicando que o recurso a estes métodos se deve à escassez de medicamento puro. Em relação à utilização de penicilina em associações medicamentosas o autor revela que existem opiniões contraditórias sobre este assunto, segundo alguns investigadores obtém-se um efeito sinérgico na associação de penicilina com as sulfamidas mas na opinião de outros não há qualquer vantagem em associar os dois medicamentos, havendo mesmo interferências pelo sulfatiazol na ação da penicilina. Relativamente à via de administração o autor explana os principais critérios que devem ser considerados na sua escolha, especificando as vantagens e desvantagens da utilização das diversas vias de administração. Apresenta as vias de administração geral e as de administração local, nas primeiras refere que a via intramuscular é aceite como a via de eleição para a administração de penicilina na maioria dos casos por ser a que apresenta menos inconvenientes e resultados mais fiáveis, a via intravenosa é a escolhida em doenças com elevados níveis de mortalidade e quando há necessidade de administrar simultaneamente outros medicamentos ou líquidos por via parenteral, apresentando no entanto mais inconvenientes que a via intramuscular. O autor refere que estudos recentes revelaram resultados animadores que expõem novas possibilidades para a administração oral da penicilina, enquanto a administração retal do medicamento é apontada como ineficaz e a administração subcutânea, intramedular e respiratória poderão ser consideradas em situações específicas. No que se refere à administração local de penicilina Pimentel Barata revela que a sua utilização permite o emprego de doses inferiores às utilizadas na administração geral mas que o sucesso da sua utilização está dependente do medicamento atingir e manter-se em contacto com as superfícies afetadas sendo necessário por vezes recorrer a intervenções e limpezas cirúrgicas para garantir o resultado do tratamento.

Na segunda parte do artigo “Penicilina – Revista geral”¹ Pimentel Barata menciona as vantagens decorrentes da absorção lenta da penicilina, referindo as técnicas utilizadas para a prolongar a manutenção de concentrações terapêuticas do medicamento no sangue, evitando a necessidade de injeções frequentes. O autor refere que com este objetivo têm sido empregues medicamentos que retardam a eliminação renal da penicilina assim como veículos que retardam a sua absorção e que com esta finalidade também têm sido utilizados métodos que induzem vasoconstrição no local da injeção. No seguimento do trabalho Barata Pimentel aborda questões relacionadas com a escolha da dose. Menciona que na escolha desta devem ser considerados quatro fatores relevantes, a toxicidade do medicamento, o agente patogénico envolvido, a doença e o doente e refere que para algumas enfermidades a concentração mínima eficaz do medicamento ainda não se encontra definida devido à escassez de estudos. Na definição da dose o autor refere que o “estado dos emunctórios”² deve ser considerado na determinação da mesma, pois sendo a penicilina eliminada maioritariamente por via renal qualquer patologia que interfira com esta função poderá influenciar a excreção do medicamento e consequentemente a sua concentração plasmática. O autor alerta que em infeções graves o tratamento deve ser prolongado por mais dois a cinco dias após análise bacteriológica surgir negativa. Como principais causas do insucesso da terapêutica com penicilina refere a utilização de uma dose insuficiente e de um tempo de tratamento demasiado curto, relembra que a sensibilidade do agente patogénico ao medicamento é fundamental para o sucesso da terapêutica e que existem diversas patologias onde a ação da penicilina ainda não foi comprovada por esta se encontrar ainda em fase de estudo. Pimentel Barata apresenta uma listagem das infeções suscetíveis de tratamento com penicilina, ressaltando que nesta não foram incluídas aquelas que são eficazmente tratadas por “sulfamidas ou por outros agentes quimioterápicos”³. São descritas em pormenor as doses, as vias de administração e os esquemas de tratamento utilizados na terapêutica das principais patologias suscetíveis à penicilina como a pneumonia, meningite, endocardite lenta, septicémia, infeções das cavidades naturais, osteomielite, abscessos, feridas das partes moles, fraturas expostas, infeções gangrenosas e infeções gonocócicas.

Na conclusão do trabalho de revisão “Penicilina – Revista geral”⁴ Pimentel Barata refere algumas indicações terapêuticas nas quais a utilização da penicilina ainda se encontra em

¹ Barata, “Penicilina - Revista geral 2”, *op.cit.*

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

⁴ Barata, “Penicilina - Revista geral”, *op.cit.*

estudo, como a sífilis e aborda a ação da penicilina em diversas especialidades médicas e expondo a opinião de alguns autores sobre as vantagens da utilização do medicamento na profilaxia de infeções bacterianas. Menciona que a investigação conduziu à descoberta de outros antibióticos mas que estes revelaram pouca utilidade terapêutica, somente a gramicidina demonstrou ter aplicabilidade clínica confirmada. No final do artigo Pimentel Barata apresenta uma extensa lista bibliográfica e refere os trabalhos de Toscano Rico e Raúl de Carvalho como fontes de mais referências.

Um dos mais completos e extensos trabalhos de revisão sobre a penicilina foi o livro publicado por Luís da Silva Carvalho intitulado “Penicilina - Propriedades, Ensaios e Preparações Galénicas”¹. No prefácio do livro o autor esclarece-nos que o trabalho foi elaborado essencialmente para a classe farmacêutica mas que também poderá ter utilidade para o clínico visto que aborda as diversas vertentes da penicilina e não somente aquelas referentes à sua utilidade clínica e terapêutica. Luís da Silva Carvalho indica que nesta obra tentou reunir informações que permitissem “a aquisição de um conhecimento global disperso por milhares de artigos”², consultou inúmeras publicações estrangeiras mantendo a bibliografia o mais atualizada possível com a inclusão de trabalhos publicados em Dezembro de 1948.

O livro de 568 páginas, datado de 1949, encontra-se dividido em 3 secções, a primeira dedicada às propriedades da penicilina, a segunda onde se encontram descritos padrões, unidades e ensaios do medicamento e a terceira onde o autor pormenoriza as preparações galénicas da penicilina. L. Silva Carvalho descreve as propriedades físicas, a estrutura química, variedades e síntese da penicilina, foca a sua atividade antibacteriana detalhando o mecanismo de ação, a sensibilidade bacteriana e os fatores que influenciam a ação da penicilina, aborda a problemática da resistência adquirida, retrata a farmacocinética, a toxicidade, as vias de administração, os fatores que influenciam a estabilidade e os meios utilizados para prolongar a ação da penicilina. O autor apresenta as unidades utilizadas para medir a atividade da penicilina e os ensaios laboratoriais empregues para avaliar a sua potência, a sua concentração no organismo, a sensibilidade bacteriana, o seu teor nas preparações galénicas e a esterilidade das mesmas. Na terceira parte do livro L. Silva Carvalho descreve as preparações galénicas contendo penicilina, detalhando as “formas medicamentosas para administração parenteral”, as

¹ L. Silva Carvalho, *Penicilina - Propriedades, Ensaios e Preparações Galénicas*, (Coimbra: Coimbra Editora, Limitada, 1949). Veja-se sobre L. Silva Carvalho o seu de Professor no Arquivo da Universidade de Coimbra (DIV-S1°D-E6-T2)

² Carvalho, *Penicilina - Propriedades, Ensaios e Preparações Galénicas*, *op. cit.*: V.

“formas medicamentosas para administração oral” e as “formas medicamentosas para administração local”.

Depois de caracterizadas as propriedades, os métodos analíticos e as preparações galénicas da penicilina, L. Silva Carvalho divulga, nas últimas páginas da obra, os laboratórios responsáveis pela comercialização do medicamento em Portugal, surgem representados laboratórios nacionais como o Laboratório da Farmácia Barral e os Laboratórios Azevedos e laboratórios estrangeiros como o ICI (Imperial Chemical Industries) e a Pfizer. Cada laboratório identifica as especialidades farmacêuticas que comercializa e em alguns casos enaltecem as qualidades dos seus produtos, como as pomadas oftálmicas do Laboratório Dávi que são descritas como “tecnologicamente perfeitas e farmacologicamente ativas”¹.

Após o lançamento do livro Luís da Silva Carvalho concedeu uma entrevista à revista *Eco Farmacêutico*². Na opinião do autor a bibliografia disponível para farmacêuticos, escrita em português, é escassa e os limitados recursos financeiros do farmacêutico de oficina dificultam-lhe a aquisição de revistas científicas o que revela ser um obstáculo para o acompanhamento do progresso das ciências, como tal considera importante a publicação de “livros de farmácia”³ que facilitem a sua atualização profissional. Através do artigo também somos conhecedores que a imprensa estrangeira, espanhola e brasileira, divulgaram “por forma cativante”⁴ a publicação do livro do professor da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra. A publicidade difundida pelo *Eco Farmacêutico* refere que se trata da “obra mais atualizada sobre a matéria”⁵ e informa-nos sobre o “preço, a pronto, 190\$00, mas facilita-se a sua aquisição em 4 prestações mensais de escudos 50\$00”⁶.

Antes da publicação desta obra Luís da Silva Carvalho já havia publicado no *Jornal dos Farmacêuticos* uma revisão de conjunto sobre as “Noções de farmacotecnia das preparações penicilínicas”⁷. O artigo, bastante técnico, foca a preparação de “pastilles” de penicilina, nele o autor explica que esta forma de administração da penicilina surgiu em Inglaterra e que embora seja uma via de administração popular naquele país ainda não se encontra muito difundida em

¹ Ibid.

² “Entrevista à volta de um livro,” *Eco Farmacêutico* 12.103 (1950): 4–5.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ “Publicidade à obra ‘Penicilina - Propriedades, Ensaios e Preparações Galénica,’” *Eco Farmacêutico* 12.103 (1950): 5.

⁶ Ibid.

⁷ L. Silva Carvalho, “Noções de farmacotecnia das preparações penicilínicas,” *Jornal dos Farmacêuticos* VI.55 (1947): 5–21.

Portugal. Refere a importância da formulação para que o medicamento possa atuar no local da infeção, menciona estudos realizados por investigadores americanos no sentido de melhorar a formulação das “pastilles” e aponta os principais fatores que devem ter tido em consideração de forma a manter a atividade da penicilina nesta forma farmacêutica. Após a apresentação das bases teóricas da preparação das “pastilles” o autor descreve minuciosamente o modo operativo para a preparação das mesmas. Através do título e da forma como foi apresentado o conteúdo deste artigo supomos que o autor pretendia apresentar “noções de farmacotecnia” sobre outras formas farmacêuticas com penicilina, consultámos números subsequentes da revista *Jornal dos Farmacêuticos* e não encontramos mais referências do autor sobre o tema o que nos leva a assumir que Luís da Silva Carvalho consciente da importância do assunto e da escassez de publicações nacionais sobre o tema¹ tenha optado por dar continuidade ao seu trabalho através da publicação da obra “Penicilina - Propriedades, Ensaio e Preparações Galénicas”².

Outra série de trabalhos pioneiros realizados no nosso país são os estudos, sobre a utilização de penicilina, efetuados na Clínica de otorrinolaringologia do Hospital de Stº António dos Capuchos em Lisboa sob a direção do Prof. Doutor Carlos Larroudé. Os trabalhos retratam o “Tratamento das tromboflebitides do seio lateral” e o tema foi discutido na reunião de Janeiro de 1945 do Corpo Clínico³ do referido hospital tendo as atas sido publicadas no número 25-26 do *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Civis de Lisboa* de 1945.

Estes trabalhos referem-se ao estudo de doze casos de tromboflebitides do seio lateral tratados durante o ano de 1943 na clínica de otorrinolaringologia. Dos doze casos estudados oito curaram-se e quatro faleceram. Em dois dos casos foi administrada penicilina, sendo referida a dose (100 000 U diárias), a via de administração, em injeções intramusculares, e a frequência do tratamento, de quatro em quatro horas. Um dos doentes aos quais foi administrada penicilina faleceu, mas os autores ressaltam que esta só foi utilizada após se verificar a ineficácia das sulfamidas e o doente já se encontrar num estado muito grave. O outro doente tratado com penicilina manifestou melhorias logo após a primeira administração do medicamento. Os casos apresentados são referidos como tendo sido tratados em 1943, caso esta data esteja correta, o estudo decorreu num período anterior, ao que conhecemos, da introdução da penicilina em Portugal. Na nossa opinião a data apresentada para a realização dos trabalhos

¹ “Entrevista à volta de um livro”, *op.cit.*

² Carvalho, *Penicilina - Propriedades, Ensaio e Preparações Galénicas, op.cit.*

³ “Reuniões científicas - Clínica de oto-rino-laringologia - Hospital Stº António dos Capuchos nº25 e 26,” *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Civis de Lisboa* 6.25-26 (1945): 78-85.

não está correta, pressupostamente por erro tipográfico e que na realidade o estudo decorreu em 1944, ano em que a penicilina ficou disponível em Portugal por intermédio da CVP. Outro fato que pensamos corroborar a nossa suposição foi a data da realização da reunião do Corpo Clínico, Janeiro de 1945. É sensato admitir que a reunião pretende efetuar uma revisão dos casos clínicos tratados no decurso do ano anterior e não de dois anos antes. Excertos da ata desta reunião foram publicados noutras revistas contemporâneas, como o *Jornal do Médico*¹ e a *Clínica, Higiene e Hidrologia*², onde também surge 1943 como o ano em que foram observados os referidos casos tratados com penicilina. Quando consultámos o Arquivo da CVP em Lisboa encontrámos uma requisição de penicilina do Prof Carlos Larroudé³ à Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal e cartas dos Hospitais Cívicos de Lisboa acusando a receção de penicilina datadas de Setembro⁴ e Outubro⁵ de 1944. Entendemos que estes registos reforçam a nossa suposição que os casos clínicos reportados foram tratados em 1944 e não em 1943.

Na terceira reunião mensal de 1945 do Corpo Clínico⁶ o Prof. Doutor Carlos Larroudé apresentou a comunicação, “Osteomielites do frontal”, nela descreve um caso de osteomielite do frontal no qual obteve resultados positivos com a administração penicilina e sulfamidas associadas ao tratamento cirúrgico, Carlos Larroudé comentou que “deve talvez poder atribuir-se ao tratamento pela Penicilina⁷ e sulfamidas o ter sido possível debelar dois focos de osteomielite”⁸. O autor referiu que foram utilizadas neste tratamento 1 700 000 unidades de penicilina. De acordo com os nossos cálculos o tratamento terá custado 3 910\$00⁹, sem dúvida um valor muito elevado para a época tendo em consideração que um empregado de escritório de um armazém de mercadorias tinha uma remuneração mensal de 200\$00 a 350\$00, de acordo sua experiência profissional¹⁰.

¹ “Clínica oto-rino-laringológica do Hospital de Stº António dos Capuchos,” *Jornal do Médico* 5.106 (1945): 322.

² “Hospitais Cívicos de Lisboa,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XI.2 (1945): 51–52.

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Processo individual número 1150, médico requerente Carlos Larroudé” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal, Volume I - 1944 - 1945*, (Lisboa).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta dos Hospitais Cívicos de Lisboa de 27 de Setembro de 1944 - Número de ordem de entrada 4015,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta dos Hospitais Cívicos de Lisboa de 18 de Outubro de 1944 - Número de ordem de entrada 4442,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944).

⁶ “Reuniões científicas - Clínica de oto-rino-laringologia - Hospital Stº António dos Capuchos nº25 e 26” *op.cit.*

⁷ Note-se que penicilina se encontra escrita com letra maiúscula que, conforme já referimos, lhe confere um certo estatuto distanciando-a das sulfamidas.

⁸ “Reuniões científicas - Clínica de oto-rino-laringologia - Hospital Stº António dos Capuchos nº25 e 26” *op.cit.*

⁹ Sabemos, por consulta do Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, que o preço de uma ampola de 100 000 unidades de penicilina era 230\$00.

¹⁰ Instituto Nacional de Estatística, *Taxas de remuneração de trabalho oficialmente estabelecidas : 1934-1944*, *op.cit.*: 182.

Na reunião de 14 de Junho de 1945 do Corpo Clínico do Hospital de Stº António dos Capuchos¹ em Lisboa foi apresentado pelo Dr. Silva Alves um caso clínico em que foi utilizada penicilina e sulfatiazol para tratar uma criança com osteomielite do maxilar superior. O autor refere a dose diária de penicilina utilizada (40 000 unidades), assim como a dose total empregue (400 000 unidades), menciona também que a criança se julgava curada após seis dias de tratamento mas que houve uma recaída que obrigou a uma nova administração de penicilina e que após onze dias se comprovou a cura da criança por radiografia. A publicação de resultados sobre a utilização clínica da penicilina é de extrema importância visto que permite a partilha de informação entre profissionais, segundo Silva Alves “o caso é uma contribuição para o estudo da terapêutica pela penicilina”². O fato do autor ter mencionado que houve uma recaída após a cura aparente transmite informações relevantes sobre o tempo de tratamento, na época as informações existentes sobre a terapêutica com penicilina eram escassas e estes contributos fornecem dados que propiciam o sucesso de tratamentos posteriores. No decurso da referida reunião foi apresentado um outro caso clínico em que a penicilina também foi utilizada com sucesso. O caso descreve o tratamento de um “Furúnculo do vestíbulo nasal direito. Tromboflebite do seio cavernoso”³ e foi apresentado pelo Dr. Pires Tavares. O doente foi tratado com penicilina, sulfatiazol e transfusão de sangue. Após seis dias de tratamento foi considerado curado obtendo alta dez dias depois, mas três semanas após a alta foi internado novamente com uma septicémia tendo permanecido internado durante mais vinte e cinco dias ao fim dos quais lhe foi dada alta por se encontrar curado. À semelhança do que referimos para o caso anterior também aqui são transmitidas informações importantes sobre o tempo de tratamento, o próprio autor adverte que “o caso apresentado aconselha, de futuro, tratamento mais prolongado pelos antibióticos”⁴. Pires Tavares tem a noção que a divulgação dos resultados clínicos “tem interesse como contribuição para o estudo da ação e manejo da nova droga”⁵.

No decurso de 1945 a Clínica de otorrino – laringologia do Hospital de Santo António dos Capuchos utilizou a penicilina com sucesso no tratamento de diversos casos clínicos⁶ o que demonstra que os médicos integraram rapidamente o medicamento no seu arsenal terapêutico.

¹ “Reuniões científicas - Hospital Stº António dos Capuchos - Clínica oto-rino-laringológica nº27,” *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Cívicos de Lisboa* 6.27 (1945): 73–76.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

⁶ “Reuniões científicas - Hospital Stº António dos Capuchos - Clínica oto-rino-laringológica nº28,” *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Cívicos de Lisboa* 6.28 (1945): 45–47.

Na reunião do Corpo Clínico de 17 de Maio de 1945 o Dr. Silva Alves descreve um caso de abcesso do cérebro em que a penicilina contribuiu para a cura do doente e na reunião de 8 de Outubro de 1945 são apresentados mais três casos onde a penicilina também foi utilizada com sucesso. A penicilina utilizada para o tratamento destes casos clínicos foi fornecida pela CVP, conforme comprovam os registos que encontramos no seu arquivo¹.

A revista *Amatus Lusitanus* publicou em Março de 1945 na sua rubrica *Trabalhos Originais* o artigo de Augusto Lamas intitulado “Penicilina intra-arterial”². Os trabalhos de investigação que levaram à publicação deste artigo decorreram em Junho e Julho de 1944, meses antes da importação da penicilina dos EUA através da CVP. No decurso da nossa investigação não encontramos na imprensa especializada menção da chegada a Portugal de penicilina em Julho de 1944, no entanto, o periódico *Diário de Lisboa* na sua edição de 15 de Julho de 1944³ faz referência à chegada do medicamento ao nosso país. A notícia veiculada por este periódico de imprensa diária refere que a penicilina foi oferecida por Inglaterra ao Dr. Augusto Lamas. Através da notícia somos conhecedores que Augusto Lamas foi convidado pelo embaixador de Inglaterra a visitar aquele país. A visita decorreu em Dezembro de 1943, tendo Augusto Lamas visitado “fábricas” e diversas instituições de saúde. No decurso da sua visita o clínico também visitou a Universidade de Oxford onde contactou com Howard Florey, Ernst Chain e Norman Heatley. Em Oxford demonstrou interesse na obtenção de penicilina para a realização de trabalhos experimentais visando a administração do medicamento por via arterial “método cem por cento português”⁴. A penicilina produzida no Reino Unido destinava-se ao tratamento dos feridos de guerra, só após “difíceis diligências”⁵ do Duque de Palmela, embaixador de Portugal em Londres, foi possível a obtenção de penicilina, oferecida a Augusto Lamas para, em colaboração com Dr. João Maia de Loureiro, realizarem trabalhos de investigação sobre a administração de penicilina por via arterial. De acordo com o *Diário de Lisboa* a penicilina oferecida por Inglaterra chegou a Portugal em Abril de 1944 tendo sido utilizada com sucesso em três casos clínicos. O artigo menciona que a penicilina foi utilizada por Augusto Lamas no tratamento de dois casos de osteomielite e um caso de fleimão, informação que coincide com o artigo publicado pelo investigador na revista *Amatus Lusitanus*.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cartas dos Hospitais Cívicos de Lisboa de 19, 23, 24 e 28 de Abril de 1945 - Números de ordem de entrada 8361, 8408, 8449 e 8516,” in *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1945).

² Augusto Lamas, “Penicilina intra-arterial,” *Amatus Lusitanus* IV.3 (1945): 165–171.

³ “Veio de Inglaterra a primeira dose de penicilina chegada a Portugal,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 15 Julho. 1944): 4.

⁴ *Ibid.*

⁵ *Ibid.*

A notícia do *Diário de Lisboa* expõe sucintamente as vantagens da administração da penicilina por via arterial referindo a rapidez de atuação e a possibilidade de utilização de doses inferiores às requeridas por outras vias. Termina pondo “em relevo o que de lisonjeiro tem para nós a exceção aberta pela Inglaterra permitindo a única saída da penicilina em benefício dos seus aliados e em homenagem aos médicos portugueses, que assim valorizaram o medicamento através dum processo cem por cento português”¹.

No artigo “Penicilina intra-arterial”² Augusto Lamas descreve a utilização da penicilina, em Junho e Julho de 1944, no tratamento de quatro doentes admitidos no Serviço nº2 do Hospital de D. Estefânia. De acordo com documentos existentes arquivo da CVP “em 24 de Maio chegou do Brasil uma dose de doze ampolas de ‘Penicilina’, oferecidas pela Cruz Vermelha Brasileira, que foram entregues ao snr. Dr. Armando Luzes para serem aplicadas ao primeiro doente para quem foi pedido o medicamento”³. Conforme podemos constatar houve uma utilização de penicilina no nosso país anterior à de Augusto Lamas contudo não temos conhecimento que deste tratamento tenha resultado qualquer publicação científica, o que nos leva a concluir que Augusto Lamas foi o primeiro investigador português a utilizar a penicilina e a publicar o resultado dos seus trabalhos. A investigação de Augusto Lamas foi sem dúvida inovadora, em Portugal, tratando-se do primeiro trabalho de investigação, que temos conhecimento, sobre a penicilina. A utilização da via intra-arterial para a administração do medicamento também constituiu uma novidade, em 1944 os investigadores brasileiros, Maurício Gudin e Aloysio Neiva Filho publicam no *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* o artigo “Tratamento da osteomielite por assepsia integral e penicilina intra-arterial. Sutura primitiva e secundária da ferida”⁴ onde referem que os seus trabalhos, realizados em Maio de 1944, são os primeiros em que foi utilizada a via intra-arterial para a administração da penicilina, os estudos de Augusto Lamas foram realizados em Junho e Julho de 1944 o que nos leva a aduzir que o investigador português também foi pioneiro na utilização desta técnica.

Augusto Lamas e Alexandre Cancellia d'Abreu publicaram em 1946 na revista *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* o artigo “Penicilina por via carotídea”⁵. Neste trabalho os autores utilizaram a via carotídea como uma via inovadora para a administração de

¹ Ibid.

² Lamas, “Penicilina intra-arterial”, *op.cit.*

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 12 de Junho de 1944”, *op.cit.*

⁴ Maurício Gudin and Aloysio Neiva Filho, “Tratamento da osteomielite por assepsia integral e penicilina intra-arterial. Sutura primitiva e secundária da ferida,” *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 41.1 (1944): 163–166.

⁵ D'Abreu and Lamas, “Penicilina por via carotídea”, *op.cit.*

penicilina. Os investigadores referem que o recurso a esta via de administração foi influenciado pelo fato da sua “atividade se exercer em um meio médico em que os métodos arteriográficos e arterioterapêuticos(...)atingiram grande desenvolvimento”¹. Estudos pioneiros iniciados e desenvolvidos por investigadores portugueses sobre a angiografia² e arterioterapia contribuíram para o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico, terapêutica e tratamento cirúrgico de doenças vasculares³. O caso clínico descrito por Augusto Lamas e Alexandre Cancellia d’Abreu é referente a uma doente diagnosticada com encefalite que não manifestou melhorias após a administração de penicilina por via intramuscular, os autores recorreram à via carotídea por esta permitir que o medicamento atingisse concentrações elevadas no cérebro, condição que consideram necessária para o tratamento. Após a administração, por via carotídea, de quatro doses de 50 000 unidades de penicilina a doente começou a demonstrar sinais de melhoria, após quatro dias (doze injeções, via carotídea, de 50 000 unidades de penicilina) as melhorias eram significativas o que levou os clínicos a interromperem a administração por via carotídea, mantendo o tratamento com penicilina por via intramuscular para evitar recaídas. Os autores referem que a utilização da via carotídea para a administração de medicamentos não constitui uma novidade, no entanto, na pesquisa que efetuaram na bibliografia médica não encontraram qualquer trabalho publicado sobre a utilização desta via para a administração de penicilina, fato que estranham e os leva a comentar que “o emprego deste processo, que permite obter uma concentração mais eficaz da penicilina no cérebro, se impõe como sendo de tal forma lógico, que nos custa a querer que outros clínicos, colocados em presença das circunstâncias e de um problema como os que deparámos, não tenham tido ainda a ideia de tentar idêntica solução”⁴. Na realidade outro clínico português, Guilherme Lopes, já havia utilizado a via carotídea para a administração de penicilina publicando em Outubro de 1944 na revista *A Medicina Contemporânea* o resultado dos seus trabalhos. Embora a descrição dos trabalhos feita por Guilherme Lopes em “A penicilina por via carotidiana”⁵ não seja tão completa e pormenorizada como a apresentada por Augusto Lamas e Cancellia d’Abreu, os casos clínicos que tratou e a publicação do resultado do que observou ocorreram quase dois anos antes do caso retratado por estes últimos autores. Augusto Lamas e Cancellia d’Abreu iniciaram o tratamento com penicilina na sua doente a 14 de Maio de 1946 terminando em 14 de Junho do mesmo ano,

¹ Ibid.

² Cf. Madalena Esperança Pina e Manuel Correia, “Egas Moniz (1874-1955): cultura e ciência,” *História, Ciências, Saúde - Manguinhos* 19.Abril-Junho (2012): 431-449.

³ Cf. A. Dinis da Gama, “A obra dos pioneiros portugueses da angiografia e cirurgia vascular evocada no Congresso Japonês de Cirurgia,” *Revista Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vascular* XII.2 (2005): 69-70.

⁴ D’Abreu and Lamas, “Penicilina por via carotídea”, *op.cit.*

⁵ Lopes, “A penicilina por via carotidiana”, *op.cit.*

foram-lhe administradas 9 600 000 unidades de penicilina, das quais 600 000 unidades por via carotídea, os clínicos não interromperam o tratamento com penicilina imediatamente após ausência de sintomas, mantiveram-no durante mais quatro dias para evitar recaídas. As informações transmitidas no artigo são muito completas, os autores explicam pormenorizadamente o tratamento efetuado, referindo as doses utilizadas, a frequência e via de administração, detalhando os motivos que os levaram a utilizar a via carotídea e as vantagens que obtiveram da sua utilização. Este artigo resultou de uma comunicação apresentada a 26 de Novembro de 1946 à Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa¹ onde estiveram presentes o Prof. Doutor Egas Moniz e Dr. Almeida Lima que teceram algumas considerações sobre a utilização da via intra-arterial para a administração de medicamentos. Almeida Lima “afirmou constituir a inovação terapêutica apresentada uma contribuição de grande interesse”² referindo não ter encontrado descrito na literatura qualquer caso de administração de penicilina por via carotídea, prometendo “empregar o método no largo material que tem ao seu dispor”³. Egas Moniz “classificou o caso de extremamente interessante”⁴ e apresentou algumas considerações sobre a técnica utilizada. Cancellata de Abreu agradeceu os comentários “e disse da sua concordância com o Sr. Egas Moniz de quem se honra de ter sido discípulo”⁵.

A utilização da penicilina no tratamento de doenças venéreas também constituiu um foco de interesse por parte de investigadores nacionais, tendo sido publicados trabalhos de elevado interesse científico sobre esta temática. As doenças venéreas, em especial a sífilis, constituíram durante anos um importante problema de saúde pública⁶. Mahoney e seus colaboradores foram responsáveis pela realização dos primeiros estudos sobre o tratamento desta patologia com penicilina⁷. Os seus trabalhos vieram comprovar a utilidade terapêutica do medicamento nesta doença e constituíram o ponto de partida para o desenvolvimento de estudos subsequentes visando a problemática do tratamento das doenças venéreas⁸. Com a institucionalização da penicilina no tratamento da sífilis houve um acentuado decréscimo da sua prevalência⁹, a incidência da doença diminuiu 75% entre 1944 e 1954 e a mortalidade

¹ “Actas da sociedade - Sessão de 26 de Novembro de 1946,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 110.9 (1946): 424–426.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

⁶ Cf. John M. Douglas, “Penicillin Treatment Syphilis - Clearing Away the Shadow on the Land,” *The Journal of the American Medical Association* 301.7 (2009): 769–771.

⁷ Moore et al., “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases”, *op.cit.*

⁸ Willcox, “Treatment of early venereal syphilis with antibiotics”, *op.cit.*

⁹ Francis, “The wages of sin: how the discovery of penicillin reshaped modern sexuality”, *op.cit.*

associada caiu 98% entre os finais da década de 40 e 1975¹. Em Portugal a introdução da penicilina no tratamento das doenças venéreas também contribuiu para a diminuição da sua incidência², diversos estudos foram realizados sobre o tratamento das doenças venéreas com penicilina sendo o assunto amplamente retratado na bibliografia médica nacional.

Em Agosto 1945 Eduardo Botelho de Gusmão³, e João Manuel Bastos⁴ publicaram na revista *Imprensa Médica* o artigo “Penicilina e gonorreia”⁵ que resultou de um trabalho original apresentado pelos autores no I Congresso Português de Urologia que decorreu em Lisboa entre 5 e 7 de Abril de 1945. Neste trabalho foram estudados cinquenta e seis casos de blenorreia tratados no Hospital do Desterro, no Dispensário da Junta de Província da Estremadura e na clínica particular dos autores. Após uma breve introdução histórica sobre a descoberta da penicilina e os primeiros ensaios realizados em Oxford, os autores mencionam o papel exercido pela II Guerra Mundial no desenvolvimento de estudos sobre a aplicação clínica do medicamento, segundo eles apesar de poucos anos terem decorrido desde a introdução da penicilina na terapêutica e das dificuldades existentes na obtenção do medicamento, o número elevado de casos clínicos que surgiram com o desenrolar do conflito favoreceu a investigação sobre a aplicação clínica da penicilina. Botelho Gusmão e Manuel Bastos referem que apesar do seu estudo não ter a amplitude dos estudos realizados nos Estados Unidos da América e na Grã-Bretanha não quiseram deixar de contribuir com alguns dados “para o estudo da penicilioterapia na gonorreia(...)focando desde já a esperança(...)na rapidez e intensidade de ação do novo fármaco se não para eliminar, pelo menos para debelar em grande parte uma das doenças venéreas de mais graves consequências sociais”⁶. A penicilina para a realização destes estudos foi cedida pela Embaixada dos EUA, fato que confirmamos com dados recolhidos no arquivo da CVP em Lisboa⁷ onde encontramos várias requisições de penicilina feitas por Eduardo Botelho Gusmão⁸ àquela instituição. João Manuel Bastos também figura entre os

¹ Douglas, “Penicillin Treatment Syphilis - Clearing Away the Shadow on the Land”, *op.cit.*

² F. N. Brandao, “Epidemiology of Venereal Disease in Portugal during the Second World War,” *British Journal Of Venereal Diseases* 36.2 (1960): 136–138.

³ Eduardo Botelho Gusmão ocupava o cargo de diretor da consulta de urologia do dispensário policlínico.

⁴ João Manuel Bastos era diretor do serviço de urologia do Hospital do Desterro.

⁵ Bastos e Gusmão, “Penicilina e gonorreia”, *op.cit.*

⁶ *Ibid.*

⁷ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionários/Requerimento de penicilina”, *op.cit.*

⁸ Processo número 330, refere que o médico requerente é Eduardo Botelho de Gusmão e que o pedido resulta de um Ofício da Embaixada Americana de 6 de Dezembro de 1944. Questionário/requerimento número 487, médico requerente Eduardo Botelho Gusmão, 8 de Dezembro de 1944. No campo “Outros elementos que porventura julgue conveniente indicar” o clínico refere que “Requisita 4 ampolas (quatro) do contingente da Embaixada Americana segundo ofício enviado em 5 de Dezembro de 1944, pelo Sr. J. Ives. Destinam-se a um trabalho de investigação c/o Sr. Prof. Toscano Rico”. Questionário/requerimento número 1157, médico requerente Eduardo Botelho Gusmão, 24 de Janeiro de 1945. Sendo referido que “Questionário nº1157, acompanhado dos seguintes

primeiros clínicos portugueses a ter contato com a penicilina, no arquivo da CVP encontramos registos de correspondência que entre esta instituição e o clínico em Julho de 1944¹ que confirmam a entrega de cinco ampolas de penicilina a João Manuel Bastos. No trabalho de investigação que resultou na publicação do artigo “Penicilina e gonorreia”² os autores dividiram os cinquenta e seis casos que pretendiam estudar em quatro grupos de acordo com o estado de evolução da doença e a existência de tratamentos anteriores com outros fármacos. Em todos os grupos procederam à identificação do agente patogénico antes do início do tratamento e após a conclusão deste. Com o objetivo de confirmar a cura também foram realizados exames complementares uma semana e quatro semanas depois de terminado o tratamento e os doentes foram recomendados a regressar para novas análises após noventa dias. As doses e a frequência de administração foram diferentes em cada um dos grupos estudados. Dos cinquenta e seis casos estudados, oitenta e quatro por cento curaram-se, quarenta e sete casos, dos nove casos que resistiram ao tratamento seis foram estudados pormenorizadamente pelos autores que concluíram que a falha no tratamento se deveu à existência de uma estirpe de gonococo resistente à penicilina podendo esta resistência ser devida à coexistência de outra patologia urinária ou urogenital.

Um dos casos de resistência estudado pelos autores foi referente a um casal em que o marido, enfermeiro de 36 anos³, padecia da enfermidade há dez, ambos foram tratados com penicilina sem que se tivesse obtido cura clínica. Este caso levou os autores a sugerir a existência de uma estirpe de gonococo penicilino-resistente. Botelho Gusmão e Manuel Bastos não observaram quaisquer reações adversas graves da administração de penicilina e do estudo

documentos: Por conta do contingente da Embaixada”. Neste caso o clínico refere “História da doença atual: Bleno desde há 10 anos que tem tratado sempre c/ venereologistas, mas que não curou”. Questionário/requerimento número 1156, médico requerente Eduardo Botelho Gusmão, 19 de Janeiro de 1945. Questionário/requerimento número 1979, médico requerente Eduardo Botelho Gusmão, 28 de Março de 1945. Questionário/requerimento número 1161, médico requerente Eduardo Botelho Gusmão, 14 de Abril de 1945. Documentos localizados no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, in: *Cruz Vermelha Portuguesa – Junta Consultiva de Distribuição da Penicilina em Portugal – Volume I, 1944 – 1945*, (Lisboa).

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada a João Manuel Bastos em 20 de Julho 1944 número de ordem 3685”, *op.cit.*

² Bastos e Gusmão, “Penicilina e gonorreia”, *op.cit.*

³ Encontrámos no Arquivo da Cruz Vermelha em Lisboa, o que julgamos ser, a requisição feita por Eduardo Botelho de Gusmão para o tratamento deste caso. O questionário/requerimento número 1157, feita por Eduardo Botelho de Gusmão, 24 de Janeiro de 1945 refere o doente, JGM, a sua idade, 36 anos, profissão, enfermeiro chefe dos Hospitais Cívicos e estado civil, casado. Na “História da doença atual: Bleno desde há 10 anos que tem tratado sempre c/ venereologistas, mas que não curou. Mantém periodicamente exsudação positiva para gonococo, assim como espermoculturas sempre positivas. Tem feito sulfamidoterapia em doses de shock e prolongadas, vacinoterapia, dilatações (?), agentes físicos etc. Inclusivamente já fez 300 000 unidades de penicilina. Mantém gonococo”. As semelhanças encontradas com o caso descrito por Botelho Gusmão e Manuel Bastos em “Penicilina e gonorreia” são muitas o que nos leva a assumir que se trata do mesmo doente. Documento localizado no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, in: *Cruz Vermelha Portuguesa – Junta Consultiva de Distribuição da Penicilina em Portugal – Volume I, 1944 – 1945*, (Lisboa).

realizado puderam concluir que “a cura da gonorreia pela penicilina depende mais da ação prolongada de uma dose suficiente do que da maior concentração da droga administrada num curto prazo”¹ e que “a penicilina, desde que a sua aquisição seja menos dispendiosa e de mais fácil acesso e administração, constituirá um meio ideal para o controlo da blenorreia em Portugal”².

A dificuldade na obtenção de penicilina também não impediu Armindo Morais de realizar e publicar no *Jornal do Médico* dois trabalhos sobre o tratamento da sífilis com penicilina. No primeiro destes trabalhos, “Tratamento da sífilis primária pela penicilina”³ o urologista aborda as vantagens que têm sido encontradas com a utilização da penicilina no tratamento da sífilis e as esperanças depositadas no medicamento para a cura da doença. Armindo Morais expõe as dificuldades com que se deparou na obtenção de penicilina, tendo interrompido duas vezes o tratamento por falta do medicamento. A penicilina foi fornecida pela CVP. O caso descrito pelo autor refere-se ao tratamento de gémeos do sexo masculino com sete anos de idade, ambos infetados com sífilis em fase primária. Foram tratados durante dezanove dias com injeções intramusculares de penicilina, após oito dias de tratamento os doentes já não apresentavam manifestações clínicas da doença e no final dos dezanove dias e as reações serológicas eram fracamente positivas. A evolução clínica destes doentes em comparação com outros tratados por meios convencionais leva o autor a concluir “que a penicilina, num futuro próximo, deve ser o mais poderoso medicamento específico da sífilis”⁴. No trabalho seguinte apresentado por Armindo Morais “Um novo método de administração de penicilina no tratamento da sífilis primária”⁵ o autor descreve a injeção da penicilina nos corpos cavernosos para o tratamento das lesões do pénis provocadas pela doença. Segundo o urologista a ideia da utilização da injeção nos corpos cavernosos como via de administração da penicilina surgiu a partir do sucesso obtido com a utilização do método na anestesia total do pénis por injeção com novocaína. Armindo Morais comenta que utilização desta via de administração para a penicilina, sobre o qual “nenhum livro ou revista faz qualquer referência”⁶, revelou resultados promissores mas que a escassez do medicamento o impediu de apresentar dados estatísticos.

¹ Bastos e Gusmão, “Penicilina e gonorreia”, op.cit.

² Ibid.

³ Armindo Morais, “Tratamento da sífilis primária pela penicilina,” *Jornal do Médico* VI.129 (1945): 223–224.

⁴ Ibid.

⁵ Armindo Morais, “Um novo método de administração de penicilina no tratamento da sífilis primária,” *Jornal do Médico* VI.129 (1945): 220–223.

⁶ Ibid.

Outro trabalho de elevado interesse científico na área do tratamento das doenças venéreas foi o estudo realizado por Diogo Furtado e seus colaboradores que resultou na publicação, em 1945, na revista *Jornal do Médico* do artigo “Contribuição para o estudo do tratamento do tabes com penicilina”¹. Na opinião dos autores “no decurso dos últimos anos a quimioterapia das infeções bacterianas sofreu uma verdadeira revolução com o advento das sulfamidas e da penicilina”², segundo estes as sulfamidas desempenharam um importante papel no desenvolvimento da terapia antimicrobiana mas a sua elevada toxicidade e o aparecimento de fenómenos de resistência bacteriana condicionaram a sua utilização, o surgimento da penicilina com a sua quase ausência de toxicidade aliada a um forte ação antibacteriana tornaram-na no medicamento de primeira indicação no tratamento de infeções bacterianas. É feita uma breve descrição da descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, sendo feita referência às dificuldades encontradas pelo investigador na extração e concentração do medicamento, Diogo Furtado e seus colaboradores mencionam que apesar de Fleming ter utilizado a penicilina com sucesso em trabalhos laboratoriais não realizou qualquer estudo sobre a sua aplicabilidade terapêutica.

Em seguida descrevem o papel da equipa de cientistas da Universidade de Oxford na extração do medicamento e na constatação das suas propriedades físico-químicas bem como a sua capacidade de tratar diversas infeções bacterianas. Um ponto que julgamos de interesse nesta nota introdutória é a definição de antibiótico por parte dos autores, na época o termo não era muito aplicado e estes sentiram necessidade de clarificar os leitores quanto ao seu significado. É referida a industrialização da produção de penicilina nos EUA e em Inglaterra como consequência dos resultados obtidos pelos investigadores de Oxford. Relativamente à utilização de penicilina no tratamento da sífilis os autores apresentam os resultados dos trabalhos de Mahoney e seus colaboradores, referindo a posologia empregue e o tempo de tratamento utilizado bem como a relação direta encontrada entre o aparecimento de recidivas e as doses administradas. Diogo Furtado e colaboradores descrevem depois os oito casos de sífilis tratados com penicilina no Hospital de Santo António dos Capuchos e em clínica particular. No arquivo da CVP em Lisboa encontramos a requisição de penicilina, que julgamos ser referente ao tratamento de um dos casos descritos³, o caso número quatro⁴. A descrição dos casos clínicos

¹ Domingos Furtado, Diogo; Rodrigues, Miranda; Machado, “Contribuição para o estudo do tratamento do tabes com penicilina 1,” *Jornal do Médico* VI.135 (1945): 411–420.

² Ibid.

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionários/Requerimento de penicilina”, *op. cit.*

⁴ Processo individual número 1730, proveniente da Liga dos Combatentes da grande Guerra, despachado em 1 de Junho de 1945, com o questionário/requerimento número 2780, o médico requerente é Vasco de Sousa Chichorro, o doente J.J. de 47 anos de idade, militar. “História da doença atual: Tabes c/ nevrite ótica bilateral e cegueira

apresentados pelos autores é muito pormenorizada, estes retratam a história da doença, as observações feitas pelos clínicos, os resultados do exame neurológico, passando depois a detalhar os dados do tratamento. Nestes são especificadas as doses, via e frequência de administração, as melhorias clínicas e sorológicas exibidas e são apresentados gráficos e tabelas que fundamentam estes resultados. Os autores referem que em alguns dos casos clínicos retratados, caso dois, quatro e seis, tiveram que interromper o tratamento por dificuldades de obtenção do medicamento. Do estudo efetuado os autores são de opinião que o número de casos observado é insuficiente para serem retiradas conclusões definitivas sobre o valor da penicilina no tratamento da tabes, no entanto, os resultados alcançados permitem-lhes afirmar que “a penicilina parece-nos constituir uma nova arma a ensaiar sistematicamente no tratamento, habitualmente tão desanimador, da tabes dorsal”¹.

O artigo de Moysés Ruah “Resultados do tratamento da gonorreia aguda no homem pela associação penicilina-sulfamida - Sobre os primeiros 100 casos consecutivos”² publicado na revista *Clínica Contemporânea* também aborda a problemática do tratamento das doenças venéreas e resultou de uma comunicação efetuada no V Congresso Hispano-Português de Urologia, realizado em Madrid em Junho de 1946. O estudo foi conduzido no Serviço de Urologia do Hospital do Desterro, cujo diretor era o Dr. João M. Bastos. O autor faz uma breve introdução sobre a descoberta da penicilina referindo que “a introdução da penicilina na terapêutica foi o maior passo até hoje dado no desenvolvimento da quimioterapia, pois de todos os antibióticos conhecidos é ela a substância mais altamente antibacteriana e com mais baixa toxicidade”³. Moysés Ruah menciona que nos primeiros casos estudados as doses de penicilina administradas nunca excederam as 100 000 unidades por dificuldade de obtenção do medicamento o que, na sua opinião, condicionou o resultado do tratamento. Baseado em dados

progressiva e quase total”. Acompanha esta requisição uma carta da Liga dos Combatentes da Grande Guerra, explicando a situação clínica e económica do doente e solicitando à CVP a cedência da quantidade de penicilina necessária ao seu tratamento e três notas provenientes consulta externa de doenças nervosas e mentais - Prof. Doutor Diogo Furtado - do Hospital de Santo António dos Capuchos. A primeira destas notas tem o seguinte conteúdo: “Declaro que o doente J.J., inscrito nesta consulta com o nº 7381 sofre de uma Tabes com nevrite ótica, sendo parecer meu, confirmado pelo Sr. Prof. Doutor Diogo Furtado que estaria indicado fazer penicilinoterapia na dosagem total de 1 000 000 U, tal como já tem sido ensaiado em outros doentes deste serviço”. A nota é de 14 de Maio de 1945 e está assinada por Sousa Chichorro. As restantes notas que acompanham o processo também estão assinadas por Sousa Chichorro e pretendem requisitar mais penicilina para continuar o tratamento do doente J.J. Estas notas são de 20 e 26 de Junho de 1945. Documentos localizados no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, in: *Cruz Vermelha Portuguesa – Junta Consultiva de Distribuição da Penicilina em Portugal – Volume I, 1944 – 1945*, (Lisboa).

¹ Domingos Furtado, Diogo; Rodrigues, Miranda; Machado, “Contribuição para o estudo do tratamento do tabes com penicilina 2,” *Jornal do Médico* VI.136 (1945): 446–451.

² Moysés Ruah, “Resultados do tratamento da gonorreia aguda no homem pela associação penicilina-sulfamida - Sobre os primeiros 100 casos consecutivos,” *Clínica Contemporânea* 1.8 (1946): 477–478.

³ Ibid.

de autores norte americanos, Moysés Ruah aumentou a dose total de penicilina para 200 000 unidades fracionadas em doses de 50 000 unidades administradas, por via intramuscular, em intervalos de quatro horas associadas a 2 gramas de sulfamidas (cibazol). Através deste esquema de tratamento o autor registou 99% de curas, no caso de insucesso a dose de penicilina foi aumentada para 400 000 unidades sem que houvesse modificação do resultado o que levou a concluir que se tratava de um caso de resistência ao medicamento. O autor termina com uma tabela onde expõe o método de tratamento utilizado, o número de doentes em que foi empregue, o número de curas obtido e os resultados expressos em valores percentuais.

A revista *Portugal Médico* publicou, em 1946, o artigo “Notas sobre o tratamento da blenorreia”¹ da autoria de Conceição e Silva Júnior onde o urologista apresentou o resultado de vinte e oito casos de blenorreia tratados com penicilina. No artigo o autor aborda os diversos tratamentos utilizados para a blenorreia antes da descoberta da penicilina referindo o desânimo existente entre os clínicos perante a sua ineficácia, com a descoberta das sulfamidas e a sua introdução no tratamento da patologia esta situação inverteu-se, pela primeira vez surgiu um medicamento com aparente eficácia no tratamento da doença mas a ocorrência de reações adversas e de estirpes resistentes contribuiu para o insucesso de muitos tratamentos. A descoberta da penicilina inicia, para o urologista, o “ciclo de diamante”² no tratamento da blenorreia. O autor descreve o resultado do tratamento com penicilina de vinte e oito casos clínicos, mencionando a dose, via e frequência de administração bem como a dose total utilizada, obteve cura em 75% dos doentes tratados sendo esta confirmada por resultados laboratoriais. Dos 25% de casos em que a cura não foi confirmada, três resultaram da não comparência dos doentes na consulta após o desaparecimento dos sintomas clínicos, três em que o tratamento com penicilina foi interrompido por motivos económicos e um que se ausentou antes de terminar o tratamento. Para Conceição e Silva Júnior a penicilina permitiu reduzir o tempo de tratamento da blenorreia contribuindo para a diminuição da sua propagação e eventualmente “há-de conseguir-se a extinção, tão real quanto possível da blenorreia, ou pelo menos grande facilidade de redução do número alto...para um número tão baixo que se torne quase esquecida em duas gerações”³.

Em 1946 Juvenal Esteves publicou na revista *Clínica Contemporânea* o artigo “O tratamento da sífilis pela penicilina”⁴ que resultou de um trabalho realizado no Serviço de

¹ Conceição e Silva Junior, “Notas sobre o tratamento da blenorreia,” *Portugal Médico* 30.4 (1946): 139–147.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Juvenal Esteves, “O tratamento da sífilis pela penicilina,” *Clínica Contemporânea* 1.1 (1946): 36–45.

Doenças Infectocontagiosas do Hospital do Rêgo. Este serviço encontrava-se sob a direção do Prof. Doutor Fernando da Fonseca e constituía o centro para o estudo das doenças infecciosas do Instituto para a Alta Cultura. Neste artigo o autor além de fazer um importante trabalho de revisão sobre o tratamento da sífilis com penicilina também apresenta alguns casos clínicos tratados no seu serviço com o medicamento. Este artigo também foi publicado na revista *Portugal Médico* na sua rubrica *Revista Geral* com o mesmo título “O tratamento da sífilis pela penicilina”¹, contudo nesta publicação não foram incluídos os resultados nem a descrição dos casos clínicos tratados pelo autor. No artigo publicado na *Clínica Contemporânea* Juvenal Esteves refere que “a descoberta da penicilina forneceu aos clínicos mais um importante meio para o tratamento da sífilis”² indicando que os trabalhos efetuados por Mahoney e seus colaboradores sobre o tratamento da doença constituíram a base e o incentivo para investigações subsequentes. O autor descreve o apoio concedido pelo governo dos EUA na organização de centros de investigação destinados a estudar as particularidades da doença e do seu tratamento, referindo que a quase ausência de toxicidade da penicilina contribuiu para o rápido avanço dos trabalhos. Um dos principais objetivos destes centros de investigação fora estabelecer esquemas de tratamento para a sífilis com penicilina, neles pretendia-se apurar a dose, frequência e via de administração mais eficaz, o tempo ideal de tratamento e as doses totais que deveriam ser empregues. Juvenal Esteves apresenta detalhadamente estudos conduzidos por diversos autores na determinação da dose mínima eficaz de penicilina para o tratamento da sífilis assim como a via de administração que mais vantagens oferecem. São discriminados os esquemas de tratamento utilizados na sífilis recente, congénita e tardia bem como os procedimentos que devem ser tidos em caso de recidivas, refere que as reações adversas descritas são de pouca gravidade e que não inviabilizam a continuação dos tratamentos. Juvenal Esteves é da opinião que apesar do estudo da ação da penicilina no tratamento da sífilis ainda se encontrar numa fase experimental a investigação organizada e conduzida pelo Penicillin Panel nos EUA em muito tem contribuído para os avanços no conhecimento da ação do medicamento nesta patologia. São depois apresentados os resultados de seis casos clínicos acompanhados pelo autor. Os casos foram escolhidos de modo a demonstrar a ação da penicilina no tratamento de diversas formas de sífilis, são descritos dois casos de sífilis recente, um caso de sífilis tardia, um de neuro-sífilis e dois casos de sífilis congénita. Juvenal Esteves menciona que “comum a todos é a notável modificação do estado geral...e ausência de ações acessórias”³, mas considera que o preço do

¹ Juvenal Esteves, “O tratamento da sífilis pela penicilina português médico,” *Portugal Médico* 30.5 (1946): 212–225.

² Esteves, “O tratamento da sífilis pela penicilina”, *op. cit.*

³ *Ibid.*

medicamento e a necessidade de administrações frequentes restringem a sua utilização. O autor crê que apesar das limitações ainda existentes a penicilina iniciou “uma nova e prometedora era num dos aspetos mais importantes da terapêutica e da clínica - o tratamento da sífilis”¹.

Em Outubro de 1945 Luís de Sá Penella proferiu na sessão inaugural do novo triénio da Sociedade de Dermatologia e Venereologia a conferência “Os progressos da sifiliterapia”² que foi publicada na revista *Imprensa Médica* na sua rubrica *Trabalhos Originais*. Este trabalho de revisão expõe os diversos métodos de tratamento utilizados na sífilis desde a sua expansão na Idade Média. O autor descreve a penicilina como “uma nova substância que em pouco tempo avassalou a terapêutica com as suas vastas possibilidades de aplicação”³, e expõe alguns fatos históricos relacionados com a sua descoberta e alguns fatores que contribuíram para o desenvolvimento da sua produção. Apresenta resumidamente as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas da penicilina, refere a baixa toxicidade do medicamento e as principais vias de administração do fármaco. Depois de abordar brevemente as características gerais da penicilina Sá Penella pormenoriza a aplicação do medicamento no tratamento da sífilis, referindo os esquemas terapêuticos recomendados para a sífilis recente e para a sífilis tardia, reportando-se aos trabalhos realizados por investigadores norte americanos e pelos clínicos portugueses Diogo Furtado, Miranda Rodrigues e Domingos Machado. Perante os dados expostos, o autor, apresenta uma visão muito otimista sobre a utilização da penicilina no tratamento de todas as formas de sífilis, ressaltando, no entanto, que existem ainda muitas lacunas por preencher nos conhecimentos existentes sobre o fármaco. Relativamente ao tratamento da sífilis, Sá Penella considera que será necessário um período de tempo mais prolongado para assegurar que os resultados clínicos observados sejam permanentes.

Em anos subsequentes foram publicados diversos trabalhos sobre a utilização da penicilina no tratamento da sífilis. Em 1948 A. Ramos Chaves publicou na revista *Gazeta Médica Portuguesa*, na rubrica *Notas para o médico prático*, o artigo “A penicilina no tratamento da sífilis”⁴ onde apresenta os aspetos da terapêutica antissifilítica com penicilina com maior relevância na prática clínica. No mesmo ano Aureliano da Fonseca⁵ publicou na revista *Jornal do Médico* o artigo “Normas gerais para o tratamento da sífilis”⁶ onde expõe os

¹ Ibid.

² Luiz de Sá Penella, “Os progressos da sifiliterapia,” *Imprensa Médica* XI.20 (1945): 303–314.

³ Ibid.

⁴ A. Ramos Chaves, “A penicilina no tratamento da sífilis,” *Gazeta Médica Portuguesa* I.3 (1948): 699–706.

⁵ Diretor da Clínica de Dermatologia do Hospital Militar e de Dermato-Venereologia do dispensário de Higiene Social do Porto

⁶ Aureliano da Fonseca, “Normas gerais para o tratamento da sífilis,” *Jornal do Médico* 11.264 (1948): 145–154.

diversos tratamentos existentes para a sífilis, descrevendo em cada um deles as ações exercidas, as doses e tempos de tratamento recomendados, os efeitos adversos e as vantagens e inconvenientes que apresentam. Descreve os esquemas terapêuticos recomendados nas diferentes fases e formas da sífilis exibindo diversas tabelas para simplificar os dados transmitidos. Reserva um capítulo dedicado ao tratamento da sífilis pela penicilina, onde expõe as vantagens da utilização do medicamento na terapêutica antissifilítica, salvaguardando alguns problemas relacionados com o seu uso indiscriminado, como a problemática da resistência bacteriana. Este trabalho resultou de uma “conferência proferida no Curso de Repetição e Atualização de Conhecimentos Médicos, organizado pela Faculdade de Medicina por iniciativa e em colaboração com o Conselho Regional do Porto da Ordem dos Médicos”¹ em 1947.

No X Curso de Férias da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra realizado em Julho de 1947 foi apresentada a lição “Aquisições recentes em urologia” proferida por L. de Moraes Zamith, médico nos Hospitais da Universidade de Coimbra. O conteúdo desta lição foi publicado na revista *Coimbra Médica* no mesmo ano. Em “Aquisições recentes em urologia”² Moraes Zamith refere alguns fatores que contribuíram para o desenvolvimento da especialidade. Menciona que trabalhos de investigação na área da anatomia e patologia forneceram dados importantes para o avanço dos conhecimentos, que técnicas de diagnóstico, como a aortografia desenvolvida por Reynaldo dos Santos, se tornaram imprescindíveis na deteção de patologias do foro urológico, que o aperfeiçoamento de técnicas cirúrgicas permitiu a realização de intervenções mais ousadas e que o surgimento de novos medicamentos, como a penicilina, permitiram combater eficazmente as infeções características da especialidade. No capítulo que dedicou à utilidade da penicilina em urologia, Moraes Zamith expressa a opinião que o insucesso da terapêutica com o fármaco está associado ao seu uso indiscriminado e que para uma boa orientação terapêutica é necessário identificar a sensibilidade do agente infetante ao medicamento e assegurar que não existem outros fatores que possam interferir no tratamento. O autor resume as etapas que, na sua opinião, o clínico deve seguir para garantir o sucesso de um tratamento com penicilina. Nesta comunicação o autor também aborda a utilização da estreptomomicina em urologia, novos tratamentos para o cancro da próstata e as indicações operatórias para a hipertrofia benigna da próstata.

Como podemos constatar pelos trabalhos apresentados a utilização da penicilina em urologia e especialmente no tratamento das doenças venéreas foi assunto amplamente retratado

¹ Ibid.

² L. de Moraes Zamith, “Aquisições recentes da urologia,” *Coimbra Médica* 14.7 (1947): 361–379.

por investigadores portugueses. Com o surgimento da penicilina houve desde muito cedo um elevado interesse por parte dos clínicos nacionais em utilizar o medicamento no tratamento destas patologias, com a publicação dos resultados dos seus trabalhos contribuíram para o enriquecimento dos conhecimentos existentes e comprovarem os resultados obtidos no estrangeiro. Verificamos que as dificuldades na obtenção de penicilina não impediram que clínicos portugueses como Diogo Furtado, Eduardo Botelho de Gusmão e João Manuel Bastos realizassem importantes trabalhos de investigação e dessem o seu contributo para o avanço dos conhecimentos sobre a utilização do medicamento nesta área. Os trabalhos de revisão de Sá Penella e Aureliano da Fonseca também demonstram a preocupação da classe médica na atualização de conhecimentos e na divulgação dos mesmos.

Outra área de estudo que desde o início da introdução da penicilina em Portugal incitou o interesse dos investigadores nacionais foi a utilização do medicamento no tratamento da endocardite bacteriana. Antes do surgimento da penicilina a endocardite bacteriana era uma doença com elevado índice de mortalidade que afetava maioritariamente a população jovem¹. Estudos iniciais sobre a ação da penicilina no tratamento de diversas patologias realizados nos EUA pelo Committee on Medical Research consideraram o medicamento ineficaz no tratamento da endocardite bacteriana subaguda². Com base nestes resultados e nas restrições impostas pelas reduzidas quantidades de penicilina existentes a comissão nomeada pelo National Research Council desaconselhou a utilização do medicamento no tratamento desta patologia³, apesar deste desencorajamento alguns investigadores persistiram com os seus trabalhos. Leo Loewe e seus colaboradores conseguiram com a colaboração da Charles Pfizer Company obter penicilina para tratar, com sucesso, sete casos clínicos de endocardite bacteriana subaguda, o resultado das suas observações foi publicado em Janeiro de 1944 no *The Journal of the American Medical Association*⁴. Mais tarde Martin Henry Dawson e Thomas H. Hunter⁵ nos EUA e Robert Cruickshank e A. Dolphin⁶ no Reino Unido realizaram trabalhos que comprovaram o valor da penicilina no tratamento endocardite bacteriana. Em Portugal apesar das dificuldades existentes na obtenção de penicilina investigadores nacionais como Leopoldo

¹ Ian R Gray, “Infective endocarditis 1937-1987,” *British Heart Journal* 57 (1987): 211–213.

² Richards, “Penicillin - Statement released by the Committee on Medical Research”, *op. cit.*

³ Leo Loewe et al., “Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis - Report of seven consecutive successfully treated patients,” *The Journal of the American Medical Association* 124.3 (1944): 144–149.

⁴ *Ibid.*

⁵ Martin Henry Dawson e Thomas H. Hunter, “The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin,” *The Journal of the American Medical Association* 127.3 (1945): 129–137.

⁶ Robert Cruickshank e A. Dolphin, “Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis,” *British Medical Journal* 1.4408 (1945): 897–901.

Figueiredo, H. Paula Nogueira e Edmundo Lima Basto não deixaram de contribuir para o estudo da ação do medicamento na terapêutica desta patologia.

Em 1946 Leopoldo Figueiredo e Arsénio Nunes publicaram na revista *Clínica Contemporânea* o artigo “Tratamento com penicilina num caso de endocardite lenta”¹. Este trabalho resultou da observação de um caso clínico tratado pelos autores no Centro de Estudos de Doenças Infeciosas do Instituto para a Alta Cultura localizado no serviço número 2 do Hospital do Rêgo, cujo diretor era o Prof. Doutor Fernando da Fonseca. No artigo os autores fazem uma revisão dos trabalhos publicados da literatura estrangeira, sendo que os primeiros estudos sobre a utilização da penicilina no tratamento da endocardite bacteriana não foram animadores mas que trabalhos posteriores revelaram o valor do medicamento no tratamento desta patologia. O caso observado, pelos investigadores, deu entrada a 3 de Outubro de 1944, tendo iniciado imediatamente após a confirmação do diagnóstico o tratamento com sulfamidas; como não se observaram melhorias na doente os clínicos iniciaram, a 14 de Novembro, a administração de penicilina². Por dificuldades na obtenção do medicamento o tratamento teve que ser interrompido em 23 de Novembro, apesar de se observarem algumas melhorias. Após a interrupção do tratamento, a doente voltou a piorar e a 20 de Julho de 1945 os clínicos iniciaram novamente a administração do medicamento. Embora a doente tivesse demonstrado melhorias significativas após trinta dias de tratamento viria a falecer a 7 de Outubro devido a insuficiência cardíaca. Da observação deste caso os autores concluíram sobre a importância de um diagnóstico atempado da doença, da determinação da sensibilidade do agente à penicilina e da implementação da terapêutica com este medicamento em doses suficientemente elevadas e por um período de tempo tal que impeçam o aparecimento de resistências bacterianas e o consequente insucesso do tratamento.

Também em 1946 H. Paula Nogueira publicou na revista *Clínica Contemporânea* o artigo “Resultados do tratamento pela penicilina nalguns casos de endocardite bacteriana subaguda”³ que resultou da observação de nove casos clínicos tratados na segunda clínica

¹ Leopoldo Figueiredo e Arsénio Nunes, “Tratamento com penicilina num caso de endocardite lenta,” *Clínica Contemporânea* 1.2 (1946): 89–96.

² No arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa encontramos o registo de um pedido de penicilina efetuado por Leopoldo de Figueiredo (processo individual número 1161 com o questionário/requerimento número 2017). O processo encontra-se incompleto não nos sendo possível apurar a data em que foi feita a requisição nem a patologia do doente, no entanto cremos que não se trata do doente mencionado neste caso clínico visto que este doente é do sexo feminino e o doente cuja requisição encontramos na CVP é do sexo masculino. Documento localizado no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, in: *Cruz Vermelha Portuguesa – Junta Consultiva de Distribuição da Penicilina em Portugal – Volume I, 1944 – 1945*, (Lisboa).

³ H. Paula Nogueira, “Resultados do tratamento pela penicilina nalguns casos de endocardite bacteriana subaguda,” *Clínica Contemporânea* 1.4 (1946): 213–223.

médica do Hospital Escolar de St^a Marta cujo diretor era o Prof. Doutor. Pulido Valente. Na revisão da bibliografia, o autor retrata somente os trabalhos mais recentes que foram publicados sobre a temática pois refere que Leopoldo Figueiredo, em artigo publicado num número anterior da revista, apresentou um resumo alargado dos estudos existentes sobre o tratamento desta patologia com penicilina. Em nota de rodapé Paula Nogueira pede a colaboração dos colegas na angariação de casos de endocardite bacteriana subaguda que surjam nos seus serviços. O autor passa depois a descrever os elementos clínicos que considera essenciais nos nove casos de endocardite bacteriana que observara. No primeiro caso apresentado por Paula Nogueira encontrámos uma discrepância nas datas relativamente aos dados de que dispomos e da informação que possuímos sobre a chegada da penicilina a Portugal. Neste caso o autor refere que a primeira série de tratamentos com penicilina foi efetuada entre 5 e 17 de Agosto de 1944, tendo sido administradas 15 000 unidades do medicamento de três em três horas o que perfaz um total de 1 440 000 unidades de penicilina aplicadas durante os doze dias de tratamento. Segundo é do nosso conhecimento a importação regular de penicilina para o nosso país só teve início em Setembro de 1944¹, as quantidades disponíveis para distribuição eram escassas e o preço de cada ampola de 100 000 unidades do medicamento era bastante elevado², para um tratamento com 1 440 000 unidades de penicilina seriam necessárias quinze ampolas de 100 000 unidades o que importaria um custo de 3 450\$00, um valor exorbitante para a maioria dos doentes. Dos nove casos apresentados pelo autor seis sobreviveram, o que equivale a 66,7%, um prognóstico muito positivo para uma doença que era quase sempre fatal antes do surgimento da penicilina³.

O tema da endocardite bacteriana subaguda continuou a ser investigado por Henrique Paula Nogueira. Em 1950 o clínico publicou na revista *Arquivos do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana* a sua tese de doutoramento à Faculdade de Medicina de Lisboa. No trabalho “Endocardite bacteriana subaguda”⁴ Paula Nogueira estuda, entre outros, o contributo da penicilina na evolução das lesões provocadas pela endocardite bacteriana, concluindo que o medicamento melhora significativamente o prognóstico da doença. Na elaboração da sua tese o autor consultou os trabalhos publicados por Luís da Silva Carvalho e Pimentel Barata sobre a penicilina.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada à Direcção Geral das Alfandegas em 11 de Setembro 1944, número de ordem 4406”, *op. cit.*

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Comunicações à Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa apresentadas na sessão de 18 de Outubro de 1944”, *op. cit.*

³ Gray, “Infective endocarditis 1937-1987”, *op. cit.*

⁴ Henrique de Paula Nogueira, “Endocardite bacteriana subaguda,” *Arquivos do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana* 10.1 (1950): 1-137.

Clínicos de outras especialidades médicas também abordaram a utilização do medicamento nas suas áreas. Cavaleiro de Ferreira e Matos Sousa publicaram, em 1946, no *Boletim da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia* o artigo “O que vale a penicilinoterapia em oftalmologia?”¹ Onde abordam a problemática da utilização da penicilina em oftalmologia. Os autores referem que inicialmente a terapêutica com penicilina era encarada como o tratamento de eleição em todos os problemas infecciosos mas o surgimento de alguns casos de insucesso levaram diversos clínicos a encará-la com um certo ceticismo. Os autores esclarecem sobre alguns fatores que consideram contribuir para o sucesso da terapêutica com penicilina em oftalmologia e algumas razões pelas quais a utilização do medicamento na especialidade não gera resultados positivos. São apresentados os resultados de diversos casos clínicos que foram tratados com penicilina e acompanhados pelos autores².

Na área da psiquiatria a utilização de penicilina também foi abordada. Rui Clímaco em “Revisão clínica das psicoses infecciosas e pós infecciosas”³ publicado em 1946 na revista *A Medicina Contemporânea* refere a administração de penicilina, com sucesso, num caso de confusão mental alucinogénica provocado por uma septicémia estafilocócica. O doente foi internado na Clínica Psiquiátrica da Faculdade de Medicina de Coimbra em Novembro de 1944, o autor descreve pormenorizadamente a história clínica do doente, os exames efetuados, a terapêutica instituída e a evolução da sintomatologia. No tratamento com penicilina, Rui Clímaco refere as doses administradas, a frequência da administração e a dose total empregue (500 000 unidades), menciona as dificuldades encontradas na obtenção do medicamento e que estas só foram resolvidas, a 9 de Dezembro de 1944, após a intervenção do Diretor dos Hospitais da Universidade de Coimbra junto da Cruz Vermelha Portuguesa⁴. Após a discussão do caso

¹ Cavaleiro de Ferreira e Matos Sousa, “O que vale a penicilinoterapia em oftalmologia?,” *Boletim da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia* V (1946): 230–239.

² Os casos clínicos descritos foram tratados no Instituto Oftalmológico Dr. Gama Pinto, na Clínica Oftalmológica da Universidade de Strasbourg (onde Cavaleiro de Ferreira era bolseiro) e no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santo António dos Capuchos. No Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa encontramos registo de penicilina requisitada pelo Instituto Oftalmológico Dr. Gama Pinto em Novembro de 1944 - Carta do Instituto Oftalmológico Dr. Gama Pinto de 03 de Novembro de 1944 - Número de ordem de entrada 4868. In: *Livro de correspondência recebida*. Lisboa, 1944 e Carta do Instituto Oftalmológico Dr. Gama Pinto de 07 de Novembro de 1944 - Número de ordem de entrada 4893. In: *Livro de correspondência recebida*. Lisboa, 1944.

³ Clímaco, “Revisão clínica das psicoses infecciosas e pós infecciosas”, *op. cit.*

⁴ No Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa encontramos registo da requisição - Telegrama do Dr. João Porto, Diretor dos Hospitais da Universidade de Coimbra em 05 de Dezembro de 1944 - Número de ordem de entrada 5714. In: *Livro de correspondência recebida*. Lisboa, 1944 - e da receção de cinco ampolas de penicilina pelo Diretor dos Hospitais da Universidade de Coimbra - Telegrama do Dr. João Porto, Diretor dos Hospitais da Universidade de Coimbra em 08 de Dezembro de 1944 - Número de ordem de entrada 5812. In: *Livro de correspondência recebida*, (Lisboa, 1944) – em Dezembro de 1944. Não podemos garantir que estas ampolas de penicilina terão sido as empregues por Rui Clímaco no tratamento do doente mencionado no seu artigo mas a coincidência de datas e na quantidade de penicilina administrada leva-nos a supor que se tratam das mesmas.

clínico o autor faz uma revisão da bibliografia sobre psicoses infecciosas e pós-infecciosas, no capítulo onde aborda a terapêutica da infeção refere as vantagens da utilização da penicilina em detrimento das sulfamidas. Relativamente ao caso clínico que apresentou Rui Clímaco mostrou-se surpreso com a ação do medicamento, afirmando que “muito embora estivéssemos convencidos de que a dose de penicilina empregada era insuficiente, ficámos altamente surpreendidos ao verificar que os abscessos múltiplos tinham sido absorvidos sem deixar quaisquer vestígios”¹.

A ginecologia e obstetrícia são especialidades em que introdução da penicilina na terapêutica também veio trazer benefícios². Alberto Reis publicou, em 1946, na revista *Portugal Médico* o artigo “Sobre a penicilina em ginecologia e obstetrícia”³ Onde refere três casos clínicos de septicémia tratados com o medicamento. Na opinião do autor “o tratamento das septicémias puerperais e post-abortum sofreu grande revolução com a descoberta da penicilina”⁴, Relativamente à sua experiência Alberto Reis afirma que “a ação da penicilina foi brilhante nos três casos de que nos ocupamos”⁵. Albertino da Costa Barros, obstetra dos Hospitais da Universidade de Coimbra, apresentou II Congresso Luso-Espanhol de Obstetrícia e Ginecologia realizado em Lisboa entre 2 e 5 de Maio de 1948 a comunicação “Quimioterapia e antibioterapia das infeções puerperais”⁶ que foi publicada em 1949 na *Revista Portuguesa de Obstetrícia, Ginecologia e Cirurgia*. Nesta comunicação o autor abordou o tratamento das infeções puerperais com quimioterápicos e antibióticos, fazendo referência às estatísticas apresentadas por autores estrangeiros e aos casos clínicos que observou nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Este trabalho muito completo e detalhado demonstra as vantagens da utilização da penicilina no tratamento de infeções obstétricas e ginecológicas. Albertino da Costa Barros surge como um dos pioneiros na utilização clínica da penicilina em Portugal. A consulta que efetuamos no Arquivo da Universidade de Coimbra a papeletas dos Hospitais da Universidade de Coimbra de Setembro de 1944 a Agosto de 1946 revelou que este clínico foi um dos principais prescritores do medicamento naquela instituição.

¹ Clímaco, “Revisão clínica das psicoses infecciosas e pós infecciosas”, *op. cit.*

² Leonard Colebrook, “The story of puerperal fever - 1800 to 1950,” *British Medical Journal* 1.4961 (1956): 247–252.

³ Alberto Reis, “Sobre a penicilina em ginecologia e obstetrícia,” *Portugal Médico* 30.4 (1946): 147–151.

⁴ *Ibid.*

⁵ *Ibid.*

⁶ Albertino da Costa Barros, “Quimioterapia e antibioterapia das infeções puerperais,” *Revista Portuguesa de Obstetrícia, Ginecologia e Cirurgia* 2.4 (1949): 199–250.

Da investigação realizada na literatura científica da época ficámos conhecedores de que foram realizados, em Portugal, estudos com penicilina em todas as áreas onde o medicamento demonstrou ter eficácia clínica. Apesar das dificuldades na obtenção do fármaco os investigadores nacionais realizaram trabalhos de elevado valor científico sobre os aspetos clínicos da utilização da penicilina bem como com sobre os aspetos tecnológicos do fármaco. As universidades portuguesas preocuparam-se em transmitir aos seus alunos conhecimentos atualizados sobre o medicamento de forma a prepará-los para a sua atividade profissional. Através da informação contida nos artigos publicados médicos e farmacêuticos contactaram com a nova realidade terapêutica que lhes permitiu, quando a penicilina ficou disponível, utiliza-la de modo eficaz contribuindo para o sucesso dos tratamentos efetuados.

1.6. As primeiras importações através da indústria

Nos anos 40 o abastecimento de medicamentos em Portugal estava dependente da importação visto que a produção nacional não conseguia satisfazer um terço das necessidades do país¹. Em 1945 a penicilina começou a ser importada dos EUA como medicamento e até 1948 a abastecimento de antibióticos em Portugal era, como referimos, dependente da importação².

Em Janeiro de 1945 a distribuição de penicilina ainda se encontrava sobre o controlo da CVP mas antevendo o incremento da produção mundial e a integração do fármaco no circuito habitual de distribuição de medicamentos, o Laboratório Sanitas anunciou na revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* a chegada em breve do medicamento ao nosso país. De acordo com o anúncio “por contrato celebrado com os Laboratórios Schenley e devidamente autorizado pelo departamento de estado (E.U.A.). O Laboratório Sanitas ficou habilitado a fornecer toda a penicilina necessária para Portugal e colónias. A primeira remessa chegará breve. Oportunamente o Laboratório Sanitas anunciará a data exata da receção”³. Este anúncio foi o primeiro que encontramos, na bibliografia médica consultada, sobre a importação de penicilina através da indústria farmacêutica.

¹ Gerardo Matta, “Editorial - A indústria farmacêutica portuguesa,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 22.4 (1972): 291–297.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I*, (Lisboa: Gráfica Boa Nova Lda, 1956): 112.

³ Laboratório Sanitas, “Publicidade penicilina Janeiro 1945,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XI.1 (1945): III.

O Instituto Pasteur de Lisboa também foi um dos laboratórios pioneiros na importação de penicilina em Portugal, a sua disponibilidade para distribuir o medicamento foi anunciada no número 29 de 1945 da revista *Portugal Médico*. A notícia refere que “o Instituto Pasteur de Lisboa está apto a fornecer penicilina embora, por enquanto, a quantidade de que dispõe seja limitada; e, por isso, com razão pede que as receitas que os médicos lhe enviem se destinem apenas aos casos cujas indicações sejam precisas ou cuja gravidade justifique a imediata aplicação do medicamento”¹.

Em Julho de 1945 quando a penicilina foi integrada no circuito comercial de venda de medicamentos a CRPQF elaborou diretivas de modo a que a sua distribuição ocorresse sem perturbações nem falhas no abastecimento. A 13 de Julho de 1945 o Grémio Nacional das Farmácias comunicou às farmácias portuguesas, por meio de circular, as diretivas emitidas pela CRPQF para a venda de penicilina nos seus estabelecimentos². De acordo com o documento a cedência de penicilina exigia a apresentação de uma receita médica onde deveria constar o nome e morada do doente e não poderiam ser vendidas mais de seis ampolas do medicamento por cada receita médica. O armazenamento da penicilina só era permitida quando as farmácias assegurassem as condições exigidas para a conservação do medicamento e até ao máximo de seis ampolas, as requisições de penicilina efetuadas aos importadores teriam obrigatoriamente que ser validadas pela CRPQF, as farmácias do Porto, Lisboa e Coimbra poderiam requisitar até vinte ampolas de penicilina para satisfazer os pedidos do medicamento efetuados durante o serviço noturno e de fim-de-semana. Era exigido às farmácias a elaboração de um diário para o registo dos fornecimentos realizados, onde deveria constar o nome e a morada do doente, a quantidade de ampolas fornecidas por receita e o respetivo número de ordem das ampolas. A circular indica que “os meios de se poderem conservar as ampolas de penicilina são o uso de frigorífico ou geleira em que sejam mantidas uma temperatura inferior a 10º centígrados, isto é, entre 4º e 10º”³. Nesta circular também são indicados os laboratórios importadores de penicilina, o Instituto Pasteur de Lisboa, a Farmácia Barral e o Laboratório Sanitas com delegações em Lisboa, Porto e Coimbra e a Sociedade Industrial Farmacêutica e Santos Mendonça Ld.^a em Lisboa.

¹ “Notícias e informações - Penicilina,” *Portugal Médico* 29.anexos (1945): 64.

² Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos - Delegação Regional de Coimbra, “Circular número 66 do Grémio Nacional das Farmácias enviada à Farmácia Cruz Viegas a 13 de Julho de 1945”, *op. cit.*

³ *Ibid.*

Apesar de terem sido instituídos processos para garantir o abastecimento e a distribuição de penicilina nas farmácias portuguesas as quantidades do medicamento existentes eram ainda reduzidas o que ocasionou alguns problemas de fornecimento do fármaco. Esta situação levou a que a 25 de Julho de 1945 a Secção do Porto do Grémio Nacional das Farmácias solicitasse ao diretor da revista *Jornal do Médico* a publicação de uma nota de esclarecimento sobre o facto¹. A nota informa que apesar de terem sido seguidas as diretivas da CRPQF ainda não fora possível abastecer convenientemente todas as farmácias de modo a assegurar o aviamento integral da totalidade das receitas médicas. De acordo com o Grémio esta situação resultava, para além da inexistência de quantidades suficientes de penicilina, do facto dos custos de armazenamento da mesma serem incomportáveis para algumas farmácias. Apesar das dificuldades expressas foi garantido o abastecimento das farmácias de maior movimento da cidade e instituído um Serviço Informativo Telefónico para esclarecer utentes e clínicos sobre as farmácias habilitadas a fornecer o medicamento durante o serviço noturno ou de fim-de-semana.

O abastecimento de penicilina nas principais cidades estava garantido pela existência de delegações dos laboratórios importadores. O Instituto Pasteur de Lisboa, o Laboratório Sanitas e a Farmácia Barral tinham delegações no Porto e em Coimbra² assegurando o fornecimento do medicamento nas farmácias destas cidades. O aprovisionamento de penicilina nas farmácias do interior era efetuado pelo correio. A falta de acondicionamento adequado do medicamento durante o transporte levantou dúvidas quanto a eventuais alterações do fármaco³. Foi sugerido que estas alterações poderiam ser responsáveis pela perda de eficácia do medicamento. Quando havia fracasso do tratamento além de serem consideradas a falta de sensibilidade do microrganismo e a resistência desenvolvida por este à penicilina também tinha que ser ponderada a eventual perda de atividade resultante do acondicionamento impróprio durante o transporte do medicamento⁴.

Em Agosto de 1945 as diretivas da CRPQF sobre a venda de penicilina foram publicadas pela revista *Eco Farmacêutico*. A entidade reguladora dos medicamentos alertou que as remessas de penicilina existentes eram insuficientes para cobrir as necessidades do

¹ A. de Lemos, “Penicilina - Uma carta do Grémio Nacional das Farmácias (secção do Porto),” *Jornal do Médico* 6.132 (1945): 299.

² Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos - Delegação Regional de Coimbra, “Circular número 66 do Grémio Nacional das Farmácias enviada à Farmácia Cruz Viegas a 13 de Julho de 1945”, *op. cit.*

³ “Sobre transporte e cor da penicilina,” *Jornal do Médico* 7.170 (1946): 570.

⁴ Remo Noronha, “O transporte da penicilina,” *Jornal do Médico* 7.171 (1946): 688.

medicamento sendo inevitável implementar medidas que assegurassem o fornecimento e a distribuição adequada do mesmo evitando ruturas de *stock*. A CRPQF classificou a penicilina como um medicamento de prescrição médica obrigatória, decretou que a sua venda só poderia ser efetuada em farmácias, que só poderiam ser vendidas até 6 ampolas de penicilina por cada receita médica e que as farmácias poderiam armazenar até 6 ampolas do medicamento, quantidade renovável mediante requisição ao importador. As farmácias a efetuar serviço noturno ou de fim-de-semana deveriam estar aptas para aviar qualquer receita de penicilina.

Na opinião da revista *Eco Farmacêutico* a obrigatoriedade da venda de penicilina em farmácias constitui um triunfo dos “bons princípios”¹. Segundo a revista, antes da deliberação da CRPQF, foram consideradas outras possibilidades para o local de venda do medicamento mas a polémica em torno do assunto só existiu “porque até então ninguém se lembrava que a Penicilina é um medicamento e como tal só devia e podia ser vendida pela farmácia”². O *Eco Farmacêutico* considera a deliberação da entidade reguladora dos medicamentos como um “acto de justiça e de defesa da saúde pública”³. Questões relacionadas com a venda de penicilina fora das farmácias já haviam sido abordadas pela revista. A 13 de Março de 1945 o *Diário Popular* publicou a notícia “Especulação com penicilina”. De acordo com a mesma a escassez de penicilina estava a ocasionar especulação do seu preço e a forma de se evitar esta situação seria a venda do medicamento diretamente pelos médicos. O *Eco Farmacêutico* através da sua rubrica *Interesses Profissionais*⁴ contestou a opinião do *Diário Popular* argumentando que tais situações seriam impedidas se a penicilina fosse vendida somente em farmácias, com obrigatoriedade de prescrição médica, foi referido que a farmácia tem um profissional de saúde sempre presente e encontra-se obrigada, por lei, a respeitar o preço marcado na embalagem o que a torna no único canal fidedigno para a venda do medicamento.

As dificuldades na obtenção de penicilina levaram à divulgação de notas informativas, “comunica-nos a firma Couto, Lda., (Farmácia Higiénica), com sede no Largo de S. Domingos, 108, Porto, que acaba de receber uma remessa de Penicilina, em ampolas de 100 000 U. Oxford, ao preço de 100\$00 para público”⁵. A publicação destas notas de esclarecimento evitava eventuais perdas de tempo na obtenção do medicamento. Através desta notícia também ficamos

¹ “Regulamento da venda da Penicilina”, *op. cit.*

² “Dois assuntos,” *Eco Farmacêutico* 7.58 (1945): 1.

³ *Ibid.*

⁴ “Mas que conclusão!!,” *Eco Farmacêutico* 7.54 (1945): 4.

⁵ “Penicilina,” *Eco Farmacêutico* 7.59 (1945): 8.

conhecedores do preço de cada ampola de medicamento e embora o seu custo tivesse baixado substancialmente continuava bastante elevado.

Em Novembro de 1945 as quantidades de penicilina disponíveis já eram suficientes para suprir as necessidades do mercado. Mediante esta situação o Ministério da Economia mandou publicar uma nota de imprensa onde informava que “em virtude de estarem a chegar ao País, com certa regularidade as remessas de penicilina, entende a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, de acordo com a Direcção Geral de Saúde Pública, ser desnecessário continuar a observar as medidas em devido tempo tomadas sobre a venda deste medicamento, pelo que as mesmas são eliminadas a partir desta data, exceto no que respeita à sua aplicação, que só poderá fazer-se, como até aqui, sob prescrição e responsabilidade médica”¹. Além de ter sido publicada na revista *Eco Farmacêutico* esta nota de imprensa também foi veiculada no *Jornal do Médico*².

1.7. A indústria farmacêutica portuguesa e a produção de medicamentos com penicilina

Nos anos 30 o abastecimento de medicamentos em Portugal era quase exclusivamente efetuado pela indústria farmacêutica estrangeira, a produção nacional estava limitada a pequenos laboratórios na sua maioria anexos a farmácias, sendo os medicamentos elaborados de forma artesanal³. Após a II Guerra Mundial, mesmo sem o benefício da proteção legal e sem uma indústria química desenvolvida para fornecimento de matérias-primas⁴, a indústria farmacêutica nacional desenvolveu-se e apesar de não ter atingido as dimensões da indústria farmacêutica de alguns países fortemente industrializados estava-lhes equiparada em termos de qualidade das especialidades farmacêuticas que produzia. Entidades reguladoras internacionais como a FDA (Food and Drug Administration) e a EFTA (European Free Trade Association)

¹ “Cessaram as restrições na venda da Penicilina,” *Eco Farmacêutico* 7.91 (1945): 19.

² Ministério da Economia, “Venda de penicilina” *op. cit.*

³ Matta, “Editorial - A indústria farmacêutica portuguesa”, *op. cit.* Sobre a indústria farmacêutica portuguesa vejam-se os estudos de J.P. Sousa Dias, “A formação da indústria farmacêutica em Portugal: os primeiros laboratórios (1890-1914)”, *Revista Portuguesa de Farmácia* 43.4 (1993): 47–56; “Contributo para um dicionário das empresas da indústria farmacêutica portuguesa na primeira metade do Século XX”, *Medicamento, História e Sociedade*. Nova série. 12 (1997): 1–12.

⁴ *Actas I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, Volume II*, vols. (Lisboa: Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, 1968): 102. Sobre a indústria portuguesa pode ver-se a obra geral Manuel Ferreira Rodrigues e José M. Amado Mendes, *História da Indústria Portuguesa - Da Idade Média aos nossos dias*, (Mem Martins: Europa-América, 1999).

inspeccionaram as unidades fabris nacionais e aprovaram as metodologias empregues¹. A visão de alguns empresários contribuiu para esta situação, modernizaram as suas empresas, apostaram na formação, no estrangeiro, de técnicos qualificados de modo a poderem acompanhar as necessidades do mercado, criando uma “mentalidade industrial e científica”² e abrindo “novas perspectivas à Industrial Nacional de Medicamentos”³. O estabelecimento de ligações com indústrias farmacêuticas internacionais permitiu que os laboratórios nacionais pudessem “fabricar sob licença”⁴ um vasto número de especialidades assimilando o *know-how* dessas indústrias bem como ser estimulados pela motivação das “equipas técnico-científicas altamente evoluídas”⁵. No campo de pesquisa e do desenvolvimento, apesar dos esforços de algumas empresas, os apoios económicos eram praticamente inexistentes tornando-se muito difícil competir com países que apostaram fortemente nesta área⁶.

A inexistência, antes dos anos 60, de uma indústria nacional produtora de matérias-primas significativa contribuiu para que a indústria farmacêutica nacional tivesse um crescimento lento, a partir desta década e com o início da produção de antibióticos, começou a desenvolver-se progressivamente. Apesar do acréscimo verificado, a indústria nacional ainda se encontrava dependente do mercado estrangeiro para a aquisição de matérias-primas, trabalhos de investigação realizados pela indústria farmacêutica estrangeira levavam à descoberta de novas moléculas não permitindo alterar significativamente este panorama. O registo de patentes por parte das empresas estrangeiras também lhes permitiu manter a exclusividade da venda das especialidades farmacêuticas produzidas, apresentando-as no mercado como produto final⁷.

Embora a indústria farmacêutica nacional dependesse quase exclusivamente do estrangeiro para o fornecimento de matérias-primas a aquisição de materiais de acondicionamento era efetuada maioritariamente no mercado nacional, a indústria vidreira, de cartonagem e papel, de borracha e de plásticos⁸ encontram-se entre as indústrias que contribuíram e beneficiaram do desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional⁹.

¹ Matta, “Editorial - A indústria farmacêutica portuguesa”, *op. cit.*

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

⁵ *Ibid.*

⁶ Luís Nogueira Prista, “Farmácia industrial - Indústria, investigação e ensino,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 16.2 (1966): 105–107.

⁷ *Actas I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, Volume II, op. cit.*: 104.

⁸ *Ibid.*

⁹ Não é nosso objectivo fazer uma história da indústria farmacêutica em Portugal. Estamos conscientes que uma abordagem profunda da história da indústria farmacêutica em Portugal passa necessariamente pela sua integração ou articulação com a história da indústria portuguesa para a cronologia em questão e com a política neste setor do Estado Novo.

Em 1956 a CRPQF compilou informação que recolheu desde a sua criação em 1940 e publicou em dois volumes dados referentes à indústria farmacêutica, à farmácia e ao comércio de “Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais”¹. Os elementos divulgados nestes livros permitem-nos conhecer concretamente a situação do setor dos medicamentos e através das estatísticas apresentadas ficamos conhecedores da evolução das diversas vertentes deste setor desde 1940 até 1954.

Além de veicular informações concretas sobre a produção e comércio dos medicamentos especializados a CRPQF também emitiu algumas opiniões sobre este ramo de atividade. São apresentados diversos fatores considerados por aquela comissão como impedimento para a rápida dinamização da indústria produtora de medicamentos em Portugal. A existência de um número elevado de pequenos laboratórios dispersos pelo país, sem organização técnica e sem investimento na investigação; a desacreditação do público e da classe médica na produção nacional de medicamentos; a existência de um elevado número de especialidades farmacêuticas no mercado, por vezes sem qualidade, ocasiona uma concorrência desleal por parte de algumas entidades, dificulta a prescrição dos clínicos, aumenta os encargos de armazenamento, impossibilita a produção em grande escala o que conseqüentemente impede a diminuição do custo e dificulta a fiscalização por parte das entidades competentes. Esta opinião foi partilhada por médicos, como J. Andresen Leitão, e farmacêuticos, o caso de Alberto Mourato. O clínico J. Andresen Leitão entende que “o excesso de especialidades farmacêuticas prejudica a escolha criteriosa do bom remédio e a luta entre a propaganda das casas comerciais desorienta os clínicos que não têm quem lhes dê seguras indicações das drogas que lhes oferecem. A pouca venda da maioria dos medicamentos especializados fazem-nos estagnar perigosamente nas prateleiras das farmácias em peso morto no deve-haver do farmacêutico”². Para Alberto Mourato “a falta de critério no lançamento das especialidades farmacêuticas tem permitido que se tenha vindo a criar, nestes últimos anos, uma situação que apresenta numerosos inconvenientes para todas as pessoas relacionadas, direta ou indiretamente, com as atividades farmacêuticas(...)os médicos veem-se impossibilitados de conhecer todos os produtos que a

¹ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I e II*, (Lisboa: Gráfica Boa Nova Lda, 1956). Sobre os primórdios da regulação do medicamento em Portugal veja-se: Micaela Figueira de Sousa, João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, “Ciência, técnica e indústria farmacêutica em Portugal: primórdios da regulação dos medicamentos, anos 40-50”. In: Carlos Fiolhais, Carlota Simões e Décio Martins, *Congresso Luso-Brasileiro de História das Ciências. Universidade de Coimbra, 26 a 29 de Outubro de 2011. Livro de Actas*, (Coimbra: 2011): 929–942.

² J. Andresen Leitão, “Editorial - A multiplicação das especialidades farmacêuticas,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 118.3 (1954): 113–116.

indústria lhes oferece e nem podem selecionar os de maior interesse”¹. E continua falando dos laboratórios: “os laboratórios veem-se forçados a fabricar uma grande variedade de produtos de pouca venda, com grande aumento de trabalho e despesas de estudo e propaganda sem que recebam compensação material do seu esforço”². Sobre a venda nas farmácias de oficina refere: “as farmácias são prejudicadas no seu comércio pois não conseguem abastecer-se de todos os produtos existentes no mercado, e são obrigadas, além disso, a empregar uma parte considerável dos seus lucros na aquisição das novas especialidades”³. Este autor apresenta ainda algumas “sugestões para o condicionamento das especialidades farmacêuticas” que na sua opinião poderão contribuir para “que as atividades farmacêuticas se orientem em benefício de todos”⁴.

Consciente dos problemas decorrentes do elevado número de especialidades farmacêuticas existentes no mercado nacional foi promulgado em 18 de Dezembro de 1957, o Decreto nº 41 448⁵. Este documento oficial, considerado um dos mais rigorosos entre os principais países produtores⁶, pretendia regulamentar a introdução de novas especialidades farmacêuticas no mercado, para estudar e dar parecer sobre as mesmas foi criada a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos. Esta Comissão, constituída pelo Diretor-geral de Saúde, um representante da CRPQF, um médico indicado pela Ordem dos Médicos, um professor ou assistente da Faculdade de Farmácia ou de uma das escolas de farmácia, um professor ou assistente de uma das Faculdades de Medicina e por um farmacêutico indicado pelo Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, deveria dar parecer a respeito do interesse terapêutico do medicamento e sobre o benefício da sua produção industrial ou comercialização no mercado nacional. Entre a sua constituição, em 1958, e o final de 1962 a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos analisou 1641 processos, em 54,7% destes processos pediu esclarecimentos adicionais e em 44,9% solicitou ao laboratório da CRPQF a realização de análises complementares, elaborou pareceres definitivos sobre 1370 processos dos quais 66,1% foram favoráveis e 33,9% desfavoráveis⁷.

¹ Alberto Mourato, “Secção profissional - Aspectos da indústria farmacêutica nacional,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.3 (1954): 204–210.

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

⁵ Decreto nº 41 448 de 18 de Dezembro dos Ministérios do Interior e da Economia, *Diário do Governo*, 1ª Série, nº 287 de 18 de Dezembro de 1957.

⁶ A. Marques Leal, “Farmácia industrial - Editorial 1963 nº2,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 13.2 (1963): 226–229.

⁷ *Ibid.*

A inexistência de uma indústria química nacional também foi apresentado pela CRPQF como fator limitativo para o progresso da indústria farmacêutica portuguesa e como impeditivo para a independência do mercado estrangeiro na aquisição de matéria-prima. Relativamente a este ponto autores nacionais também teceram opiniões concordantes. O farmacêutico Henrique d'Assunção Silva entende que apesar dos progressos operados na indústria farmacêutica nacional esta continua dependente do estrangeiro para a obtenção de matéria-prima, segundo ele “a matéria é adquirida e, por isso, a indústria farmacêutica Nacional sofre um atraso sensível, imposto, por este facto, em relação aos países produtores dessa matéria primária, necessária e indispensável à nossa indústria farmacêutica”¹. E continua sobre as matérias-primas: “estas matérias-primas, base de toda a Indústria dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais, vinda das mais variadas origens e fronteiras, entra nos nossos laboratórios e é depois associada, dividida ou fracionada em diminutas doses, constituindo uma embalagem original de cada laboratório”². Luís Nogueira Prista afirma que é “lamentável que salvo raras e honrosas exceções, a Indústria Farmacêutica Portuguesa esteja limitada à obtenção da forma galénica e seu controle. As matérias-primas continuam, na maioria dos casos, a ser importadas”³, numa opinião crítica sobre a não existência de produção nacional.

A falta de investigação inovadora na indústria farmacêutica nacional também foi considerada como um aspeto contributivo para o condicionamento da sua afirmação e consolidação⁴. Uma maior colaboração entre a indústria e as universidades, com a elaboração de trabalhos científicos inovadores⁵, é encarado como crucial na orientação da indústria, sustentando o seu avanço⁶.

Para garantir a qualidade dos medicamentos e minimizar a existência de produtos sem eficácia terapêutica comprovada a CRPQF estabeleceu, em 1942, um laboratório para proceder à verificação analítica de medicamentos e produtos medicinais. Desde a sua fundação o número de análises efetuadas por ano, por este laboratório, aumentou substancialmente, passando de 72 amostras analisadas em 1942 para 2478 em 1954⁷. A partir de 1948 a penicilina também

¹ Henrique d'Assunção Silva, “Indústria farmacêutica I,” *Eco Farmacêutico* 15.145 (1953): 25–28.

² *Ibid.*

³ Prista, “Farmácia industrial - Indústria, investigação e ensino”, *op. cit.*

⁴ O. Pinto, “Farmácia industrial - Investigação e indústria,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 16.3 (1966): 205–206.

⁵ Henrique d'Assunção Silva, “Indústria farmacêutica II,” *Eco Farmacêutico* 16.149 (1954): 4–15.

⁶ Prista, “Farmácia industrial - Indústria, investigação e ensino”, *op. cit.*

⁷ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.*: 61–65.

começou a ser verificada analiticamente. De acordo com os dados apresentados pela CRPQF o número de amostras analisadas foi a seguinte:

Tabela 8 Número de amostras de penicilina e número total de amostras analisadas pelo laboratório de controlo analítico da CRPQF entre 1948 e 1954¹

| Ano | 1948 | 1949 | 1950 | 1951 | 1952 | 1953 | 1954 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Nº amostras penicilina | 126 | 447 | 394 | 545 | 853 | 689 | 452 |
| Total amostras | 640 | 940 | 965 | 1288 | 2283 | 2050 | 1759 |
| % | 20% | 48% | 41% | 42% | 37% | 34% | 26% |

Como podemos verificar a análise de medicamentos contendo penicilina foi muito significativa. Em 1949, quando surgiram em maior número no mercado medicamentos contendo penicilina manipulados em Portugal, a análise dos medicamentos contendo esta substância correspondeu a 48% do total de amostras analisadas pelo laboratório de controlo analítico da CRPQF o que demonstra, em nosso entender, a preocupação das entidades oficiais em comprovar e garantir a qualidade dos medicamentos contendo esta substância produzidos no nosso país.

Através da publicação “Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais” a CRPQF veiculou dados sobre o número de embalagens seladas de medicamentos especializados de produção nacional e de importação, assim como os respetivos valores de venda ao público. Para facilitar a interpretação dos dados recolhidos elaborámos duas tabelas, uma onde consta a relação do número de embalagens seladas de ambas as proveniências e outra com a relação dos valores de venda ao público desde 1940 a 1954. Em ambos os casos introduzimos os valores referentes à produção nacional de antibióticos para 1953 e 1954.

¹ Ibid: 65.

Tabela 9 Número de embalagens seladas de medicamentos especializados de produção nacional e de importação entre 1940 e 1954; número de embalagens seladas de antibióticos de produção nacional em 1953 e 1954¹

| Ano | Produção nacional | | Antibióticos produção nacional | | Importação | | Total |
|------|-------------------|------------|--------------------------------|------------|---------------|------------|------------|
| | Nº embalagens | % | Nº embalagens | % | Nº embalagens | % | |
| 1940 | 2.391.920 | 49% | | | 2.475.513 | 51% | 4.867.433 |
| 1941 | 4.221.786 | 64% | | | 2.372.237 | 36% | 6.594.023 |
| 1942 | 4.835.263 | 64% | | | 2.685.725 | 36% | 7.520.988 |
| 1943 | 5.894.206 | 62% | | | 3.680.205 | 38% | 9.574.411 |
| 1944 | 6.837.223 | 71% | | | 2.751.357 | 29% | 9.588.580 |
| 1945 | 7.966.221 | 75% | | | 2.640.923 | 25% | 10.607.144 |
| 1946 | 8.781.377 | 65% | | | 4.673.665 | 35% | 13.455.042 |
| 1947 | 8.829.131 | 62% | | | 5.324.945 | 38% | 14.154.076 |
| 1948 | 12.099.840 | 64% | | | 6.946.682 | 36% | 19.046.522 |
| 1949 | 12.729.020 | 62% | | | 7.706.539 | 38% | 20.435.559 |
| 1950 | 12.268.028 | 61% | | | 7.961.323 | 39% | 20.229.351 |
| 1951 | 15.178.886 | 64% | | | 8.569.412 | 36% | 23.748.298 |
| 1952 | 15.880.660 | 56% | | | 12.366.427 | 44% | 28.247.087 |
| 1953 | 16.117.967 | 58% | 4.259.806 | 26% | 11.804.379 | 42% | 27.922.346 |
| 1954 | 16.803.842 | 56% | 4.494.444 | 27% | 13.465.594 | 44% | 30.269.436 |

Ao analisarmos a tabela 9 verificamos que em 1940 o número de embalagens de medicamentos especializados selados provenientes de importação foi superior ao de produção nacional, ainda que esta diferença não fora muito significativa. A partir de 1941 a situação inverte-se passando o fabrico nacional de especialidades farmacêuticas a dominar o mercado. Podemos constatar que este cenário se mantém até ao final do período apresentado. Durante a II Guerra Mundial a supremacia do fabrico nacional acentua-se significativamente atingindo em 1945 os 75%; em nosso entender esta situação era previsível devido à dificuldade de

¹ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II*, (Lisboa: Gráfica Boa Nova Ld^a, 1956): 133–134.

circulação de bens existente durante este período. Entre 1946 e 1954 o número de embalagens de medicamentos especializados selados provenientes de importação voltou a aumentar, mas nunca superando o de produção nacional.

Relativamente ao número de embalagens de antibióticos de produção nacional seladas em 1953 e 1954 averiguamos que este atinge mais de um quarto do número total de embalagens de medicamentos selados de fabrico nacional, o que revela a importância deste grupo terapêutico no fabrico nacional de especialidades farmacêuticas e na nossa opinião no desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional. A CRPQF também expressou a mesma opinião quando afirma que “não é de estranhar que estes fabricos venham a produzir um forte desenvolvimento, nesta especialização dos laboratórios nacionais, pois é sobejamente conhecida a revolução operada no campo médico pelo aparecimento dos antibióticos”¹. Referindo-nos a 1954 o número de embalagens de antibióticos seladas, provenientes de importação, correspondeu a 6,2% do total de embalagens de medicamentos seladas nesse ano², uma percentagem bastante inferior à ocupada pelos antibióticos manipulados em Portugal relativamente à produção nacional de medicamentos especializados³.

Da análise da tabela 9 podemos igualmente concluir que o número de embalagens de medicamentos selados aumentou substancialmente entre 1940 e 1954. Em 1940 foram seladas 4.867.433 embalagens e em 1954 o número de embalagens seladas elevou-se para 30.269.436 o que correspondeu a um aumento de 621,87%. Entre 1947 e 1948 registou-se um incremento de 34,56%, valor bastante superior ao verificado entre os outros anos. Embora não tenhamos conseguido apurar valores exatos pensamos que o início da produção nacional de medicamentos contendo penicilina tenha contribuído para esta situação.

¹ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.*: 112.

² Ibid: 138.

³ Ibid: 115.

Tabela 10 Valor do preço de venda ao público dos medicamentos especializados de produção nacional e de importação entre 1940 e 1954; valor do preço de venda ao público dos antibióticos de produção nacional em 1953 e 1954¹

| Ano | Produção nacional | | Antibióticos Produção nacional | | Importação | | Total |
|------|-------------------|-----|-----------------------------------|-----|----------------|-----|----------------|
| | PVP | % | PVP | % | PVP | % | PVP |
| 1940 | 139.230,90 € | 30% | | | 321.572,15 € | 70% | 460.803,05 € |
| 1941 | 267.073,97 € | 46% | | | 313.882,59 € | 54% | 580.956,56 € |
| 1942 | 347.562,61 € | 48% | | | 371.560,75 € | 52% | 719.123,37 € |
| 1943 | 422.677,65 € | 45% | | | 514.326,70 € | 55% | 937.004,35 € |
| 1944 | 599.684,90 € | 59% | | | 409.184,63 € | 41% | 1.008.869,53 € |
| 1945 | 713.628,16 € | 61% | | | 457.932,33 € | 39% | 1.171.560,49 € |
| 1946 | 772.797,07 € | 53% | | | 673.218,98 € | 47% | 1.446.016,05 € |
| 1947 | 797.316,64 € | 47% | | | 905.735,72 € | 53% | 1.703.052,36 € |
| 1948 | 1.047.429,30 € | 42% | | | 1.420.546,77 € | 58% | 2.467.976,07 € |
| 1949 | 1.330.723,09 € | 55% | | | 1.088.489,23 € | 45% | 2.419.212,32 € |
| 1950 | 1.290.683,56 € | 50% | | | 1.316.213,59 € | 50% | 2.606.897,15 € |
| 1951 | 1.533.387,17 € | 58% | | | 1.099.502,19 € | 42% | 2.632.889,37 € |
| 1952 | 1.686.776,34 € | 54% | | | 1.443.985,73 € | 46% | 3.130.762,07 € |
| 1953 | 1.618.116,82 € | 52% | 508.512,05 € | 31% | 1.510.166,30 € | 48% | 3.128.283,12 € |
| 1954 | 1.573.023,84 € | 49% | 533.827,40 € | 34% | 1.611.479,15 € | 51% | 3.184.502,99 € |

Ao analisarmos os valores de venda ao público das especialidades farmacêuticas durante o mesmo período, apresentados na tabela 10, observamos um cenário ligeiramente diferente do exposto anteriormente. Em 1940, embora o valor de venda ao público das especialidades farmacêuticas provenientes de importação também fosse superior ao valor de venda ao público de especialidades farmacêuticas de produção nacional neste caso a diferença foi muito superior

¹ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II, op. cit.:* 133–134.

à existente entre o número de embalagens seladas de ambas as proveniências, o que significa que os medicamentos de importação seriam mais caros que os de fabrico nacional. Durante o período da II Guerra Mundial os valores de venda ao público dos medicamentos de importação também decresceram, voltando a aumentar em anos subsequentes mas neste caso ultrapassaram os valores de venda ao público dos medicamentos de produção nacional, comprovando que estes chegavam ao mercado com um custo inferior aos de origem estrangeira.

No caso dos antibióticos fabricados em Portugal em 1953 e 1954 é novamente evidente o peso que exerceram no setor, sendo responsáveis, em 1953, por 31% do total do valor de venda ao público de medicamentos especializados de fabrico nacional e por 34% deste valor em 1954¹. Os antibióticos provenientes de importação contribuíram, em 1954, para 10,9% do total do valor total de venda ao público dos medicamentos especializados importados². Este valor demonstra novamente que os antibióticos importados tinham um preço bastante superior aos de produção nacional.

O desenvolvimento das ex-colónias também contribuiu para o avanço da indústria farmacêutica nacional³. Em 1954 a indústria farmacêutica produtora no território ultramarino era praticamente inexistente, o fornecimento de medicamentos àquelas regiões estava dependente da metrópole. Das 403 firmas exportadoras de produtos químicos medicinais, medicamentos e plantas medicinais que se encontravam inscritas na CRPQF, 351 dedicavam-se a exportações para as Ilhas e Colónias⁴. Nos anos 60 o mercado africano constituía um bom local de comércio para as potências europeias e os EUA ambicionavam aumentar a sua participação nele, em 1965 o volume de importações de especialidades farmacêuticas e drogas medicinais de origem europeia para o continente africano foi de 130 milhões de dólares⁵. Portugal encarou precocemente o território ultramarino como um mercado potencial para exportação de especialidades farmacêuticas nacionais⁶ e o fornecimento destas para o ultramar aumentou significativamente de 1940 para 1967, como podemos constatar por observação da tabela 11⁷. Angola e Moçambique eram as províncias com maiores volumes de importação de

¹ Ibid: 134.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.*: 138.

³ Edgar Rocha, “Portugal, anos 60: crescimento económico acelerado e papel das relações com as colónias,” *Análise Social* XIII.51 (1977): 593–617.

⁴ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.*: 140.

⁵ L. Silva Carvalho, “Farmácia industrial - A África como mercado farmacêutico,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 17.1 (1967): 58.

⁶ Silva, “Indústria farmacêutica II”, *op. cit.*

⁷ *Actas I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, Volume II, op. cit.*: 143.

especialidades farmacêuticas da metrópole. Em 1940 Angola tinha 3 firmas registadas como laboratórios, armazenistas e retalhistas de especialidades farmacêuticas, em 1954 já se encontravam registadas 19¹.

Tabela 11 Valores do fornecimento de especialidades farmacêuticas ao ultramar²

| Ano | Fornecimento de especialidades farmacêuticas ao ultramar |
|------|--|
| 1940 | 12.861 € |
| 1955 | 185.526 € |
| 1967 | 382.218 € |

A elevada densidade populacional e a acessibilidade a clínicos e a hospitais influenciou a distribuição geográfica das indústrias produtoras de especialidades farmacêuticas mas a facilidade no fornecimento às colónias ultramarinas também contribuiu para que em 1967, 135 das 212 dessas empresas estivessem localizadas no distrito de Lisboa³. De 1966 para 1967 houve um aumento 37,5% no valor do fornecimento de especialidades farmacêuticas às colónias ultramarinas⁴.

Apesar dos progressos existentes na produção de especialidades farmacêuticas em Portugal a indústria farmacêutica estrangeira estava fortemente implantada no mercado nacional em 1967. Neste ano estavam representados em Portugal 541 laboratórios estrangeiros através de 102 sociedades comerciais inscritas na CRPQF. O número de embalagens seladas provenientes da importação aumentou 1271% de 1940 para 1965, sendo a Suíça o maior fornecedor seguido da Alemanha Federal, os EUA surgem como o terceiro maior exportador de especialidades farmacêuticas para Portugal⁵.

Entre 1945 e 1948 os medicamentos contendo penicilina vendidos em Portugal eram totalmente provenientes da importação, sendo os EUA o principal exportador para o nosso país⁶. A partir de 1947 a penicilina começou a ser importada como matéria-prima e em 1948

¹ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II, op. cit.:* 122–130.

² *Actas I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, Volume II, op. cit.:* 143.

³ *Ibid:* 90–92.

⁴ *Ibid:* 99.

⁵ *Ibid:* 108–109.

⁶ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.:* 112–113.

foram lançadas no mercado as primeiras especialidades farmacêuticas com penicilina manipuladas em Portugal. Só foi possível a manipulação do antibiótico após a instalação de uma câmara assética para o efeito¹. A produção de especialidades farmacêuticas contendo penicilina em Portugal contribuiu para a diminuição do preço de venda ao público destes medicamentos. Em 1948, quando surgiram no mercado as primeiras ampolas de 500 000 unidades de penicilina fabricadas no nosso país o seu preço, 80\$00, era significativamente mais baixo que o similar de origem estrangeira, 102\$75. No ano seguinte o medicamento sofreu uma baixa de preço passando, o de produção nacional a custar 37\$08 e o similar de origem estrangeira 64\$11, embora o medicamento importado tivesse tentado acompanhar diminuição de preço verificado pelo medicamento de produção nacional permaneceu substancialmente mais caro que este². Em Janeiro de 1953 a CRPQF realizou um inquérito sobre o preço de venda ao público da penicilina de produção nacional e proveniente de diversos países estrangeiros. Para o estudo foi escolhida a embalagem de 400 000 unidades de penicilina por ser a de maior venda no mercado nacional. Os resultados concluíram que o medicamento apresentado pelos laboratórios nacionais detinha um preço inferior ao dos seus concorrentes estrangeiros e que o medicamento produzido em Portugal conseguia chegar ao mercado a um preço inferior que o seu similar no país de origem, mesmo em países onde Portugal adquiria o fármaco como matéria-prima³.

O aumento da produção mundial de penicilina foi um fator decisivo para a diminuição de preço do medicamento⁴, mas algumas medidas legislativas tomadas em Portugal também contribuíram para a baixa de preços verificada no nosso país⁵. O Decreto-lei nº 36 607 de 24 de Novembro de 1947⁶ reduziu a taxa do imposto de selo a que estavam sujeitas as especialidades farmacêuticas de 8% para 0,5% e também impôs uma baixa de mais 7,5% para algumas especialidades farmacêuticas importadas e de produção nacional e 2,5% para outras, esta imposição legal traduziu-se na diminuição, no preço de venda ao público, em 15% e 10% respetivamente. Foi ainda decretado que as especialidades farmacêuticas de fabrico nacional com preço igual ou superior a 15\$00 reduzissem o seu preço em 7,5% e as com preço inferior

¹ Ibid: 113.

² Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II, op. cit.:* 188–189.

³ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.:* 156.

⁴ Cf. Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy, op. cit.:* 53.

⁵ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.:* 186.

⁶ Decreto-lei nº 36 607 de 24 de Novembro do Ministério das Finanças, Diário do Governo, 1ª Série, nº 273 de 24 de Novembro de 1947.

a 15\$00 em 5%¹. Assim, em 1953 relativamente a 1948, o preço de um frasco de penicilina G sódica ou potássica de 500 000 unidades de produção nacional diminuiu 84,6% e o de origem estrangeira 79,7%², uma redução significativa no preço de venda ao público tornando o medicamento mais acessível a todas as classes sociais.

Em 1952, 15 laboratórios nacionais produziam medicamentos com penicilina. O laboratório Sanitas, o Instituto Pasteur de Lisboa, o laboratório Azevedos, o Instituto Luso-Fármaco, o laboratório Delta, Únitas, Nóvil, Vitória, Atral, Isis e a Companhia Portuguesa de Higiene produziam o sal sódico ou potássico de penicilina e procaína penicilina com penicilina cristalizada; o laboratório Zimaia, Suéli, Clesus e Bial produziam somente procaína penicilina com penicilina cristalizada³. Neste ano a venda de medicamentos contendo penicilina e estreptomicina correspondeu a 30% do total das vendas de medicamentos de produção nacional⁴. Em 1954 o número de laboratórios produtores de especialidades farmacêuticas contendo penicilina subiu para 20 e a venda de medicamentos, de produção nacional, contendo antibióticos aumentou para 34% do total do valor da venda de medicamentos de produção nacional⁵. O valor da importação de medicamentos contendo antibióticos correspondeu, nesse ano, a 10,9% do valor total de importação de medicamentos⁶.

Em 1966 surgiu, em Matosinhos, a primeira indústria produtora de penicilina no país a *Sociedade Produtora de Leveduras Seleccionadas e Micofabril*⁷. A Sociedade Produtora de Leveduras Seleccionadas era responsável pela biossíntese, extração e refinação da penicilina enquanto a Micofabril transformava a matéria-prima em especialidades farmacêuticas, embalando-as e lançando-as no mercado⁸. Em 1966 o número de embalagens de medicamentos especializados seladas de produção nacional foi de 51 082 216 e em 1967 este valor aumentou para 62 020 619⁹, somos da opinião que a entrada em funcionamento da primeira indústria produtora de penicilina no nosso país terá contribuído para este incremento.

¹ Ibid: 186.

² Ibid: 194.

³ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II, op. cit.:* 206–207.

⁴ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.:* 113.

⁵ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II, op. cit.:* 134.

⁶ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I, op. cit.:* 138.

⁷ Gilberto Monteiro, “Matosinhos Possui a Primeira Fábrica de Penicilina do País,” *Boletim da Biblioteca Pública Municipal de Matosinhos* 13 (1966): 1–8.

⁸ Ibid.

⁹ *Actas I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, Volume II, op. cit.:* 128.

Em 1930 foi fundada, na Cruz Quebrada, a Fábrica Portuguesa de Fermentos Holandeses¹. Esta empresa dedicada à produção de fermentos era uma sucursal da Nederlandsche Gist-en Spiritusfabriek (NG&SF), fundada em 1869 em Delft na Holanda para a produção de fermentos para a indústria de panificação. Mais tarde, a NG&SF dedicou-se à produção de solventes e álcool destilado para além de fermentos e expandiu-se para vários países europeus incluindo Portugal². A empresa holandesa, considerada autoridade em matéria de fermentos, tinha laboratórios dedicados à investigação e desenvolvimento e empregava vários bioquímicos e microbiologistas³.

A 10 de Maio de 1940 a Holanda foi ocupada pelas forças nazis. As tropas invasoras exerceram várias medidas de controlo, nomeadamente o encerramento de fábricas e o envio dos seus funcionários para campos de trabalhos forçados. A NG&SF, por ser considerada uma empresa produtora de bens essenciais, continuou a laborar e os seus funcionários tidos como mão-de-obra qualificada escaparam aos campos de trabalhos forçados⁴. Em 1944 a NG&SF secretamente organizou uma equipa de investigadores para se dedicarem à produção de penicilina, visto o projeto ser clandestino a substância antibacteriana foi denominada Bacinol⁵.

Nos anos 60 a empresa holandesa expandiu-se para Portugal criando a Sociedade Produtora de Leveduras Seleccionadas em Matosinhos que a partir de 1966 se dedicou à biossíntese de penicilina e estreptomicina, assim como à extração e refinação dos mesmos⁶. A Micofábrica - Sociedade Industrial de Bioquímica, S. A. R. L. constituída em 1961, teve um investimento de 100 000 contos, técnica e cientificamente contava com a colaboração da NG&SF e complementava a Sociedade Produtora de Leveduras Seleccionadas⁷ transformando a matéria-prima recebida em especialidades farmacêuticas, procedendo à sua embalagem para lançamento no circuito comercial⁸.

¹ Gilberto Monteiro, *O sítio da Cruz Quebrada - Nótulas de Micro-História*, vols. (Lisboa: Tipografia Ibérica, 1960).

² Burns, Bennett e van Dijck, “Code Name Bacinol”, *op. cit.*

³ Burns, “Wartime research to post-war production: Bacinol, dutch penicillin, 1940-1950”, *op. cit.*

⁴ Burns, Bennett e van Dijck, “Code Name Bacinol”, *op. cit.*

⁵ Marlene Burns, “Scientific research in the Second World War: The case for Bacinol, Dutch penicillin,” in *Scientific Research in World War II - What scientists did in the war*, ed. Ad Maas e Hans Hooijmaijers, vols. (London, 2009), 44–61.

⁶ Monteiro, “Matosinhos Possui a Primeira Fábrica de Penicilina do País”, *op. cit.*

⁷ “Publicidade - Micofábrica - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L.,” *Revista Portuguesa de Farmácia* XII.2 (1962).

⁸ Monteiro, “Matosinhos Possui a Primeira Fábrica de Penicilina do País”, *op. cit.*

Com a construção da Micofabril as entidades governamentais pretendiam garantir a independência do mercado estrangeiro na aquisição de antibióticos básicos como ainda promover a sua exportação para o mercado externo, valorizando a indústria nacional¹.

Nas “I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas” que decorreram em Junho de 1962 no Porto² os participantes visitaram as instalações da Micofabril, ainda em construção. A descrição da visita refere que “foi dado a apreciar a grandiosidade do complexo fabril que, uma vez concluído, ficará a constituir uma das maiores e mais modernas unidades industriais da Europa, no setor dos antibióticos”³. No número 2, de 1962, da *Revista Portuguesa de Farmácia*, inteiramente dedicado a estas jornadas, surge publicidade à Micofabril onde é feita referência à sua localização, à ligação existente à Real Indústria Holandesa de Fermentações de Delft, ao investimento do governo português na sua construção e as expectativas de que após a sua conclusão “Portugal ficará com a mais moderna fábrica de antibióticos da Europa, senão do Mundo”⁴.

Em Junho de 1965 as “IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas” voltaram-se a realizar no Porto⁵. Durante estas jornadas foi também efetuada uma visita à Micofabril – Fábrica Portuguesa de Antibióticos Básicos, que já se encontrava concluída. Nos dias 4 e 5 de Junho as instalações da fábrica acolheram aproximadamente 360 farmacêuticos, que após um beiberete oferecido na sede da empresa, examinaram os “três edifícios e anexos por onde se reparte tão vasto complexo fabril, a variadíssima aparelhagem, as secções nos diversos pisos e o laboratório especial que a produção de antibióticos exige”⁶. A visita foi dirigida por um farmacêutico e vários técnicos da fábrica. A *Revista Portuguesa de Farmácia* dedicou o número 3 de 1965 às “IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas”, a Micofabril – Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L. na publicidade que incluí nesta publicação anunciou que “tem o prazer de comunicar à Ex.^a Classe Farmacêutica em geral e a todos aqueles que visitaram as suas instalações durante as IV Jornadas Farmacêuticas que aguarda, a todo o momento, a possibilidade de começar a abastecer a Indústria Farmacêutica Nacional de penicilinas e estreptomicina”⁷.

¹ “Publicidade - Micofabril - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L”, *op. cit.*

² “I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas,” *Revista Portuguesa de Farmácia* XII.2 (1962).

³ “I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas - Visitas,” *Revista Portuguesa de Farmácia* XII.2 (1962): 118.

⁴ “Publicidade - Micofabril - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L”, *op. cit.*

⁵ “IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas,” *Revista Portuguesa de Farmácia* XV.3 (1965).

⁶ “IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas - Visita à Micofabril,” *Revista Portuguesa de Farmácia* XV.3 (1965): 210.

⁷ “Publicidade à Micofabril - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L.,” *Revista Portuguesa de Farmácia* XV.2 (1965).

A par da Micofabril a Cipan - Companhia Industrial Produtora de Antibióticos, S.A.R.L. também deu um importante contributo para o início da produção de antibióticos em Portugal. A empresa localizada Vala do Carregado foi considerada “uma das mais modernas fábricas de antibióticos do Mundo”¹. A indústria encontrava-se integrada no grupo farmacêutico Atral-Cipan, agregado aos Laboratórios Atral, S.A.R.L., de Lisboa, com sucursal no Perú e com associação com o Laboratório Asla, S.A., em Espanha. As expectativas relativamente à empresa eram de poder dar ao país independência do mercado estrangeiro na aquisição de antibióticos e ainda permitir a exportação do excedente da produção, propiciando a entrada de divisas no país. O complexo industrial além das unidades de produção também integrava edifícios de Serviços Sociais com Cantina, Creche e um Grupo Desportivo. Foram investidos 130 000 000\$00 de capital nacional na empresa, os técnicos, embora com formação adquirida no estrangeiro, também eram portugueses².

A dinamização e o crescimento da indústria farmacêutica nacional foram difundidos em Espanha. Através do artigo “Algunos aspectos de la industria portuguesa de productos químicos y farmacêuticos”³ o país vizinho ficou conhecedor do desenvolvimento e da expansão da indústria portuguesa. Este artigo de divulgação explica que após a II Guerra Mundial criaram-se em Portugal condições para o desenvolvimento da indústria química e farmacêutica. O investimento na indústria nacional e na qualificação dos seus técnicos permitiu que a qualidade das especialidades farmacêuticas produzidas em Portugal correspondesse às exigências dos mercados internacionais, inspeções às unidades de produção, normas de fabrico e técnicas analíticas efetuadas pela FDA⁴, possibilitou a obtenção dos respetivos certificados de qualidade reconhecidos internacionalmente. O desenvolvimento da indústria química nacional contribuiu para o abastecimento de matérias-primas ao mercado nacional ainda que houvesse necessidade de recorrer à importação para satisfazer na totalidade das necessidades da indústria farmacêutica. O artigo explica que o aumento do consumo de antibióticos levou à criação de duas unidades de produção dos mesmos, a Micofabril Sociedade Industrial de Bioquímica, SARL e a Atral-Cipan, que de acordo com a revista espanhola têm uma capacidade de produção que excede as necessidades internas permitindo a exportação para mercados externos, como os

¹ “A fabrica Portuguesa da antibióticos Cipan está em laboração contínua e em pleno rendimento industria,” *Farmácia Portuguesa* XXIV.126 (1964): 20–23.

² Ibid.

³ “Algunos aspectos de la industria portuguesa de productos químicos y farmaceuticos,” *Blanco y Negro* (Madrid, 1969): 16–17.

⁴ Food na Drug Aministration, entidade governamental dos Estados Unidos da América responsável pela qualidade dos alimentos, suplementos alimentares, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

EUA, Inglaterra, Alemanha ocidental, Itália, Canadá e Suíça. Também é feita referência à existência de sucursais das empresas portuguesas em Espanha, no Perú e em Itália¹. Consideramos que este artigo difundiu a evolução operada pela indústria farmacêutica nacional no período pós-guerra contribuiu para o seu reconhecimento internacional quer a nível da capacidade como da qualidade dos produtos produzidos.

Com dinamização da indústria farmacêutica portuguesa e o aumento do consumo de medicamentos o número de especialidades farmacêuticas existentes no mercado nacional aumentou significativamente. A necessidade de as divulgar de modo fidedigno junto dos profissionais de saúde levou à publicação em 1956 do primeiro *Simposium Terapêutico*². O *Simposium Terapêutico*, uma obra de cariz comercial, compilou de forma organizada e sistematizada as diversas especialidades farmacêuticas existentes no mercado nacional permitindo que os profissionais de saúde, médicos e farmacêuticos, acessem de forma simplificada a informações sobre a composição, posologia e formas farmacêuticas dos mesmos. Embora a publicação contasse com o apoio da indústria farmacêutica os seus editores e diretores técnicos tentaram ser imparciais na veiculação da informação nela contida propiciando aos seus leitores uma fonte de informação clara e fidedigna.

O primeiro *Simposium Terapêutico* foi editado a 19 de Setembro de 1956 e teve uma tiragem de 5900 exemplares que foram distribuídos gratuitamente pela classe médica e farmacêutica. Em Fevereiro de 1955 antes da publicação do primeiro número do *Simposium Terapêutico* os editores enviaram uma maquete do mesmo à Ordem dos Médicos para sua apreciação, o Conselho Regional de Lisboa não teve “qualquer dúvida em considerar a ideia excelente, reputando de grande utilidade a obra em perspectiva”³. Os laboratórios farmacêuticos também apoiaram a iniciativa e colaboraram nos custos da publicação. A direção técnica do *Simposium* foi assumida pela farmacêutica Judith Lupi Nogueira e pela química farmacêutica Maria Amélia Borges de Almeida, a administração e redação da estavam sediadas em Lisboa na Travessa do Fala Só, número 15, 1º esquerdo.

O primeiro *Simposium Terapêutico* encontra-se organizado em sete capítulos; no primeiro além de uma apresentação feita pelos editores é assinalada a situação geográfica dos laboratórios nacionais e a nacionalidade dos laboratórios estrangeiros, nesta primeira edição

¹ “Algunos aspectos de la industria portuguesa de productos químicos y farmaceuticos”, *op. cit.*

² Judith Lupi Nogueira e Maria Amélia Borges de Almeida, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 1ª Edição. (Lisboa: Editorial Ultramar, 1956).

³ *Ibid.*

estão representados 47 laboratórios nacionais (41 localizados no distrito de Lisboa) e foram apresentados laboratórios de 13 países a nível mundial. O segundo, terceiro e quarto capítulos são dedicados às especialidades farmacêuticas. No capítulo II as especialidades estão organizadas por ordem alfabética sendo feita referência ao laboratório produtor e ao representante ou distribuidor; no capítulo III, também disposto alfabeticamente, é referida a composição, as indicações, a posologia e a apresentação de cada um dos medicamentos. No capítulo IV as especialidades encontram-se organizadas de acordo com a sua indicação terapêutica. No capítulo V estão discriminados os laboratórios e importadores de especialidades, no capítulo VI as atividades dos colaboradores da publicação e no último capítulo são mencionadas algumas indicações gerais de utilidade médica como as unidades de medida para a administração de medicamentos, posologia segundo as diferentes idades, dados fisiológicos dos líquidos orgânicos, o tempo de incubação de várias doenças infecciosas e um calendário de gravidez.

Efetuámos um levantamento do número de especialidades farmacêuticas descritas no primeiro *Simposium Terapêutico*, sendo discriminadas as especialidades contendo antibióticos e nestas aquelas cuja composição inclui penicilina. As especialidades farmacêuticas com penicilina foram analisadas com maior pormenor sendo detalhadas as formas farmacêuticas em que surgem.

No *Simposium Terapêutico* de 1956 estão descritas 4094 especialidades farmacêuticas, em cada uma delas está detalhada a sua composição, as indicações terapêuticas, a posologia e as apresentações em que o medicamento surge no mercado. As especialidades farmacêuticas cujo nome começa com a letra P ocorrem em maior número (409 medicamentos), circunstância que supomos ser influenciada pelo número de medicamentos contendo penicilina, cuja denominação também principia com a mesma letra. No capítulo IV do primeiro *Simposium Terapêutico*, dedicado à descrição das especialidades farmacêuticas segundo a sua indicação terapêutica, surgem 151 medicamentos classificados como antibióticos. Através da análise da composição dos mesmos verificámos que 104 contêm penicilina na sua formulação. A maioria dos medicamentos contendo penicilina surge no primeiro *Simposium* apenas com uma única forma farmacêutica descrita, no entanto quando examinámos detalhadamente o campo dedicado à apresentação com que o medicamento se encontrava no mercado verificámos que alguns surgem em mais que uma forma farmacêutica. Se exibirmos o resultado do estudo que efetuámos sobre os medicamentos contendo penicilina de acordo com a forma farmacêutica em que estão descritos no *Simposium Terapêutico* de 1956 constatamos que surgem 127

medicamentos com o fármaco, distribuídos pelas diversas formas farmacêuticas conforme exposto na tabela 12.

Tabela 12 Descrição das formas farmacêuticas contendo penicilina existentes no *Simposium Terapêutico* de 1956¹

| Forma farmacêutica | Ano: 1956 | % |
|--------------------|------------|-------------|
| Comprimidos | 16 | 13% |
| Gotas nasais | 1 | 1% |
| Granulado | 1 | 1% |
| Injetáveis | 76 | 60% |
| Outros | 2 | 2% |
| Óvulos | 3 | 2% |
| Pastilhas | 1 | 1% |
| Pensos | 1 | 1% |
| Pó | 2 | 2% |
| Pomada | 5 | 4% |
| Pomada oftálmica | 2 | 2% |
| Supositórios | 12 | 9% |
| Suspensão | 5 | 4% |
| Total | 127 | 100% |

Através da representação gráfica dos dados da tabela 12 podemos com facilidade constatar que os medicamentos com penicilina na forma injetável surgem em maior número relativamente aos restantes.

¹ Ibid.

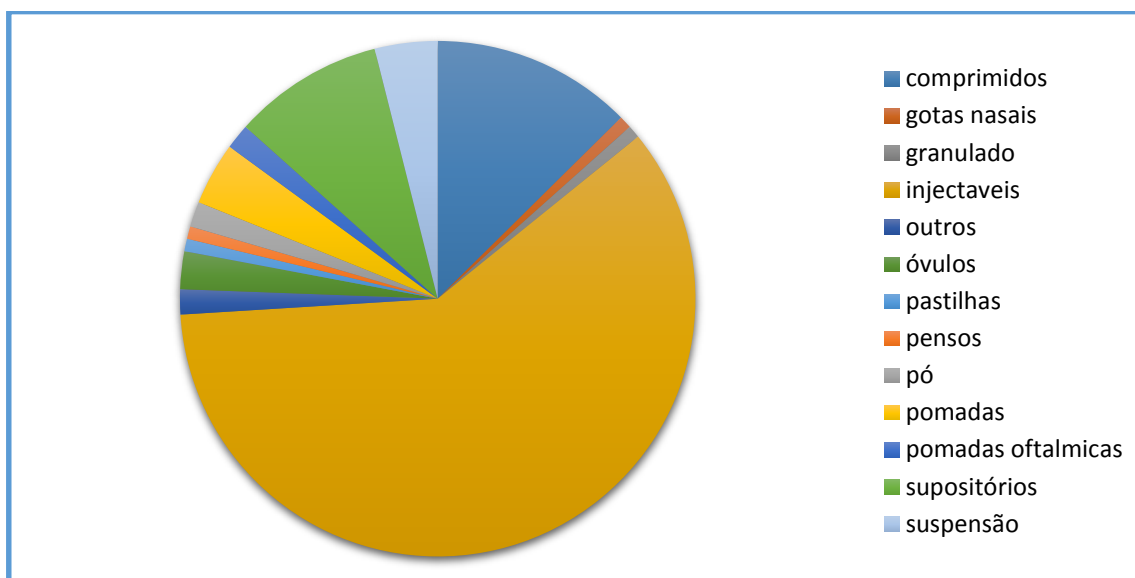


Figura 7 Gráfico das especialidades farmacêuticas contendo penicilina descritas no *Simposium Terapêutico* de 1956 distribuídas de acordo com a forma farmacêutica¹

Analisando o número de especialidades farmacêuticas com penicilina relativamente ao número total de medicamentos que constam no *Simposium Terapêutico* de 1956 verificamos que os primeiros representam 3,1%.

Tabela 13 Número total de especialidades farmacêuticas existentes no *Simposium Terapêutico* de 1956 e número de especialidades farmacêuticas com penicilina²

| Ano | Nº total medicamentos | F. farmacêuticas com penicilina | % |
|------|-----------------------|---------------------------------|-------|
| 1956 | 4094 | 127 | 3,10% |

A publicação do primeiro *Simposium Terapêutico* constituiu um êxito, tendo sido reconhecida pela Ordem dos Médicos como uma publicação de “manifesto interesse” e pela CRPQF como “um elemento de consulta valiosa”³. Para dar continuidade à primeira edição, o *Simposium Terapêutico* foi novamente publicado em 20 de Novembro de 1957, com uma

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Judith Lupi Nogueira, ed., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 2ª Edição. (Lisboa: Sociedade Gráfica Nacional, Lda., 1957).

tiragem de 8 000 exemplares. A segunda edição da obra continuou com a mesma organização do primeiro ano mas com a direção técnica somente da farmacêutica Judith Lupi Nogueira e com agências nos Açores, em Angola e em Moçambique. Em nota, os editores esclarecem que o número de laboratórios colaborantes aumentou significativamente passando a estarem inscritos na segunda edição 59 laboratórios nacionais e 116 estrangeiros. À semelhança da edição anterior a vasta maioria dos laboratórios nacionais encontram-se situados no distrito de Lisboa, no entanto no *Simposium Terapêutico* de 1957 já se encontram inscritos 2 laboratórios do distrito de Coimbra, o laboratório Minerva e o laboratório Alvim.

Apesar da organização geral da segunda edição da publicação permanecer idêntica à primeira, registámos algumas alterações na informação veiculada no capítulo IV – Especialidades por ordem de indicações terapêuticas e no capítulo V – Índice alfabético de laboratórios e importadores de especialidades, bem como a introdução de uma secção dedicada à apresentação das alterações legislativas com maior interesse. Na segunda edição do *Simposium Terapêutico* as especialidades farmacêuticas surgem classificadas por grupos terapêuticos e por indicação terapêutica e a informação sobre os laboratórios e importadores de especialidades para além da morada também referencia os produtos e os laboratórios que representam.

O número de especialidades farmacêuticas descritas no *Simposium Terapêutico* de 1957 aumentou consideravelmente em relação à edição anterior, passando a estarem incluídos 5 544 medicamentos. Na segunda edição da publicação estão descritos 272 antibióticos, 210 dos quais contêm penicilina na sua composição, quando analisámos pormenorizadamente os medicamentos contendo penicilina, apurámos que na segunda edição do *Simposium Terapêutico* estão presentes 240 formas farmacêuticas contendo o medicamento, distribuídas de acordo com a tabela 14.

Tabela 14 Descrição das formas farmacêuticas contendo penicilina existentes no *Simposium Terapêutico* de 1957¹

| Forma farmacêutica | Ano: 1957 | % |
|--------------------|------------|---------------|
| Colírio | 6 | 2,5% |
| Comprimidos | 18 | 7,5% |
| Gotas nasais | 2 | 0,8% |
| Granulado | 1 | 0,4% |
| Injetáveis | 148 | 61,7% |
| Outros | 4 | 1,7% |
| Óvulos | 6 | 2,5% |
| Pastilhas | 6 | 2,5% |
| Pensos | 1 | 0,4% |
| Pó | 3 | 1,3% |
| Pomada | 9 | 3,8% |
| Pomada oftálmica | 5 | 2,1% |
| Supositórios | 25 | 10,4% |
| Suspensão | 6 | 2,5% |
| Total | 240 | 100,0% |

Relativamente à primeira edição do *Simposium Terapêutico* constatamos que para além do incremento no número de especialidades farmacêuticas descritas os medicamentos contendo penicilina também aumentaram substancialmente, representando 4.33% do número total de medicamentos inscritos.

Tabela 15 Número total de especialidades farmacêuticas descritas no *Simposium Terapêutico* de 1957 e o número de especialidades contendo penicilina²

| Ano | Nº total medicamentos | F. farmacêuticas com penicilina | % |
|------|-----------------------|---------------------------------|-------|
| 1957 | 5544 | 240 | 4.33% |

¹ Ibid.² Ibid.

De modo a comparar a evolução do número de especialidades inscritas analisámos detalhadamente a terceira e quarta edição do *Simposium Terapêutico*. Na tabela 16 estão apresentados os resultados do nosso estudo. Dos dados descritos constatamos que o número de medicamentos inscritos na publicação aumentou consideravelmente de 1956 para 1958 mas que o incremento verificado para 1959 foi consideravelmente inferior, este facto deve-se, em nosso entender, à promulgação do Decreto-lei 41 448 em 18 de Dezembro de 1957 no qual foram revistos os critérios de qualidade dos medicamentos e as normas para a introdução de novas especialidades farmacêuticas no mercado nacional.

Tabela 16 Evolução do número de especialidades farmacêuticas inscritas no *Simposium Terapêutico* e número de formas farmacêuticas com penicilina¹

| Ano | Nº total medicamentos | Nº F. farmacêuticas com penicilina | % |
|------|-----------------------|------------------------------------|-------|
| 1956 | 4094 | 127 | 3,10% |
| 1957 | 5544 | 240 | 4,33% |
| 1958 | 6209 | 255 | 4,11% |
| 1959 | 6359 | 240 | 3,77% |

Antes da publicação da terceira edição do *Simposium Terapêutico* em 1958 foi efetuado um inquérito aos clínicos de forma a melhorar a informação nele veiculado. Deste inquérito resultaram algumas modificações na organização da publicação. Os medicamentos inscritos passaram a ser classificados de acordo com a sua indicação farmacológica e foram acrescentadas três rubricas: índice de águas medicinais e suas aplicações, laboratórios estrangeiros e seus representantes e preparados dietéticos, seus fabricantes e representantes². A direção técnica da publicação, além da farmacêutica Judith Lupi Nogueira, também passou a contar com a colaboração do médico João Baptista Jacquet.

¹ Dados retirados de: Judith Lupi Nogueira e Maria Amélia Borges de Almeida, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 1ª Edição. (Lisboa: Editorial Ultramar, 1956); Judith Lupi Nogueira, ed., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 2ª Edição. (Lisboa: Sociedade Gráfica Nacional, Lda., 1957).; Judith Lupi Nogueira e João Baptista Jacquet, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 3ª Edição. (Lisboa: Empresa de Publicidade do Sul, 1958).; Judith Lupi Nogueira e João Baptista Jacquet, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 4ª Edição. (Lisboa: Gráfica Imperial, Lda., 1959).

² Judith Lupi Nogueira e João Baptista Jacquet, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 3ª Edição. (Lisboa: Empresa de Publicidade do Sul, 1958).

Na quarta edição do *Simposium Terapêutico*, em 1959, foi adotado pelos editores o slogan “dura um ano – serve todos os dias”¹, pensamos que a escolha deste lema pretende evidenciar a importância da publicação no quotidiano dos profissionais de saúde. No quarto *Simposium Terapêutico* a disposição dos capítulos sofreu algumas modificações relativamente às edições anteriores estando os assuntos apresentados de uma forma mais clara e sistematizada. O aumento da tiragem para 9 000 exemplares também demonstra que a publicação constituiu um sucesso, facto que é igualmente evidenciado pelas referências entusiásticas que são salientadas pelos editores no início da publicação em 1956.

Consideramos de interesse referir a aparente ausência da publicação do *Simposium Terapêutico* em 1962. Desde a primeira edição, em 1956, os volumes eram publicados no final de cada ano o que, na opinião da maioria dos laboratórios colaborantes, poderia significar que a publicação estava atrasada, circunstância que motivou os editores a designarem de “1963” sétimo volume em vez de “1962”, passando deste modo o *Simposium Terapêutico* a surgir no início de cada ano e não no final².

Na comemoração do décimo aniversário da publicação do *Simposium Terapêutico*, em 1966, foram introduzidas algumas alterações relevantes na sua estrutura interna, foram incluídas duas novas rubricas (soluções parenterais e vacinas e soros) e o capítulo 3 dedicado à classificação das especialidades farmacêuticas também foi modificado, passando esta a ser feita segundo a ação farmacológico-terapêutica do medicamento. De acordo com uma nota do editor, a adoção de uma classificação farmacológico-terapêutica para as especialidades farmacêuticas teve como objetivo resolver algumas dificuldades observadas por clínicos na localização de certos medicamentos em função do efeito terapêutico pretendido³. Na conceção e execução da classificação farmacológico-terapêutica foi solicitada a colaboração do clínico Manuel José da Luz. No capítulo 3 as especialidades farmacêuticas encontram-se agrupadas em vinte secções de acordo com o seu perfil farmacológico e terapêutico, para otimizar a sua pesquisa os leitores são incentivados a consultar o “índice de classificação”⁴ para determinar o sector onde se encontram os medicamentos que pretendem e em seguida, através da designação recolhida,

¹ Judith Lupi Nogueira e João Baptista Jacquet, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 4ª Edição. (Lisboa: Gráfica Imperial, Lda., 1959).

² Judith Lupi Nogueira e João Baptista Jacquet, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 7ª Edição. (Lisboa: Tipografia Esmeralda, Lda, 1963).

³ Judith Lupi Nogueira e João Baptista Jacquet, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 10ª edição. (Lisboa: Tipografia Esmeralda, Lda, 1966).

⁴ Ibid.

analisar a listagem onde se encontram as especialidades farmacêuticas pretendidas, dispostas por ordem alfabética.

Na publicação da 11^a edição do *Simposium Terapêutico* e na expectativa, sempre presente dos editores¹, de melhorar a enciclopédia de especialidades farmacêuticas foi introduzido o tópico reagentes para análises clínicas e assegurada a colaboração técnica de 3 clínicos, da empresa Lisfarma, do Parque Vacinogénico de Lisboa, da Comissão Inter-hospitalar de Lisboa e do Instituto de Assistência Nacional aos Tuberculosos².

A farmacêutica Judith Lupi Nogueira assumiu a direção técnica do *Simposium Terapêutico* em 1956 e exerceu esta função durante 18 anos³. A partir de 1975 a direção técnica passou a ser da responsabilidade do médico João Baptista Jacquet que colaborava naquelas funções desde 1958. Em 1975 a publicação teve uma tiragem de 14 000 exemplares e tinha 7 agências, duas em Moçambique, uma nos Açores, Madeira, Angola, São Tomé e na República da Guiné-Bissau.

No âmbito da normalização da produção de medicamentos, da padronização de matérias-primas e da instituição de procedimentos que garantam a qualidade de ambos é inevitável fazer-se referência à *Farmacopeia Portuguesa*. Em 1704 foi publicada a *Pharmacopea Lusitana – Método prático de preparar & compor os medicamentos na forma Galénica com todas as receitas mais usuais*, que embora não sendo uma farmacopeia oficial pode ser considerada como a primeira farmacopeia portuguesa⁴ e aquela que deu início à publicação das restantes farmacopeias nacionais⁵. Foi elaborada por D. Caetano de Santo António, Cónego Regrante do Mosteiro de Santa Cruz de Coimbra e teve edições em 1711, 1725 e 1754. Noventa anos após a publicação desta obra surgiu, em 1794, a primeira farmacopeia oficial portuguesa, a *Pharmacopeia Geral*, consagrada nos *Estatutos Pombalinos* da Universidade de Coimbra de 1772, foi elaborada por Francisco Tavares, lente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. A utilização desta farmacopeia foi tornada obrigatória na preparação de medicamentos na botica, na prescrição de medicamentos pelos

¹ Nogueira e Jacquet, *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, op. cit.

² Judith Lupi Nogueira e João Baptista Jacquet, eds., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 11^a edição. (Lisboa: Gráfica Angolana, 1967).

³ João Baptista Jacquet, ed., *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, 19^a edição. (Lisboa: Cromotipo-artes gráficas, 1975).

⁴ D. Caetano de Santo António, *Pharmacopea Lusitana - Edição Fac-similada*, ed. João Rui Pita, (Coimbra: Minerva Coimbra, 1704): IX.

⁵ João Rui Pita e Ana Leonor Pereira, “A arte farmacêutica no século XVIII, a farmácia conventual e o inventário da Botica do Convento de Nossa Senhora do Carmo (Aveiro),” *Ágora. Estudos Clássicos em Debate* 14.1 (2012): 227–268.

clínicos e no ensino da profissão farmacêutica nas instituições¹. Ainda no século XIX, foi publicada em 1835 a segunda farmacopeia oficial portuguesa, o *Código Pharmacêutico Lusitano* que teve várias edições e em 1876 a terceira farmacopeia oficial, a *Pharmacopêa Portuguesa*. A farmacopeia é da autoria de Agostinho Albano da Silveira Pinto e a de 1876 foi elaborada por uma comissão constituída para o efeito, presidida por Bernardino António Gomes e a que José Tomás de Sousa Martins, médico e farmacêutico, também pertencia, tendo sido secretário. No relatório preliminar da *Pharmacopêa Portuguesa* elaborado pela comissão encarregada de “formular um projeto de ‘*Pharmacopêa* geral do reino”² é mencionado que “são de natureza efémera os livros desta ordem”³, antevendo, em nosso entender, a constante necessidade de atualização das mesmas de modo a acompanharem evolução dos conhecimentos. No entanto e apesar da opinião correta da Comissão a farmacopeia oficial portuguesa de 1876 manteve-se em vigor durante seis décadas, “num dos períodos mais férteis e de maior inovação fármaco-terapêutica”⁴. A farmacopeia foi ficando desatualizada embora tivessem havido tentativas para a elaboração de uma nova farmacopeia⁵. Só foi substituída em 1936 pela *Farmacopeia Portuguesa IV*⁶.

Em 1935, pelo Decreto-lei nº 24 876 de 9 de Janeiro⁷, foi autorizada a publicação da *Farmacopeia Portuguesa IV*, isto é, a quarta farmacopeia oficial portuguesa, cuja 1ª edição entrou em vigor em 1936 e a 2ª edição revista em 1946.

A 2ª edição da *Farmacopeia Portuguesa IV* embora tivesse sido publicada após o advento da penicilina e da sua integração na terapêutica ainda não contemplava o medicamento. A atualização dos conhecimentos contidos na farmacopeia era urgente, tendo sido abordada esta questão pelo clínico e político Santos Bessa num discurso proferido na Assembleia Nacional a 12 de Dezembro de 1953, onde o médico refere ser imprescindível a “atualização da nossa farmacopeia. Temos uma farmacopeia atrasada, que não fala de

¹ João Rui Pita, “Um livro com 200 anos: A Farmacopeia Portuguesa (Edição oficial). A publicação da primeira farmacopeia oficial: Pharmacopeia Geral (1794),” *Revista de História das Ideias* 20 (1999): 47–100.

² *Pharmacopêa Portuguesa*, (Lisboa: Imprensa Nacional, 1876): IX.

³ *Ibid.*

⁴ João Rui Pita, *A Escola de Farmácia de Coimbra (1902-1911)*. (Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2009): 20.

⁵ Cf. João Rui Pita, “Dos manipulados à indústria dos medicamentos: ciência e profissão farmacêutica em Portugal (1836-1921)” In: *História ecológico-institucional do corpo*. (Coimbra, Imprensa da Universidade, 2006): 29-50.

⁶ Sai fora do âmbito deste estudo abordarmos as questões pelas quais as diferentes comissões nomeadas para a elaboração de uma nova farmacopeia impediram o surgimento dessa nova edição.

⁷ Decreto-lei nº 24 876 de 9 de Janeiro da Direcção Geral de Saúde, Diário do Governo, 1ª Série, nº 7 de 9 de Janeiro de 1935.

antibióticos”¹. Para dar seguimento à necessidade de tornar atual a nossa farmacopeia e acompanhar o avanço da terapêutica foi criada pelo Decreto-lei nº 40 462, de 27 de Dezembro de 1955² a *Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa* sendo os seus membros nomeados pela portaria publicada no Diário do Governo nº 41, 2ª série, de 19 de Fevereiro de 1957. Antes da constituição de uma comissão permanente para revisão e elaboração da Farmacopeia Portuguesa existiram outras, de caráter transitório, que se dedicaram à conceção das edições anteriores da citada obra, no entanto, as constantes alterações e inovações que surgiam no domínio farmacoterapêutico levaram à necessidade de nomeação de uma comissão permanente de forma a não decorrer um período de tempo demasiadamente longo entre a publicação das obras que levasse à desatualização dos seus conteúdos. A existência de comissões permanentes para revisão das farmacopeias em países estrangeiros também contribuiu para a implementação de uma comissão com os mesmos objetivos em Portugal valorizando assim o código farmacêutico português e demonstrando o interesse nacional na atualização das ciências farmacêuticas e consequentemente na saúde pública³.

A *Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa* era constituída por 19 elementos e dela faziam parte representantes das Faculdades de Medicina de Lisboa, Porto e Coimbra, da Faculdade de Farmácia do Porto e das Escolas de Farmácia de Lisboa e Coimbra, da Direção Geral de Saúde, do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, do Laboratório de Patologia Veterinária, da Faculdade de Ciências do Porto, da Ordem dos Médicos, do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, dos Hospitais Cíveis de Lisboa e dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santa Maria. De forma a atualizar com a maior brevidade possível os conteúdos da *Farmacopeia Portuguesa IV* esta comissão optou pela publicação de um suplemento à farmacopeia em detrimento da edição de uma nova farmacopeia. Assim em 1961 surgiu o *Suplemento da Farmacopeia Portuguesa IV*.

Para retratar com maior rigor científico as diversas especialidades abordadas no *Suplemento da Farmacopeia Portuguesa IV* foram constituídas diversas subcomissões, de Química farmacêutica, Farmacognosia, Soros e vacinas, Antibióticos, Aferições biológicas e farmacodinâmicas, Farmácia galénica e formulário, Produtos de sutura e pensos, Introdução de

¹ Santos Bessa, “A medicina em S. Bento - Discurso do Dr. Santos Bessa na Assembleia Nacional - A mortalidade infantil - A luta anti-tuberculosa - Os problemas sanitários de Coimbra,” *O Médico* 5.126 (1954): 57–64.

² Decreto-lei nº 40 462 de 27 de Dezembro do Ministério do Interior, Direcção Geral de Saúde, Diário do Governo, 1ª Série, nº 283 de 27 de Dezembro de 1955.

³ *Farmacopeia Portuguesa IV - Suplemento*, (Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa, 1961), Secção A, Prefácio.

medicamentos novos e Redação e coordenação, constituídas por membros da Comissão de acordo com a sua área de especialização.

O suplemento à *Farmacopeia Portuguesa IV* foi impresso num sistema de folhas soltas, autorizado pelo Decreto-lei nº 42 824 de 28 de Janeiro de 1960¹, e que de acordo com a comissão responsável pela sua atualização seria “a forma mais conveniente de editar uma obra sujeita a tão frequentes alterações”². O suplemento foi planificado em 12 secções organizadas de A a M, distribuídas do seguinte modo: A - Prefácio, B - Advertências, C - Monografias, D - Reagentes, E - Elementos de estatística, F - Métodos físico-químicos, G - Aferições de caráter farmacodinâmico, H - Métodos microbiológicos e imunológicos, I - Denominações comuns dos medicamentos, J - Tabelas, L - Legislação e M - Corrigenda e anotações à Farmacopeia Portuguesa (IV).

Na escolha dos fármacos a serem incluídos na farmacopeia a Comissão teve em consideração “os fármacos cuja inclusão pareceu mais urgente pelo interesse terapêutico que apresentavam e pela necessidade de fixar as normas da sua verificação” como os antibióticos. No capítulo H foram descritos “os Métodos microbiológicos e imunológicos necessários à verificação dos antibióticos assim como o Ensaio de Pirogénios e as Provas de esterilidade” dos mesmos.

No capítulo C do *Suplemento da Farmacopeia Portuguesa IV* vemos incluídas diversas monografias referentes a antibióticos. Encontram-se descritas as monografias da Bacitracina, Cloranfenicol, Cloridrato de tetraciclina, Penicilina (Benzilpeniciliato de potássio e de sódio), Penicilina benzatina, Penicilina procaína, Solução injetável de penicilina extemporânea, Solução injetável de sulfato de estreptomicina extemporânea, Sulfato de dihidroestreptomicina, Sulfato de estreptomicina, Sulfato de neomicina, Supositórios de cloranfenicol, Suspensão injetável de penicilina-benzatina, Suspensão injetável de penicilina-procaína com penicilina e estreptomicina extemporânea e Suspensão injetável de penicilina-procaína com penicilina extemporânea. O capítulo H onde são descritos os métodos microbiológicos e imunológicos encontram-se especificados os métodos para a aferição biológica dos antibióticos. Para a penicilina retrata-se a penicilina sódica ou potássica e penicilina-procaína e a penicilina-benzatina, estando detalhados os meios de cultura que devem ser utilizados, o modo de

¹ Decreto-lei nº 42 824 de 28 de Janeiro do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 22 de 28 de Janeiro de 1960.

² *Farmacopeia Portuguesa IV - Suplemento, op. cit., Secção A: IV.*

preparação da suspensão bacteriana, da solução padrão, da solução da amostra, das placas e a determinação da potência.

Com a inclusão da penicilina e dos restantes antibióticos no *Suplemento da Farmacopeia Portuguesa IV* o Estado colocou a sua “chancela oficial num lote de produtos necessários à produção de medicamentos”¹, garantindo a implementação de normas de qualidade e contribuindo para o bom exercício da profissão farmacêutica.

A *Farmacopeia Portuguesa IV* vigorou até 1986 quando foi substituída pela *Farmacopeia Portuguesa V*.

1.8. Política de saúde em Portugal e a penicilina: algumas considerações

Em 1911 foi criada em Portugal a Direção-Geral de Saúde, o Fundo Nacional de Assistência e pelo nº 29 do Artigo 3º da Constituição da República foi consagrado o “direito à assistência pública”. No nº 33 do Diário da República de 10 de Fevereiro de 1911 são descritas as funções da Direção-Geral de Saúde que “terá a seu cargo a resolução e o expediente dos serviços de saúde pública” e atribuído o cargo de Diretor Geral de Saúde ao Dr. Ricardo Jorge, médico de renome e impulsionador dos conceitos e das inovadoras técnicas de saúde pública no nosso país. Em 1912 iniciou-se a publicação dos *Arquivos do Instituto Central de Higiene* que tinha por objetivo “coligir a legislação sanitária, os trabalhos do instituto e notícias para a divulgação da higiene”². Os *Arquivos do Instituto Central de Higiene* eram compostos por duas secções, uma dedicada à legislação e outra à higiene, em 1916 surgiu uma terceira secção de dedicada à demografia e estatística. A publicação da revista manteve-se até 1938 quando foi interrompida, sendo retomada em 1946 com a denominação de *Boletim do Instituto Superior de Higiene Doutor Ricardo Jorge*. Da nota de abertura do boletim ficamos conhecedores que este será dedicado à divulgação de diplomas legislativos sanitários, de “trabalhos de vulgarização necessários ao aperfeiçoamento das autoridades sanitárias e ao esclarecimento de outras autoridades do estado, independentemente das destinadas à educação sanitária da população”³ e dos trabalhos de investigação científica e das atividades laboratoriais, estatísticas e pedagógicas realizadas no instituto. O *Boletim do Instituto Superior de Higiene Doutor*

¹ Pita, *A Escola de Farmácia de Coimbra (1902-1911)*, op. cit..

² Art. 18º, nº 13, do Decreto-Lei de 25 de Maio de 1911

³ Fernando da Silva Correia, “Nota de abertura,” *Boletim do Instituto Superior de Higiene Doutor Ricardo Jorge* I.1 (1946): 3–12.

Ricardo Jorge foi publicado durante oito anos até que em 1953, para dar cumprimento ao despacho do Subsecretário de Estado da Assistência Social sobre as “novas regras para a elaboração dos boletins ou revistas do setor sanitário”¹, foi determinada a sua fusão com restantes boletins de saúde existentes na época, o *Boletim dos Serviços Sanitários* e o *Boletim dos Serviços de Higiene Rural e Defesa Anti-Sezonática*. Deste modo surgiu, em 1954, publicado pela Direção-Geral de Saúde o *Boletim dos Serviços de Saúde Pública*.

A publicação do *Boletim dos Serviços de Saúde Pública*, que se manteve até 1968, era trimestral e na revista eram veiculados estudos sobre a situação sanitária do país, trabalhos de investigação científica, diplomas legais e resoluções de interesse para os serviços de saúde pública, informações sobre organizações internacionais dedicadas à promoção da saúde pública e notas bibliográficas sobre publicações estrangeiras dedicadas a esta temática.

No início do segundo número publicado do *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* o Diretor-Geral de Saúde, Augusto da Silva Travassos, fez uma nota introdutória sobre o tema “A saúde pela educação”². No texto o autor aborda a necessidade da implementação de uma política vocacionada para a Educação Sanitária de modo a “fornecer ao homem o adestramento e o conhecimento suficientes para o convencer de que a sua Saúde, a da sua família e do grupo social a que pertence, dependem acima de tudo do seu próprio esforço individual”³. O Diretor-Geral de Saúde considera que “a Educação Sanitária é a arma mais importante dentro do plano estratégico da Política de Saúde” e que é “um dos alicerces mais poderosos dos Serviços de Saúde Pública”⁴ visto que permite o desenvolvimento de uma consciência social de saúde criando um equilíbrio entre as necessidades individuais e coletivas no plano da saúde. Para Augusto da Silva Travassos a melhoria saúde da população depende da sua colaboração na implementação das diretivas dos Serviços de Saúde Pública e na cooperação de entidades oficiais e instituições privadas na efetivação das mesmas.

Um dos primeiros trabalhos publicados no *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* foi o estudo sobre a “Evolução das taxas de mortalidade e morbilidade, de algumas doenças infectocontagiosas em Portugal (1902-1952)”⁵. Pela introdução do trabalho ficamos

¹ “Nota da redação,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.1-2 (1954): 7–8.

² António da Silva Travassos, “A saúde pela educação,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.3-4 (1954): 187–192.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

⁵ Castro Soares e L. Cayolla de Motta, “Evolução das taxas de mortalidade e morbilidade, de algumas doenças infecto-contagiosas, em Portugal - 1902-1952,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.3-4 (1954): 254–278.

conhecedores dos dados que irão ser apresentados e que os seus autores consideram que a apresentação da situação sanitária do país permite tecer opiniões sobre a evolução verificada neste campo.

Na tabela 17 são apresentadas as taxas de mortalidade geral (por 1000 habitantes) verificadas em Portugal entre 1940 e 1950, por observação dos dados podemos constatar um decréscimo da taxa de mortalidade geral durante o período considerado, com exceção de 1941 e 1942, em que sofre um aumento devido a “circunstâncias um tanto anormais e provenientes do estado de guerra na Europa”¹. Na opinião dos autores a diminuição observada na taxa de mortalidade geral demonstra que houve uma melhoria significativa do estado sanitário do País e a discrepância verificada relativamente a outros países poderá ser devida à diferente classificação adotada de nados-vivos, isto porque em Portugal os óbitos ocorridos logo após a nascença eram incluídos na taxa de mortalidade geral enquanto noutros países os óbitos verificados 24 ou 48 horas após a nascença eram deduzidos da mesma.

Tabela 17 Mortalidade geral em Portugal continental e Ilhas de 1940 a 1950²

| Anos | Óbitos | Taxas (por 1000 habitantes) |
|------|--------|-----------------------------|
| 1940 | 120486 | 15,60 |
| 1941 | 134937 | 17,40 |
| 1942 | 136531 | 17,44 |
| 1943 | 121887 | 15,42 |
| 1944 | 119275 | 15,00 |
| 1945 | 115596 | 14,37 |
| 1946 | 120800 | 14,88 |
| 1947 | 110437 | 13,48 |
| 1948 | 107576 | 13,02 |
| 1949 | 117499 | 14,10 |
| 1950 | 102798 | 12,18 |

¹ Ibid.

² Adaptação a partir de: Soares e Motta, “Evolução das taxas de mortalidade e morbilidade, de algumas doenças infecto-contagiosas, em Portugal - 1902-1952”, op. cit.

Comparativamente às taxas de mortalidade geral observadas em alguns países da Europa verificamos, pela tabela 18, que os valores apresentados no nosso país não se encontravam muito desfasados dos restantes. As taxas de mortalidade geral de Espanha e da Bélgica não compreendem as crianças mortas até 48 horas após a nascença, o que para o país vizinho poderá justificar a desigualdade nos valores verificados relativamente a Portugal¹.

Tabela 18 Taxas de mortalidade geral (por 1000 habitantes) de alguns países europeus para 1950 e 1951²

| País | 1950 | 1951 |
|---------------|------|------|
| Alemanha | 10,4 | 10,5 |
| Áustria | 12,4 | 12,7 |
| Bélgica | 12,5 | 12,6 |
| Dinamarca | 9,2 | 8,8 |
| Espanha | 10,8 | 11,5 |
| Finlândia | 10,1 | 10 |
| França | 12,6 | 13,3 |
| Irlanda | 12,6 | 14,3 |
| Itália | 9,7 | 10,3 |
| Luxemburgo | 11,6 | 11,7 |
| Malta | 10,3 | 11,1 |
| Noruega | 8,9 | 8,3 |
| Países Baixos | 7,5 | 7,6 |
| Portugal | 12,1 | 12,3 |
| Reino Unido | 11,8 | 12,7 |
| Suécia | 10 | 9,9 |
| Suíça | 10,1 | 10,5 |

¹ Vieira, “Um problema nacional - A mortalidade infantil I”, *op. cit.*

² Adaptação a partir de: Soares e Motta, “Evolução das taxas de mortalidade e morbilidade, de algumas doenças infecto-contagiosas, em Portugal - 1902-1952”, *op. cit.*

Em Portugal a adoção de uma política de saúde vocacionada para a educação sanitária associada a campanhas de vacinação e à introdução dos antibióticos na terapêutica terão contribuído para o decréscimo das taxas de mortalidade das doenças infectocontagiosas de notificação obrigatória que por sua vez terão influenciado a diminuição da taxa geral de mortalidade no nosso país¹. Por observação da tabela 19 constatamos que partir de 1944, ano em que a penicilina foi introduzida em Portugal, houve um decréscimo nas taxas de mortalidade associadas à febre tifoide e paratifoide, tosse convulsa e sarampo e a partir de 1946, quando se intensificou a campanha de vacinação desenvolvida pela Direção-Geral de Saúde², houve uma diminuição da mortalidade por difteria.

Tabela 19 Taxas de mortalidade (por 100 000 habitantes) de algumas doenças infetocontagiosas em Portugal de 1940 e 1952³

| Anos | Febre tifoide e paratifoide | Tosse convulsa | Difteria | Sarampo |
|------|-----------------------------|----------------|----------|---------|
| 1940 | 20,2 | 11,7 | 7,5 | 17,2 |
| 1941 | 20,5 | 11,7 | 7,8 | 20,8 |
| 1942 | 19,4 | 13,6 | 7,2 | 10 |
| 1943 | 22,6 | 14,9 | 10,5 | 6,1 |
| 1944 | 17,4 | 7,7 | 12,3 | 5,4 |
| 1945 | 16,2 | 6,9 | 9,7 | 3,9 |
| 1946 | 15,2 | 8,9 | 6,3 | 3 |
| 1947 | 10,6 | 9,4 | 4,7 | 2,4 |
| 1948 | 8,5 | 9,1 | 3,6 | 6,6 |
| 1949 | 8,5 | 5,4 | 2,5 | 6,3 |
| 1950 | 4,7 | 5,6 | 2,7 | 3,2 |
| 1951 | 2,7 | 5 | 2,4 | 2,4 |
| 1952 | 1,9 | 4,2 | 2,4 | 1,5 |

¹ Ibid.

² L. Cayolla da Motta, “Vacinações - Algumas considerações sobre a evolução das campanhas de vacinação realizadas pela Direção-Geral de Saúde (1946-1954),” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 2.2 (1955): 103–118.

³ Adaptação a partir de: Soares e Motta, “Evolução das taxas de mortalidade e morbilidade, de algumas doenças infecto-contagiosas, em Portugal - 1902-1952”, *op. cit.*

A Direção-Geral de Saúde, em 1946, implementou e impulsionou uma campanha de vacinação e revacinação gratuita realizada pelos seus Serviços Técnicos de Profilaxia com o apoio das Delegações e Subdelegações de Saúde, dos médicos municipais do País e das Brigadas Móveis de Vacinação. Na campanha também foram fornecidas vacinas para outras entidades oficiais como a Direção-Geral dos Desportos, Educação Física e Saúde Escolar para poderem efetuar a “imunização dos alunos do ensino primário e secundário da capital”¹. Esta campanha compreendia a vacinação antivariólica, antidiftérica, contra a tosse convulsa e contra a febre tifoide e paratifoide. Em 1954 também se encontrava em estudo a introdução da vacina mista tríplice que permitiria a imunização simultânea contra a difteria, tétano e tosse convulsa.

A campanha de vacinação teve resultados francamente positivos contribuindo para a redução das taxas de mortalidade de doenças para as quais foram aplicadas. Relativamente à varíola, a imunização da população permitiu que em 1954 não fosse registado qualquer caso da doença no nosso país².

Em 1954 foi instituído pelos Serviços Técnicos de Profilaxia da Direção-Geral de Saúde o *Boletim Sanitário*, aconselhado nos primeiros grupos etários e inexistente na maioria dos países. Este boletim permitia um registo individual das imunizações, das doenças transmissíveis e de outras ocorrências médicas como reações de hipersensibilidade a soros e antibióticos. Em 1965, através do Decreto-Lei nº 46 621 de 27 de Outubro³, passou a denominar-se Boletim Individual de Saúde e pelo Art. 4º do referido documento legal foi instituída a obrigatoriedade da sua apresentação para a matrícula no ensino primário e para admissão aos exames da 4ª classe e admissão ao liceu e escolas técnicas.

Tendo em vista facilitar a imunização da população foi implementado em 1954 pelos Serviços Técnicos de Profilaxia da Direção-Geral de Saúde um “Esquema simplificado das principais vacinações na infância”⁴. O esquema preconizava a vacinação contra a tuberculose (à nascença), varíola (aos 3 meses), febre tifoide e paratifoide (a partir dos 18-24 meses) e contra a tosse convulsa, difteria e tétano (através da vacina tríplice administrada até aos 6 meses).

¹ Motta, “Vacinações - Algumas considerações sobre a evolução das campanhas de vacinação realizadas pela Direção-Geral de Saúde (1946-1954)”, *op. cit.*

² *Ibid.*

³ Decreto-lei nº 46 621 de 27 de Outubro do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 244 de 27 de Outubro de 1965.

⁴ *Ibid.*

Em 1958 através do Decreto-Lei nº 41 825 de 13 de Agosto¹ foi criado em Portugal o Ministério da Saúde e Assistência e pelo Decreto nº 41 828 de 14 de Agosto², foi nomeado o Dr. Henrique de Miranda Vasconcelos Martins de Carvalho, para Ministro da Saúde e Assistência. Consciente da importância da vacinação no âmbito da saúde pública e da influência por ela exercida na diminuição da mortalidade o recém-criado ministério nomeou uma comissão para estudar as normas de vacinação e qual o esquema mais adequado para a sua implementação³.

A 11 de Janeiro de 1965 foram aprovadas por despacho do Ministro da Saúde e Assistência, as Normas de Vacinação e o Esquema Geral de Vacinações⁴ e em Outubro de 1965 implementou-se em Portugal o Programa Nacional de Vacinação que se iniciou com a campanha em massa de vacinação contra a poliomielite⁵. Os concelhos de Arronches e Monforte no distrito de Portalegre foram os primeiros do país a receber esta campanha de vacinação nacional, a 20 de Outubro de 1965⁶.

O Programa Nacional de Vacinação, iniciado em 1965 pelo Ministério da Saúde e Assistência e com o apoio da Fundação Calouste de Gulbenkian, contemplava a imunização contra a tuberculose, poliomielite, difteria, tosse convulsa, tétano e varíola de acordo com um esquema de vacinação estipulado desde a nascença⁷. O Decreto-Lei nº 46 628 de 5 de Novembro de 1965⁸ promulgou as disposições legais necessárias a facilitar a execução do Programa Nacional de Vacinação assim como de um programa de educação sanitária complementar. As estatísticas referem que entre 1966 e 1967 foi efetuado um total de 10 436 327 inoculações (englobando primeiras, segundas e terceiras doses e respetivos reforços) contra a tosse convulsa, difteria, tétano, poliomielite e varíola⁹, panorama que claramente demonstra o sucesso da implementação do Programa no nosso país.

¹ Decreto-lei nº 41 825 de 13 de Agosto da Presidência do Conselho, Diário do Governo, 1ª Série, nº 177 de 13 de Agosto de 1958.

² Decreto nº 41 828 de 14 de Agosto da Presidência da República, Diário do Governo, 1ª Série, nº 178 de 14 de Agosto de 1958.

³ Fernando de Melo Caeiro et al., “Relatório da Comissão para o estudo das normas de vacinação,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.3 (1959): 489–501. O surgimento do Ministério da Saúde e Assistência bem como as alterações e repercussões na saúde e assistência daí decorrentes são por si merecedoras de estudo específico.

⁴ “Normas de vacinação,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 12 (1965): 79–85.

⁵ M. L. van Zeller et al., “Vacinação contra a poliomielite em Portugal continental - Campanha de vacinação em massa (1965-1966),” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 15.2 (1968): 135–186.

⁶ *Ibid.*

⁷ M. L. van Zeller et al., “Programa Nacional de Vacinação (P.N.V.),” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 12.2 (1968): 7–133.

⁸ Decreto-lei nº 46 628 de 5 de Novembro do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 251 de 5 de Novembro de 1965.

⁹ *Ibid.*

Outra área que mereceu a atenção do Ministério da Saúde e Assistência por intermédio dos seus Serviços Técnicos de Profilaxia das Doenças Infeciosas e Sociais foi o diagnóstico e o tratamento das doenças venéreas. Ciente das implicações sociais destas patologias e da necessidade de intensificar a luta contra elas foram elaboradas pelos citados serviços técnicos normas para o diagnóstico e tratamento das mesmas¹. Na luta contra as doenças venéreas além do correto diagnóstico e do tratamento eficaz foram também mencionadas a necessidade de implementação de medidas de educação sanitária das populações, controlo dos fatores que favorecem a sua difusão e a realização de inquéritos para determinar possíveis focos de contágio de forma melhorar a eficiência da campanha antivenérea.

As doenças venéreas para as quais foram elaboradas normas de diagnóstico e tratamento pelos Serviços Técnicos de Profilaxia das Doenças Infeciosas e Sociais foram a sífilis (sendo apresentados métodos de tratamento para a sífilis sintomática, recente e tardia, para a sífilis latente, recente e tardia, para a sífilis na grávida e para a sífilis congénita), blenorreia, úlcera mole e linfogranuloma inguinal. Para cada uma delas foram indicados os métodos de diagnóstico e os métodos de tratamento mais eficazes. Na sífilis (em todas as suas formas) e na blenorreia, a penicilina surge como o medicamento de eleição, variando a dose e o tempo de tratamento de acordo com a patologia em questão. Através da implementação de normas para o diagnóstico e tratamento das doenças venéreas com maior expressão e impacto na saúde pública os Serviços Técnicos de Profilaxia pretendiam uniformizar os métodos utilizados de modo a tornar mais eficiente a “campanha antivenérea”².

No combate à disseminação das doenças venéreas também foram tomadas medidas para o diagnóstico e tratamento dessas patologias em prostitutas. Em Portugal, em 1958, existiam dois tipos de prostituição, matriculada e clandestina. A prostituição regulamentada encontrava-se sob a vigilância da polícia sanitária, semanalmente era realizado um exame médico às prostitutas de forma a diagnosticar a ocorrência de doenças venéreas e quando necessário instituía-se o tratamento. Na prostituição clandestina, mais difícil de controlar, foram implementadas medidas de tratamento profilático com a administração de penicilina mensalmente. Embora estas medidas tenham contribuído para a diminuição da ocorrência de doenças venéreas nas prostitutas observadas, ficou claro que era necessário estender a luta

¹ Francisco Norton Brandão, Aureliano da Fonseca e António José de Lemos Salta, “Normas gerais para o diagnóstico e para o tratamento das doenças venéreas,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.4 (1959): 537–542.

² *Ibid.*

antivenérea aos indivíduos cujos hábitos contribuía para a aquisição e disseminação daquelas doenças¹.

O combate às doenças venéreas foi um dos pontos focados na “1ª Reunião Luso-Espanhola sobre problemas de saúde e assistência” que decorreu em Madrid, entre 7 e 12 de Novembro de 1960². Nesta reunião, onde esteve presente o Ministro da Saúde e Assistência, foram tecidas algumas considerações e retiradas conclusões sobre as medidas necessárias para o combate às doenças venéreas nas regiões fronteiriças. A prestação de assistência médica e tratamento gratuito a doentes de ambos os países nos Postos Antivenéreos fronteiriços foi uma das recomendações contempladas na citada reunião.

Através das considerações apresentadas podemos aduzir que os antibióticos tiveram um importante papel no panorama da saúde pública nacional. O seu benefício terapêutico repercutiu-se na diminuição da mortalidade de algumas doenças infecciosas³ e os resultados positivos obtidos no tratamento de doenças venéreas⁴ levaram à implementação da sua utilização no tratamento das mesmas⁵.

¹ Francisco Norton Brandão, Maria Silvina Gonçalves Serra e Maria de Jesus Ribeiro Lamego, “Relatório da atividade do Posto das Francesinha (ano 1958) - Serviço de vigilância e tratamento antivenéreo das meretrizes da Cidade de Lisboa,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.4 (1959): 543–554.

² “1ª Reunião Luso-Espanhola sobre problemas de saúde e assistência,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 7.4 (1960): 479–488.

³ Soares e Motta, “Evolução das taxas de mortalidade e morbidade, de algumas doenças infecto-contagiosas, em Portugal - 1902-1952”, *op. cit.*

⁴ Menéres Sampaio, Arnaldo Sampaio e Noémia Ferreira, “Tratamento da sífilis recente pela PAM,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 118.4 (1954): 171–202.

⁵ Brandão, Fonseca e Salta, “Normas gerais para o diagnóstico e para o tratamento das doenças venéreas”, *op. cit.*

2. A estreptomicina em Portugal

2.1. No seguimento da penicilina a receção da estreptomicina em Portugal – Traços gerais

A penicilina apesar de ter contribuído para a diminuição da mortalidade associada a diversas patologias infecciosas¹ demonstrou-se ineficaz no tratamento da tuberculose². Entre inúmeros antibióticos identificados após a descoberta e introdução da penicilina na terapêutica poucos revelaram ter uma toxicidade suficientemente baixa que permitisse a sua aplicabilidade clínica³ e, até à descoberta da estreptomicina, nenhum tinha demonstrado eficácia contra o *Mycobacterium tuberculosis*⁴.

Em 1944 Albert Schatz, Elizabeth Bugle e Selman A. Waksman, investigadores do Department of Biochemistry and Microbiology da Rutgers University publicaram na revista *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* o artigo “Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria”⁵ onde descreveram a ação e as propriedades da estreptomicina. Em Dezembro do mesmo ano, dois investigadores da Mayo Clinic, W. H. Feldman e H. C. Hinshaw, publicaram o trabalho “Effects of Streptomycin on Experimental Tuberculosis in Guinea Pigs: A Preliminary Report”⁶, onde comprovaram a ação do medicamento no tratamento da doença. Em 1945 os mesmos investigadores no seu artigo “Streptomycin in Treatment of Clinical Tuberculosis: A Preliminary Report”⁷ retratam os primeiros ensaios clínicos realizados com estreptomicina no tratamento da tuberculose em humanos.

Em Portugal as propriedades e a ação da estreptomicina foram divulgadas em diversas revistas científicas como o *Jornal do Médico*, *Portugal Médico*, *Clínica Contemporânea*, *Terapêutica-Revista de Medicina e Farmácia*, *Gazeta Médica Portuguesa* e o *Boletim Clínico Hospitais Civis de Lisboa*. Em nosso entender e em conformidade com as publicações

¹ Whitby, “The Changing Face of Medicine”, *op. cit.*

² M I Smith e E W Emmart, “The action of penicillin extracts in experimental tuberculosis,” *Public Health Reports* 59.13 (1944): 417–423.

³ Theodore G Klumpp, “Penicillin and Streptomycin,” *American Journal of Public Health* 36 (1946): 711–717.

⁴ Queijo, *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, *op. cit.*: 157.

⁵ Schatz, Bugle e Waksman, “Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria”, *op. cit.*

⁶ Feldman e Hinshaw, “Effects of Streptomycin on Experimental Tuberculosis in Guinea Pigs: A Preliminary Report”, *op. cit.*

⁷ Hinshaw e Feldman, “Streptomycin in Treatment of Clinical Tuberculosis: A Preliminary Report”, *op. cit.*

consultadas o mediatismo que envolveu a receção da estreptomicina no nosso país não é comparável com o que ocorreu com a penicilina. Embora tenham sido veiculadas as informações necessárias para o conhecimento do medicamento pelos profissionais de saúde portugueses estas não evidenciaram o sensacionalismo registado nas notícias referentes à penicilina. Somos da opinião que estes factos são facilmente compreensíveis, uma vez que a penicilina é vista como responsável pela inauguração da era dos antibióticos¹ e como o medicamento que revolucionou a medicina².

A estreptomicina foi aceite e integrada na terapêutica pelos clínicos portugueses, estes desenvolveram inúmeros estudos experimentais sobre a sua ação no tratamento das várias formas de tuberculose, conceituados investigadores farmacêuticos também estudaram o medicamento e publicaram estudos relacionados a farmacocinética e farmacodinâmica da estreptomicina.

Não conseguimos apurar uma data exata para a introdução da estreptomicina em Portugal mas sabemos que a partir de 1 de Maio de 1947 o medicamento começou a ser distribuído pela Cruz Vermelha Portuguesa³. De acordo com a nossa investigação a exclusividade concedida à CVP para a venda de estreptomicina em Portugal deveu-se à existência de tráfico ilícito do medicamento e irregularidades verificadas com a sua distribuição através de outros canais⁴.

Quando a estreptomicina começou a ser distribuída pela CVP, em 1 de Maio de 1947, o seu preço era de 350\$00 por grama, em 12 de Maio a instituição humanitária baixou o preço para 300\$00 por grama e em 27 de Maio quando começou a importar o medicamento dos Estados Unidos da América o preço de cada grama de estreptomicina diminuiu novamente passando para 150\$00 por grama⁵. O preço do medicamento continuou a diminuir, a partir de 28 de Janeiro de 1948 passou para 100\$00, a 2 de Março para 85\$00, a 2 de Abril para 70\$00⁶

¹ Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, op. cit.: 210.

² Waller, *Fabulous science: fact and fiction in the history of scientific discovery*, op. cit.: 247.

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Listagem da distribuição de estreptomicina pela Cruz Vermelha Portuguesa,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa, “Tribuna do Leitor - Cruz Vermelha Portuguesa,” *Jornal do Médico* 13.317 (1949): 220.

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Presidente do Conselho em 14 de Dezembro de 1948 por Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz vermelha Portuguesa,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Gráfico indicativo do preço de venda da estreptomicina pela Cruz Vermelha Portuguesa entre 1947 e 1952,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

e a partir de 3 de Dezembro de 1948 a CVP começou a vender cada grama de estreptomicina a 65\$00, tendo o preço sido fixado pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos¹.

A CVP colaborou com o Subsecretário de Estado da Assistência Social no fornecimento de estreptomicina às classes mais carenciadas. O *Instituto de Assistência Nacional aos Tuberculosos* recebia gratuitamente 10% das ampolas requisitadas para o tratamento de doentes pobres e a CVP oferecia mensalmente ao Subsecretário de Estado da Assistência Social, para a Assistência Nacional, quantidades de estreptomicina de acordo com as possibilidades da instituição².

Pedidos de estreptomicina para o tratamento de doentes eram frequentemente veiculados pela imprensa diária³, familiares de doentes também recorriam à CVP na tentativa de obterem o medicamento⁴. Para analisar os pedidos de estreptomicina efetuados à CVP e emitir parecer sobre a sua gravidade e urgência a Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa, em reunião de 14 de Maio de 1947, propôs a constituição de uma comissão médica⁵. Esta comissão, constituída por 4 médicos, Dr. José Maria Sacadura Botte, da CVP, Dr. Heitor da Fonseca, da Direção Geral de Saúde, Dr. João de Oliveira Machado, dos Hospitais Cívicos de Lisboa e o Dr. José Rocheta, da Assistência Nacional aos Tuberculosos era responsável pela apreciação dos processos referentes aos pedidos de estreptomicina.

Tendo em vista evitar o comércio ilícito do medicamento a CVP também adotou rigorosas medidas de controlo na distribuição de estreptomicina. Todas as ampolas de estreptomicina vendidas pela instituição continham o seu carimbo e era obrigatória a devolução das ampolas vazias, caso contrário não seriam fornecidas mais doses do medicamento para continuação do tratamento. Para requisitar estreptomicina era necessária uma declaração do clínico assistente com assinatura reconhecida e contendo os elementos do doente.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Presidente do Conselho em 14 de Dezembro de 1948 por Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa”, *op. cit.*

² Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa, “O fornecimento de estreptomicina pela Cruz Vermelha Portuguesa,” *Jornal do Médico* 12.308 (1948): 641.

³ “Para menina tuberculosa,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 8 Maio. 1947): 9.

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta de António Pereira Leite da Silva de 14 de Abril de 1947,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Ata da reunião de 14 de Maio de 1949 da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa,” in *Livro de atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa*, (Lisboa, 1949).

À semelhança do que aconteceu na distribuição da penicilina, no fornecimento de estreptomomicina a instituição humanitário também elaborou um documento para o registo dos dados do doente para quem se destinava o medicamento. Este documento, ao qual era atribuído um número de processo, era constituído por 3 secções, a primeira para o registo individual do doente (nome, morada e idade), a segunda onde deveriam ser registadas as suas condições económicas (salários, número de filhos, outros elementos do agregado familiar e observações) e uma terceira secção para o registo das indicações médicas (diagnóstico do médico, nome do clínico, dose requisitada, dose cedida e observações)¹. Quando a estreptomomicina era requisitada novamente para continuação de um tratamento deveria ser preenchido um documento que, supomos², seria anexado ao processo original e onde constariam informações respeitantes ao tratamento, como “por quem são feitos os tratamentos”, “são gratuitos ou pagos?”, “quanto pagam?”, “resultados colhidos”, “já empregou todo o remédio dado?”, “quantas gramas faltam?”, “ainda está em tratamento?”, “precisa de mais estreptomomicina?”, no documento também existe um local para o registo de observações e das visitas efetuadas com a respetiva data³. Segundo informações recolhidas somos da opinião que os documentos anteriormente referidos foram elaborados a pedido do Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa⁴, apesar de termos encontrado evidência sobre a constituição de uma comissão responsável pela avaliação dos pedidos de estreptomomicina, os ofícios consultados e os comunicados enviados para revistas científicas⁵ e periódicos⁶ foram da responsabilidade do Presidente Nacional da CVP, General Frenando Pereira Coutinho.

A 5 de Maio de 1948 as delegações da CVP de Braga, Viana do Castelo, Porto, Setúbal e Estremoz também começaram a distribuir estreptomomicina e em Abril de 1950 a delegação de Viseu foi autorizada a vender o medicamento.

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário para fornecimento de estreptomomicina,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

² Na investigação realizada no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa em Lisboa não encontramos qualquer questionário referente ao fornecimento de estreptomomicina preenchido. As informações que fornecemos foram recolhidas de uma “minuta” do questionário que se encontra na pasta onde está arquivada a documentação referente ao fornecimento de estreptomomicina pela instituição. Documento localizado no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Questionário de seguimento para o fornecimento de estreptomomicina,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Comunicado pelo Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa - Fernando Pereira Coutinho - em 1 de Abril de 1949,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949* (Lisboa).

⁵ Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa, “Tribuna do Leitor - Cruz Vermelha Portuguesa”, *op. cit.*

⁶ Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz vermelha Portuguesa, “O preço da estreptomomicina e as suas variações,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 11 Abril. 1949): 9.

A CVP elaborou uma listagem onde constavam os processos referentes à cedência de estreptomicina pela instituição¹, neste documento estão registados os números de processo, o nome do doente e a quantidade de estreptomicina fornecida. A instituição também elaborou outra listagem com a relação dos doentes que se encontravam internados em casas de saúde aos quais foi cedida estreptomicina gratuitamente².

O Ministério da Economia concedeu exclusividade à CVP para a importação, venda e distribuição de estreptomicina em Portugal em Maio de 1947³ e em Janeiro de 1949 Subsecretário de Estado do Comércio e Indústria, Jorge Pereira Jardim, renovou esta autorização⁴. Apesar do “monopólio” da venda de estreptomicina ter sido confiado à CVP pelo governo e do preço do medicamento ser estipulado pela entidade oficial responsável pela regulamentação do medicamento, a CRPQF⁵, esta situação não foi bem aceite⁶ e sofreu severas críticas por parte da classe farmacêutica⁷. A CVP tentou através de revistas científicas⁸ e de periódicos⁹ refutar e provar que as acusações que lhe eram feitas não tinham fundamento no entanto as críticas persistiram¹⁰ e os jornais diários continuavam a publicar pedidos de auxílio para a obtenção de estreptomicina para o tratamento de doentes¹¹.

A revista *Eco Farmacêutico* foi especialmente crítica em relação à distribuição de estreptomicina estar restrita à CVP; de acordo com a revista “dar a uma entidade estranha à farmácia, o exclusivo da venda de um produto farmacêutico, é estabelecer princípio contrário à lei, lesivo do direito que assiste aos que pagam as suas contribuições para exercer o comércio de medicamentos”¹². As críticas tecidas pela revista foram mais longe quando declarou que

¹ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Relação dos subsidiados que receberam o donativo de estreptomicina, com processo organizado nesta instituição,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Relação dos doentes internados em casas de saúde que receberam estreptomicina grátis,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Presidente do Conselho em 14 de Dezembro de 1948 por Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz vermelha Portuguesa”, *op. cit.*

⁴ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cópia da comunicação enviada à CRPQF pelo Sub-secretário de Estado do Comércio e Indústria em 17 de Janeiro de 1949,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁵ Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa, “Tribuna do Leitor - Cruz Vermelha Portuguesa.”

⁶ “Interesse profissional - a estreptomicina,” *Eco Farmacêutico* 9.81 (1948): 13.

⁷ “O preço da estreptomicina e as suas variações desde o tempo do mercado negro,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 6 Abril. 1949): 3.

⁸ Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa, “O fornecimento de estreptomicina pela Cruz Vermelha Portuguesa”, *op. cit.*

⁹ Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz vermelha Portuguesa, “O preço da estreptomicina e as suas variações”, *op. cit.*

¹⁰ “Ecos de Espanha - Normas para a venda da estreptomicina,” *Eco Farmacêutico* 10.88 (1949): 15.

¹¹ “Para salvar um doente,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 6 Maio. 1949): 9.

¹² “Ainda a estreptomicina,” *Eco Farmacêutico* 9.84 (1948): 13.

“pensar-se que o exclusivo dado à Cruz Vermelha evita a fraude e o contrabando, é pura ilusão. Pelo contrário, esse exclusivo, anima, exatamente, o comércio negro, com a agravante de ser este exercido por pessoas ignorantes e pouco escrupulosas, sem capacidade para saberem transportar um produto que exige certos cuidados e sem discernimento para saberem adquiri-lo em fontes produtoras de absoluta confiança”¹. A posição assumida pelo *Eco Farmacêutico* tornou-se ainda mais austera ao divulgar um excerto do *Boletim do Grémio Nacional das Farmácias* onde surgiu a notícia que a distribuição de estreptomicina em Angola não fora confiada a uma entidade estranha ao comércio de medicamentos. Na opinião expressa pelo *Eco Farmacêutico* “não se compreende que no território ultramarino do Império a venda de estreptomicina seja livre e não o seja no Continente (...) com este sistema são feridas nos justos direitos e interesses as farmácias e é prejudicado o público (...) o sistema adotado aqui no Continente do Império Português tem ainda o inconveniente de dar ensejo ao contrabando de um produto medicinal”² e o não reconhecer “à farmácia a idoneidade precisa para ser ela a legítima distribuidora desse produto, julgamos critério contrário ao que a lei dispõe sobre venda de medicamentos”³, conforme se acrescenta na revista.

O *Jornal do Médico* na sua rubrica *Resumos e Extratos*⁴ divulgou a notícia publicada no *Eco Farmacêutico* onde fora abordada a exclusividade concedida à CVP na venda de estreptomicina ao público e as desvantagens oriundas dessa situação no preço final do medicamento bem como as implicações da mesma na proliferação do comércio ilícito da estreptomicina. No texto o apoio de CVP na distribuição do medicamento às classes mais carenciadas não foi mencionado nem reconhecido. O Presidente Nacional da CVP respondeu a esta notícia em carta ao editor do *Jornal do Médico*, nela esclarece que a fixação do preço da estreptomicina é alheia à instituição e que esta tem colaborado com o Subsecretário de Estado da Assistência Social com donativos do medicamento destinados ao tratamento gratuito dos mais necessitados. Através das informações veiculadas na carta, o presidente da instituição humanitária, pretende elucidar os intervenientes e evitar futuras injustiças para com a CVP⁵.

No periódico *Diário de Lisboa* também foram publicadas notícias sobre a exclusividade de venda de estreptomicina pela CVP⁶ e alguns problemas decorrentes da distribuição do

¹ Ibid.

² “Estreptomicina - Eco Farmacêutico,” *Eco Farmacêutico* 9.83 (1948): 9.

³ Ibid.

⁴ “A estreptomicina,” *Jornal do Médico* 13.312 (1949): 69.

⁵ Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa, “Tribuna do Leitor - Cruz Vermelha Portuguesa”, *op. cit.*

⁶ “O preço da estreptomicina e as suas variações desde o tempo do mercado negro”, *op. cit.*

medicamento pela instituição¹. Na notícia referente à venda de estreptomicina pela CVP o seu autor, que se identifica como “um importador e farmacêutico”² refere que o comércio ilícito do medicamento anteriormente existente não era promovido pelos importadores de especialidades farmacêuticas e que a diminuição do preço da estreptomicina não foi devida à intervenção da instituição humanitária no seu comércio mas sim por fatores alheios a esta como o aumento da produção mundial e a diminuição dos direitos alfandegários autorizada pelo estado português. Também menciona que se a importação e distribuição de estreptomicina fosse efetuada como a das restantes especialidades farmacêuticas o seu custo seria ainda mais reduzido. O Presidente Nacional da CVP respondeu à notícia em carta dirigida ao diretor do citado periódico onde esclarece que a CVP “é de todos os Portugueses, para todos trabalha, de todos precisa. E para que não fiquem dúvidas sobre a sua atuação neste caso, sem intuítos de polémica, em que não entra, se aclara que os preços da estreptomicina são devidamente controlados e fixados pelas entidades superiores, tendo como único fim servir da melhor forma aqueles que á estreptomicina têm que recorrer”³. A resposta do Presidente Nacional da CVP foi publicada pelo *Diário de Lisboa* quatro dias após o seu envio⁴. Sobre a aquisição de estreptomicina na CVP o *Diário de Lisboa* veiculou uma notícia que censura o modo como a instituição distribui o medicamento, referindo as dificuldades que surgem quando é necessário obter o medicamento fora das horas de expediente da mesma, mencionando que se torna “impossível, obter o produto no momento preciso”⁵. Esta notícia surgiu na sequência de um pedido de estreptomicina efetuado na delegação da CVP no Porto. Para esclarecer a situação o presidente nacional da instituição dirigiu-se novamente ao diretor do *Diário de Lisboa*⁶ contrapondo os argumentos apresentados, no entanto não encontramos publicado no periódico o esclarecimento prestado pela CVP.

A 28 de Dezembro de 1951 o *Diário de Lisboa* volta a publicar uma notícia sobre a exclusividade da distribuição e venda de estreptomicina pela CVP, citando alguns problemas decorrentes desta situação. A notícia “Porque não se vende estreptomicina em todas as

¹ “A venda ao público de estreptomicina,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 25 Abril. 1949): 11.

² “O preço da estreptomicina e as suas variações desde o tempo do mercado negro”, *op. cit.*

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Diretor do ‘Diário de Lisboa’ pelo presidente da Cruz Vermelha Portuguesa em 7 de Abril de 1949,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz vermelha Portuguesa, “O preço da estreptomicina e as suas variações”, *op. cit.*

⁵ “A venda ao público de estreptomicina”, *op. cit.*

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Diretor do ‘Diário de Lisboa’ pelo presidente da Cruz Vermelha Portuguesa em 10 de Maio de 1949,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

farmácias?”¹ refere que as farmácias estão permanentemente disponíveis para o atendimento ao público e que a distribuição geográfica das mesmas permite uma boa acessibilidade aos doentes contrariamente à CVP que se encontra encerrada durante a noite e restringe a distribuição de estreptomicina a um único local dificultando a obtenção do medicamento àqueles que dele necessitam. Perante estes factos o periódico questiona a razão pela qual a estreptomicina não está disponível para venda nas farmácias “que são os estabelecimentos próprios para isso”. A *Revista Portuguesa de Farmácia* publicou integralmente esta notícia e o farmacêutico A. Moz Teixeira, colaborador da revista, comentou a mesma. No artigo “Porque se não vende estreptomicina nas farmácias?”² Moz Teixeira esclarece que apesar das justificações apresentadas para a exclusividade concedida à CVP no comércio do medicamento estas carecem de fundamento e que a distribuição e venda de estreptomicina pelas farmácias era facilmente controlada e fiscalizada pelas entidades competentes à semelhança do que acontece para os restantes medicamentos.

Embora tenham sido tecidas críticas à intervenção da CVP na distribuição de estreptomicina a colaboração da instituição foi reconhecida pelas entidades oficiais, o Subsecretário de Estado do Comércio e da Indústria numa nota manuscrita enviada à CVP agradece “a amável colaboração prestada por V^a Exas em problema de tanta importância”³.

De acordo com os registos consultados no Arquivo da Cruz Vermelha em Lisboa a instituição distribuiu estreptomicina até 1956. A partir desta data o medicamento começou a ser distribuído através de laboratórios importadores de especialidades farmacêuticas. No *Simposium Terapêutico de 1956* surgem o Instituto Pasteur de Lisboa, os Laboratórios Azevedos, o Laboratório Atral, o Laboratório Nóvil, o Laboratório Vitória, o Laboratório Sanitas, o Instituto Luso-Fármaco, o Laboratório Davi e o Laboratório Bial como alguns dos importadores e distribuidores de estreptomicina⁴.

¹ “Porque não se vende estreptomicina em todas as farmácias?,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 28 Dezembro. 1951): 7.

² A. Moz Teixeira, “Porque se não vende estreptomicina nas farmácias?,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 1.4 (1951): 173–174.

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Nota manuscrita enviada pelo Subsecretário de Estado do Comércio e da Indústria, Jorge Pereira Jardim, à Cruz Vermelha Portuguesa em 19 de Março de 1949,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁴ Nogueira e Almeida, *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, op. cit..

2.2. Divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro

O *Jornal do Médico* e o *Portugal Médico* encontram-se entre as primeiras publicações científicas a divulgar informações e estudos clínicos sobre a estreptomicina efetuados no estrangeiro.

Na rubrica *Livros e Periódicos* do *Jornal do Médico* surgem, no número 180 do oitavo volume de 1946, dois resumos de artigos publicados em revistas estrangeiras sobre estreptomicina. O primeiro intitulado “Estreptomicina - Absorção, excreção e distribuição no organismo humano”¹ foi retirado da revista americana *Archives of Internal Medicine*. O artigo menciona a proveniência da estreptomicina e sua atividade contra diversas bactérias resistentes a outros antibióticos, evidenciando sensibilidade demonstrada pelo bacilo de Koch ao medicamento em estudos experimentais realizados *in vitro* e *in vivo*. É referido que a baixa toxicidade da estreptomicina a torna “compatível com o emprego clínico”², menciona que através da administração parentérica se conseguem obter concentrações sanguíneas eficazes do medicamento e que a administração oral e inalatória demonstrou ser ineficaz. Descreve sucintamente a distribuição e a excreção do medicamento e define a unidade de estreptomicina. A par deste artigo surge outro que aborda a “Ação da estreptomicina *in vitro*”³, este resumo, bastante abreviado, do artigo original publicado na revista *The Journal of the American Medical Association* menciona os trabalhos efetuados para determinar a sensibilidade e resistência de diversas estirpes de bactérias à estreptomicina.

O *Portugal Médico* por intermédio da seção *Medicamentos Novos* veiculou uma nota de redação da revista *The Lancet* publicada em 19 de Janeiro de 1946 onde são abordadas as características da estreptomicina. Em “A estreptomicina”⁴ é referida a descoberta do medicamento por Waksman e colaboradores e é mencionado que “promete ser, depois da penicilina, o mais importante”⁵ antibiótico descoberto, mas que “desaponta o facto de que, nos poucos ensaios clínicos até agora publicados, não se mostrou tão ativo como era legítimo esperar”⁶. São descritas as características da estreptomicina e referidos alguns estudos efetuados por investigadores para avaliar a atividade do medicamento, nomeadamente contra a

¹ “Estreptomicina - Absorção, excreção e distribuição no organismo humano,” *Jornal do Médico* 8.180 (1946): 141.

² Ibid.

³ “Acção da estreptomicina *in vitro*,” *Jornal do Médico* 8.180 (1946): 141.

⁴ “A estreptomicina,” *Portugal Médico* 30.4 (1946): 180–181.

⁵ Ibid.

⁶ Ibid.

tuberculose. A nota informativa também refere que a estreptomina “nem sempre se mostrou desprovida de toxicidade” o que poderá constituir um inconveniente na sua utilização em tratamentos prolongados. Termina fazendo menção de que o medicamento só se encontra disponível para a realização de ensaios clínicos.

Ainda em 1946 o *Jornal do Médico* informa os seus leitores que “A Grã-Bretanha vai produzir estreptomina”¹ por intermédio do laboratório *Boots Pure Drug Coy* mas que o medicamento ainda não irá ser posto à disposição do público, será distribuído por alguns médicos escolhidos para a realização de ensaios clínicos para comprovar a sua eficácia. Refere que o custo atual do tratamento com estreptomina é extremamente elevado mas supõe-se que com a massificação da produção o seu valor diminua substancialmente, à semelhança do que aconteceu com a penicilina.

A revista *Clínica Contemporânea* também figura entre as primeiras publicações científicas portuguesas a divulgar trabalhos estrangeiros sobre a estreptomina. Um dos trabalhos de grande interesse que veiculou foi o relatório elaborado pelo Committee on Chemotherapeutic and Other Agents do National Research Council sobre a observação de 1000 casos clínicos tratados com estreptomina. Este trabalho foi originalmente publicado no *The Journal of the American Medical Association*². Na *Clínica Contemporânea* o trabalho surge com o título “A estreptomina no tratamento das infeções”³ e nele são descritos os resultados dos investigadores sobre a eficácia da estreptomina no tratamento de diversas infeções. As patologias estudadas foram a tularémia, infeções por *Hemophilus influenzae*, infeções das vias urinárias provocadas por bactérias Gram-negativas, febre tifoide, brucelose aguda com bacteriemia, bacteriemia por bacilos Gram-negativos e pneumonia por Friedlander, o relatório menciona que por escassez de estreptomina não foi possível estudar a ação do medicamento no tratamento da tuberculose. São abordados os métodos de preparação das soluções do medicamento destinadas à utilização parentérica e descritas as diversas vias de administração da estreptomina, referindo as vantagens e desvantagens de cada uma delas. São pormenorizados os resultados dos estudos clínicos sobre o tratamento com estreptomina nas patologias estudadas, sendo referenciadas as doses utilizadas, a via de administração, o tempo de tratamento e apresentadas diversas tabelas que resumem de forma clara e concisa os resultados obtidos pelos investigadores. A toxicidade do medicamento também foi abordada,

¹ “A Grã-Bretanha vai produzir estreptomina,” *Jornal do Médico* 8.200 (1946): 665.

² Keefer et al., “Streptomycin in the treatment of infections - A Report of One Thousand Cases”, *op. cit.*

³ “A estreptomina no tratamento das infeções,” *Clínica Contemporânea* 2.12 (1947): 700–710.

as reações adversas classificadas em acidentes agudos e crónicos de acordo com a incidência dos sintomas com tempo de tratamento. Os autores concluem alertando para algumas causas que contribuem para o insucesso dos tratamentos com estreptomicina.

De acordo com a investigação realizada nas revistas científicas da época sobre a divulgação dos resultados científicos e clínicos referentes à estreptomicina vindos do estrangeiro somos da opinião que o *Jornal do Médico* foi a publicação que mais contribuiu para veicular informações sobre o medicamento, em nosso entender este facto poderá estar relacionado com a periodicidade e com o âmbito da revista.

2.3. As primeiras investigações científicas e aplicações clínicas realizadas em Portugal

Após a receção da estreptomicina em Portugal diversos investigadores nacionais empregaram o medicamento para desenvolver estudos no âmbito das suas especialidades. Carlos Larroudé publicou na revista *Cadernos Científicos* um artigo onde descreveu o “Tratamento da tuberculose laríngea pelos aerosols de estreptomicina”¹. Neste trabalho o autor apresentou 6 casos clínicos em que foi administrada, com sucesso, estreptomicina em aerossol para o tratamento da tuberculose laríngea. De acordo com Carlos Larroudé um dos casos clínicos descritos constituiu “o primeiro caso de tuberculose laríngea tratado em Portugal por este processo”². O autor descreveu o material utilizado e a metodologia empregue para administrar a estreptomicina em forma de aerossol, referindo para cada caso as doses administradas e os tempos de tratamento. Para o clínico “o tratamento das lesões laríngeas pelos aerosols de estreptomicina parece representar um grande progresso sobre todos os tratamentos existentes até agora(...)verifica-se pela primeira vez que se consegue dominar as lesões laríngeas independentemente das lesões pulmonares”³. Em concordância com os resultados obtidos nos casos apresentados, Carlos Larroudé refere que “parece-nos ser permitido concluir que dispomos de um novo agente terapêutico, extraordinariamente eficaz no combate à tuberculose laríngea, e que permita as maiores esperanças de podermos dominar essa localização da tuberculose”⁴. O autor apresentou o resultado das suas observações no “Curso

¹ Carlos Larroudé, “Tratamento da tuberculose laríngea pelos aerosols de estreptomicina,” *Cadernos Científicos* 2.1 (1948): 37–45.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

sobre tuberculose”, que se realizou em Abril de 1947. Este curso foi organizado pela Sociedade Médica dos Hospitais Cívicos de Lisboa e teve a colaboração do Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital Escolar de Santa Marta¹. As vantagens do método inovador empregue por Carlos Larroudé também foram realçadas num resumo do trabalho publicado na revista *Imprensa Médica*² e no *Jornal do Médico*³.

Em 1948 o *Jornal do Médico* publicou o artigo “A estreptomicina no tratamento da meningite pelo *Haemophilus influenzae* - Apresentação de um caso clínico”⁴. O caso clínico apresentado por Eduardo Coelho e Manuel Nazaré foi possivelmente de um dos primeiros em que a estreptomicina foi utilizada em Portugal. O artigo resultou de uma comunicação proferida, pelos autores, em Dezembro de 1946 nas “Reuniões Científicas do Serviço de Patologia Médica” do Hospital de Santa Marta. No trabalho os autores caracterizam a doença e apresentam alguns estudos que foram realizados por investigadores estrangeiros sobre esta matéria, subsequentemente descrevem o caso clínico que observaram, pormenorizando cronologicamente a história clínica do doente, os resultados dos exames e das análises efetuadas e o tratamento administrado. Julgamos de interesse referir que no caso clínico descrito a terapêutica com estreptomicina foi instituída em 27 de Outubro de 1946, de acordo com a investigação que realizamos, nesta data, a distribuição e venda de estreptomicina no nosso país não era efetuada por intermédio dos canais habituais de comercialização⁵, a dificuldade existente na obtenção do medicamento leva-nos a assumir que este caso descreve uma das primeiras utilizações do fármaco em Portugal.

No artigo “Streptomicina em rim restante tuberculoso secundariamente infetado”⁶ publicado por Luciano Ravara Alves na revista *A Medicina Contemporânea* o autor também descreve a utilização de estreptomicina em 1946, altura em que o medicamento ainda não se encontrava sob o controlo da CVP. No trabalho o autor menciona que o caso retratado foi o primeiro em que o medicamento foi empregue em Portugal no tratamento da tuberculose renal,

¹ “Curso sobre tuberculose - resumo dos trabalhos dos dias 24 a 28 de Abril,” *Jornal do Médico* 9.229 (1947): 696–697.

² Carlos Larroudé, “Clínica oto-rino-laringológica do Hospital dos Capuchos - Tratamento da tuberculose laríngea pelos aerosols de estreptomicina,” *Imprensa Médica* 13.2 (1948): 34.

³ “Tratamento da tuberculose laríngea pelos aerosols de estreptomicina,” *Jornal do Médico* 12.288 (1948): 116.

⁴ Eduardo Coelho and Manuel Nazaré, “A estreptomicina no tratamento da meningite pelo *Haemophilus influenzae* - Apresentação de um caso clínico,” *Jornal do Médico* 10.233 (1947): 29–35.

⁵ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Carta enviada ao Presidente do Conselho em 14 de Dezembro de 1948 por Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa”, *op. cit.*

⁶ Luciano Ravara Alves, “Streptomicina em rim restante tuberculoso secundariamente infectado,” *A Medicina Contemporânea* 64.10 (1946): 407–414.

ou “se porventura o foi, os seus resultados é que nunca foram divulgados”¹. O tratamento com estreptomicina iniciou-se em 17 de Dezembro de 1946 e manteve-se durante 6 dias até terminar a quantidade de medicamento disponível, segundo Luciano Alves, “os resultados, sem serem absolutamente desanimadores, não se podem no entanto considerar brilhantes(...)a streptomycino-resistência instalada neste caso, e talvez em muitos outros, deverá possivelmente ser evitada, pela aplicação imediata de fortes doses”². Entendemos conveniente indicar que no decurso deste trabalho o autor cita artigos de investigadores estrangeiros publicados no último semestre de 1946 o que demonstra, na nossa opinião, um conhecimento francamente atualizado da bibliografia científica estrangeira.

A meningite tuberculosa, talvez por ser uma patologia com um prognóstico muito reservado até à introdução da estreptomicina no seu tratamento³, foi retratada por diversos investigadores nacionais. Almeida Lima, Ladislau Patrício, Fonseca e Castro e Trajano Lima são alguns dos clínicos portugueses que abordaram esta temática e publicaram trabalhos sobre casos clínicos que observaram. Almeida Lima publicou na revista *A Medicina Contemporânea* “Algumas considerações sobre o uso da estreptomicina no tratamento das meningites tuberculosas”⁴, neste trabalho descreve e caracteriza a doença baseando-se na literatura existente e na sua experiência pessoal, realçando “aspetos da patologia da tuberculose meníngea que julgamos terem significado especial na interpretação dos resultados terapêuticos e até certo ponto podem guiar a atuação do médico e fazer antever a possibilidade da ação da estreptomicina nuns casos e a pouca probabilidade da sua atuação na maioria”⁵. Completa o trabalho com a apresentação de 5 casos clínicos onde utilizou estreptomicina no tratamento da patologia. Na nota introdutória o autor defende que perante a gravidade do prognóstico desta doença e face às perspetivas de tratamento oferecidas pelo novo medicamento não é permissível “esperar por estudos e observações devidamente verificadas, nem pela passagem de tempo suficiente para aquilatar de curas e melhorias clínicas, nem pela apurada crítica dos resultados obtidos”⁶. Relativamente aos casos clínicos retratados o autor refere a importância da proveniência da estreptomicina na ocorrência das reações adversas observadas, considera “interessante comparar os efeitos altamente tóxicos, com alta mortalidade e complicações graves registadas nos primeiros casos nos quais se aplicou a estreptomicina, e a relativamente

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Armando Pombal, “A estreptomicina na meningite tuberculosa,” *Jornal do Médico* 11.276 (1948): 481–491.

⁴ Almeida Lima, “Algumas considerações sobre o uso da estreptomicina no tratamento das meningites tuberculosas,” *A Medicina Contemporânea* 65.12 (1947): 441–457.

⁵ Ibid.

⁶ Ibid.

inocuidade no uso atual do medicamento”¹. Almeida Lima indica que utilizou pela primeira vez estreptomina em 1945 no tratamento de um abscesso cerebral, apesar dos resultados obtidos não terem sido favoráveis consideramos relevante mencionar a data em que o autor administrou o medicamento, visto que em 1945 países produtores como a Grã-Bretanha² e os EUA³ controlavam a distribuição de estreptomina direcionando-a para a realização de ensaios clínicos.

No “Curso sobre tuberculose”, realizado em Abril de 1947, organizado pela Sociedade Médica dos Hospitais Cívicos de Lisboa e com a colaboração do Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital Escolar de Santa Marta, Ladislau Patrício apresentou “Um caso de meningite tuberculosa com tuberculose pulmonar, tratado com estreptomina”⁴. No decurso da sua comunicação, o diretor do Sanatório Sousa Martins na Guarda, referiu que observou algumas melhorias no doente após a administração de estreptomina mas manifestou reservas quanto à eficácia do medicamento no tratamento da tuberculose pulmonar, na sua opinião os métodos tradicionais não devem ser desconsiderados pelo aparecimento do novo medicamento. Em Março de 1951 numa comunicação proferida durante a II Reunião Científica do Capítulo Português do American College of Chest Physicians que decorreu no Porto, Ladislau Patrício voltou a expressar as suas reservas quanto à eficácia da estreptomina em certos casos de tuberculose pulmonar. Apresentou “Considerações sobre três casos clínicos”⁵ onde evidenciou que a administração do medicamento não substituiu o recurso a métodos cirúrgicos para tratamento daquela patologia. Na discussão da comunicação de Ladislau Patrício o fisiologista António de Araújo manifestou a sua concordância com a opinião do colega, em seu entender “se a estreptomina tem contribuído para salvar muitos tuberculosos é, também, responsável pela perda de algumas vidas; as melhoras subjetivas que provoca faz com que alguns doentes percam a oportunidade de se submeterem à colapsoterapia, que os pode vir a curar”⁶.

A administração de estreptomina em crianças com meningite tuberculosa também foi retratada por clínicos portugueses. Fonseca e Castro elaborou um relatório “Acerca de uma coletânea de casos de meningite tuberculosa tratados pela estreptomina”⁷ apresentados no

¹ Ibid.

² “A Grã-Bretanha vai produzir estreptomina”, *op. cit.*

³ “A estreptomina”, *op. cit.*

⁴ “Curso sobre tuberculose - resumo dos trabalhos dos dias 24 a 28 de Abril”, *op. cit.*

⁵ Ladislau Patrício, “Considerações sobre três casos clínicos,” *A Medicina Contemporânea* 69.7 (1951): 355–359.

⁶ Ibid.

⁷ Fonseca e Castro, “Acerca de uma coletânea de casos de meningite tuberculosa tratados pela estreptomina,” *Portugal Médico* 33.4 (1949): 187–201.

decurso da primeira reunião de estudo do Núcleo Norte da Sociedade Portuguesa de Pediatria que decorreu em Fevereiro de 1949. Foram apresentados 14 casos da patologia tratados com o medicamento, todos observados em clínica particular.

Trajano Lima também publicou um trabalho sobre o tratamento de uma criança diagnosticada com tuberculose meníngea. O caso retratado pelo clínico de Viseu foi observado e tratado com sucesso durante o verão de 1947 com uma associação de estreptomicina e promin¹. No artigo publicado na revista *Jornal do Médico* o autor refere que o método de tratamento foi baseado nos trabalhos de investigação realizados pelo Diretor da Clínica Pediátrica da Universidade de Florença publicados em Abril do mesmo ano, o que em nosso entender demonstra o interesse e a celeridade do clínico na obtenção dos estudos mais recentes sobre o tratamento da patologia.

Em 1948 o *Jornal do Médico* publicou um extenso trabalho de revisão sobre a utilização da estreptomicina no tratamento da meningite tuberculosa elaborado por Armando Pombal². Na introdução do artigo o autor alerta para a existência de uma certa “estreptocinomania”³ no nosso país visível através da “ansiedade com que o público procura adquirir a nova e famosa droga, sempre que surge uma oportunidade para o seu emprego”. Para Armando Pombal os constantes apelos para a obtenção do medicamento efetuados na comunicação social contribuem para exacerbar as potencialidades terapêuticas do medicamento e favorecer a utilização injustificada do fármaco em algumas situações clínicas. Outros casos surgem porque os próprios doentes recusavam o tratamento proposto pelo médico quando este não incluía estreptomicina. De forma a evitar a utilização incorreta do medicamento e esclarecer alguma “confusão, mesmo nos meios médicos, sobre a eficácia deste antibiótico, suas indicações exatas, vias de administração, tempo de tratamento(...)pensámos que haveria um certo interesse em expor aos clínicos menos familiarizados com a literatura médica mundial algumas noções elementares sobre o assunto”⁴. Neste trabalho de revisão Armando Pombal começa por descrever a história da estreptomicina, mencionando os investigadores responsáveis pela sua descoberta e os trabalhos que posteriormente foram efetuados para determinar a atividade e a eficácia do medicamento no combate de certas patologias. Destaca os estudos sobre a utilização do fármaco no tratamento da tuberculose, indicando individualizadamente os resultados obtidos nos EUA e na europa, onde salienta que a França e a Inglaterra deram contributos importantes nesta área

¹ Trajano Lima, “Esteptomicina e promim,” *Jornal do Médico* 11.260 (1948): 49–51.

² Pombal, “A estreptomicina na meningite tuberculosa”, *op. cit.*

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

e que investigadores russos desenvolveram trabalhos com resultados muito animadores neste campo. Ao evidenciar os estudos conduzidos por investigadores europeus Armando Pombal refere os trabalhos publicados por Eduardo Coelho e Manuel Nazaré sobre a utilização da estreptomicina no tratamento da meningite pelo *Haemophilus influenzae*¹ e a utilização da via intraventricular por Almeida Lima para a administração de estreptomicina no tratamento de meningite tuberculosa². Neste trabalho de revisão Armando Pombal refere as propriedades físico-químicas e farmacológicas do fármaco, as vias de administração e aborda alguns dos inconvenientes que surgem com utilização da estreptomicina mencionando que “a importância destes fenómenos de intoxicação ou intolerância não deve ser ampliada nem menosprezada”³. Como conclusão o autor resume as vantagens da utilização de estreptomicina no tratamento de patologias em que a sua eficácia se encontra comprovada, menciona que o medicamento não é isento de toxicidade, refere que embora exista alguma controvérsia entre autores a maioria prefere a utilização da via intramuscular ou intrarraquídea para a administração do fármaco e acautela que “devemos deixar passar mais alguns anos antes que possamos ter uma ideia segura sobre o valor real da estreptomicina na meningite tuberculosa e noutros estados patológicos de natureza microbiana”⁴.

Ivaldo Fonseca também publicou uma revisão de conjunto sobre a estreptomicina, o trabalho intitulado “Estreptomicina”⁵ foi publicado no *Boletim Clínico Hospitais Civis de Lisboa* e resultou de uma palestra proferida pelo autor no Serviço 1 do Hospital de Arroios em 8 de Julho de 1947. Ivaldo Fonseca faz uma breve introdução histórica sobre a descoberta de substâncias antimicrobianas com aplicabilidade terapêutica e esclarece sobre a génese do termo antibiótico. Descreve as propriedades físico-químicas da estreptomicina, a sua atividade *in vitro* e *in vivo*, caracteriza as unidades utilizadas para medir a atividade do fármaco, os métodos empregues para determinar a concentração de estreptomicina no sangue e nos líquidos orgânicos e refere as vias de administração do medicamento, as dosagens, a sua farmacocinética, o aparecimento de fenómenos de resistência e toxicidade. Após caracterizar o medicamento o autor descreve as suas aplicações clínicas referindo que os trabalhos realizados pelo Comité de Quimioterapia do Conselho Nacional de Investigações dos EUA deram um

¹ Coelho e Nazaré, “A estreptomicina no tratamento da meningite pelo *Haemophilus influenzae* - Apresentação de um caso clínico”, *op. cit.*

² Lima, “Algumas considerações sobre o uso da estreptomicina no tratamento das meningites tuberculosas”, *op. cit.*

³ Pombal, “A estreptomicina na meningite tuberculosa”, *op. cit.*

⁴ *Ibid.*

⁵ Ivaldo Fonseca, “Estreptomicina,” *Boletim Clínico Hospitais Civis de Lisboa* 12.1-2 (1948): 67–96.

importante e decisivo contributo para o conhecimento das mesmas. Com base num relatório publicado pela referida comissão sobre os resultados obtidos no tratamento de 1000 doentes com estreptomicina Ivaldo Fonseca caracterizou as patologias nas quais o medicamento deve ser utilizado, mencionando a melhor via de administração e a dosagem recomendada. O citado relatório já havia sido retratado na bibliografia médica nacional. A revista *Clinica Contemporânea* publicou em Fevereiro de 1947¹ uma tradução deste trabalho. Depois de apresentar a bibliografia Ivaldo Fonseca faz um aditamento ao seu trabalho mencionando os estudos que foram realizados após a publicação dos resultados do Comité de Quimioterapia do Conselho Nacional de Investigações dos EUA. O autor refere que os trabalhos efetuados na aplicação da estreptomicina no tratamento da tuberculose “modificam sensivelmente os pontos de vista anteriores e que merecem, por isso, ser destacados”².

Para além de trabalhos vocacionados para a vertente clínica também foram realizados trabalhos laboratoriais com estreptomicina. João Maia de Loureiro e Celso França publicaram na revista *Boletim Clínico Hospitais Civis de Lisboa* o resultado de um trabalho experimental sobre a administração de estreptomicina no cobaio infetado com o bacilo da tuberculose. Através deste ensaio os autores pretendiam comprovar o efeito terapêutico da estreptomicina no tratamento da tuberculose. Os resultados obtidos demonstraram que administração de estreptomicina prolongava a vida dos cobaios contrariamente à sua não utilização³.

O farmacêutico Luís da Silva Carvalho que já havia apresentado importantes trabalhos sobre a penicilina também realizou estudos sobre a estreptomicina. A *Revista Portuguesa de Farmácia* publicou inúmeros trabalhos do autor, de índole técnica, sobre o medicamento, nestes trabalhos Luís da Silva Carvalho retratou a absorção retal da estreptomicina em animais⁴ e no homem⁵, as concentrações plasmáticas do medicamento através da administração de diferentes sais do mesmo⁶, a toxicidade da estreptomicina *in vitro*⁷ e estabeleceu técnicas de dosagem do

¹ “A estreptomicina no tratamento das infeções”, *op. cit.*

² Fonseca, “Estreptomicina”, *op. cit.*

³ Celso França e João Maia de Loureiro, “Demonstração do efeito terapêutico da estreptomicina na tuberculose experimental do cobaio por método letal,” *Boletim Clínico Hospitais Civis de Lisboa* 12.3 (1948): 175–183.

⁴ L. Silva Carvalho e Maria Luísa Pais de Silva, “Estudo da absorção retal no coelho da estreptomicina veiculada por um intermédio hidrossolúvel -polietilenoglicóis- e por óleo de cacau,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.3 (1954): 121–130.

⁵ L. Silva Carvalho e Maria Luísa Pais de Silva, “Estreptomicinémia por absorção retal, no homem, usando supositórios preparados com polietilenoglicóis,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.4 (1954): 225–236.

⁶ L. Silva Carvalho e Maria Leonor M. P. Conceição Rocha, “Comparação das concentrações estreptomicínicas no soro sanguíneo, no animal e no homem, após administração dos sulfatos e dos pantotenatos de estreptomicina e de diidroestreptomicina,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 6.2 (1956): 53–59.

⁷ L. Silva Carvalho e Maria Vitória A. Gomes, “Actividade *in vitro* sobre o M. tuberculosis e toxicidade aguda do sesquissulfato de estreptomicilidenisonicotinilidrazina e do tri-p-aminossalicilato da isonicotinilidrazona de estreptomicina,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 3.3 (1953): 109–120.

antibiótico quando em associação¹. Estes trabalhos laboratoriais contribuíram, em nosso entender, para um melhor conhecimento técnico da estreptomicina, demonstrando que autores nacionais não negligenciaram esta vertente nas investigações que conduziram.

A utilização de estreptomicina no tratamento de doenças venéreas também foi estudada por investigadores nacionais. Aureliano da Fonseca e Mário Basto, clínicos do Dispensário de Higiene Social do Porto, apresentaram a 24 de Novembro de 1949 uma comunicação à Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia sobre a observação de 70 casos de blenorreia aguda tratados com estreptomicina, da comunicação resultou o artigo “O tratamento da blenorreia aguda pela estreptomicina”² publicado no *Jornal do Médico*. Neste trabalho os autores descrevem o tratamento de 70 doentes com blenorreia aos quais foi administrada estreptomicina com resultados francamente positivos e concordantes com os apresentados por investigadores estrangeiros. A partir das observações realizadas os autores concluíram que a estreptomicina “é um medicamento valioso no tratamento da gonorreia recente”³. Aureliano da Fonseca voltou a abordar o tema das doenças venéreas em “O tratamento da úlcera mole Ducrey pela estreptomicina em aplicação local”⁴, neste trabalho o autor refere o tratamento de 36 doentes com a aplicação local de pomada de estreptomicina a 2%. Apesar dos resultados obtidos terem sido positivos não foram superiores aos registados pela utilização de sulfamidas e visto estas terem um custo inferior à estreptomicina o autor é da opinião que o tratamento preferencial deva ser com sulfamidas e que a estreptomicina só deverá ser empregue em casos de sulfamido-resistência.

Na bibliografia médica nacional da época além de artigos relacionados com a aplicação terapêutica da estreptomicina também encontramos trabalhos que retratam as reações adversas provocadas pelo medicamento. Juvenal Esteves, Aureliano da Fonseca e F. Neves de Almeida apresentaram uma comunicação ao VII Congresso dos Dermatologistas e Sifilígrafos de língua Francesa que decorreu em Bruxelas em 1949 que resultou na publicação do artigo “A dermatite pela estreptomicina”⁵ no *Jornal do Médico*. Neste trabalho os autores debruçam-se sobre o

¹ L. Silva Carvalho e Maria de Lurdes P. Alves Santos, “Estudo do estabelecimento de uma técnica de dosagem microbiológica de uma associação poliantibiótica - estreptomicina, bacitracina, neomicina e polimixina,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.3 (1954): 131–167.

² Aureliano da Fonseca e Mário Basto, “O tratamento da blenorreia aguda pela estreptomicina,” *Jornal do Médico* 14.359 (1949): 650–651.

³ *Ibid.*

⁴ Aureliano da Fonseca, “O tratamento da úlcera mole Ducrey pela estreptomicina em aplicação local,” *Jornal do Médico* 16.396 (1950): 299.

⁵ Juvenal Esteves, Aureliano da Fonseca e F. Neves de Almeida, “A dermatite pela estreptomicina,” *Jornal do Médico* 14.356 (1949): 547–548.

aumento da incidência de casos de dermatite em enfermeiros após a introdução da estreptomicina nos hospitais portugueses. O estudo foi conduzido nos Hospitais Cíveis de Lisboa, no Hospital Escolar, em alguns Sanatórios da Assistência Nacional aos Tuberculosos e no Sanatório do Caramulo, das observações registadas os autores concluíram que “parece haver relação entre a quantidade de medicamento utilizado em cada enfermagem e a frequência da dermatite”¹. Ainda sobre o tema Aureliano da Fonseca publicou no *Jornal do Médico* o artigo “A dermatite pela estreptomicina nos sanatórios do norte de Portugal”². Neste trabalho o autor apresenta os resultados de um inquérito efetuado para determinar a incidência e extensão da dermatite provocada pelo contacto com a estreptomicina em enfermeiros, a dermatose profissional foi estudada em 6 estabelecimentos sanatoriais localizados no norte do país e incluiu 40 enfermeiros. Aureliano da Fonseca verificou que 42,5% dos enfermeiros demonstravam sinais de dermatite devido ao contacto com a estreptomicina, apresentou várias tabelas descrevendo os resultados obtidos, pormenorizando o local das lesões, a natureza das mesmas, o início do contacto com o medicamento e o tempo decorrido até à manifestação dos sintomas. Entendemos que estes trabalhos deram um importante contributo para o conhecimento de alguns problemas indiretamente derivados da utilização de estreptomicina e que poderão ter auxiliado na implementação de medidas para a sua prevenção.

Através da investigação efetuada, na bibliografia científica nacional da época e no Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa em Lisboa, entendemos que os profissionais de saúde portugueses, apesar das limitações existentes, prontamente incorporaram a estreptomicina na terapêutica e sobre ela publicaram importantes trabalhos tanto de natureza clínica como tecnológica. Verificámos que mesmo em 1945 quando a distribuição do medicamento se encontrava controlada nos países produtores³, médicos nacionais conseguiram adquiri-lo e administrá-lo aos seus doentes⁴, demonstrando um profundo e atualizado conhecimento sobre as mais recentes novidades terapêuticas que surgiam no estrangeiro e revelando um manifesto empenho profissional em conseguir obter o fármaco para empregá-lo nos seus doentes. Verificámos contudo que a receção da estreptomicina não foi acompanhada pelo mediatismo que envolveu a receção da penicilina em Portugal e que as informações veiculadas, apesar de divulgarem as propriedades do medicamento, alertaram para alguns perigos associados à

¹ Ibid.

² Aureliano da Fonseca, “A dermatite pela estreptomicina nos sanatórios do Norte de Portugal,” *Jornal do Médico* 15.377 (1950): 565–573.

³ “A Grã-Bretanha vai produzir estreptomicina”, *op. cit.*

⁴ Lima, “Algumas considerações sobre o uso da estreptomicina no tratamento das meningites tuberculosas”, *op. cit.*

utilização da estreptomicina, nomeadamente aqueles que advêm por considerá-la como um medicamento “milagroso”¹.

2.4. O significado social da estreptomicina no tratamento da tuberculose

Ao longo da história a tuberculose surge como uma doença de grande impacto nas patologias infecciosas². Considerado como um problema de saúde pública, entidades governamentais³ e organizações mundiais⁴ debateram a questão e procuraram encontrar soluções para a sua resolução.

Em Portugal a luta anti tuberculosa dinamizou-se a partir do final do século XIX com a criação em 1899, pela Rainha D. Maria Amélia de Orleães, da Assistência Nacional aos Tuberculosos (ANT), uma instituição privada de beneficência destinada a promover o tratamento e a impulsionar o combate à tuberculose. Em Junho de 1900 foi inaugurado em Setúbal o Sanatório Marítimo do Outão para o tratamento da tuberculose óssea e em 1901 o primeiro dispensário antituberculoso, em Lisboa. Em anos subsequentes inauguraram-se no nosso país diversos sanatórios para a assistência e tratamento de tuberculosos evidenciando a importância atribuída a esta patologia. A partir de 1910, com a proclamação da República, a ANT sofreu algumas modificações. No Diário do Governo número 57 de 11 de Março de 1911 foi promulgado o decreto de 10 de Março do Ministério do Interior que instituía e nomeava uma comissão para estudar e apresentar, ao governo, uma proposta de reorganização da Assistência Nacional aos Tuberculosos. O preambulo do Decreto de 10 de Março refere que “dada a vastidão do mal que mais que nenhum outro reclama ser debelado pela profilaxia e pela assistência num grande esforço coletivo, de ação oficial e privada”. Em nosso entender a preocupação atribuída a este problema de saúde pública é evidente e apesar das alterações políticas verificadas há a pretensão de manter e desenvolver estruturas para a luta antituberculosa e apoio aos doentes.

¹ Pombal, “A estreptomicina na meningite tuberculosa”, *op. cit.*

² Lawn e Zumla, “Tuberculosis”, *op. cit.*

³ Luís Simões Ferreira, “A luta contra a tuberculose em Portugal - Necessidade de ser actualizada,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 115.10 (1951): 287–295.

⁴ J. B. McDougall, “Tuberculosis in Greece: An experiment in the relief and rehabilitation of a country,” *Bulletin of the World Health Organization* 1.1 (1947): 103–196.

Na luta contra a tuberculose em Portugal foram implementadas diversas estruturas de saúde interligadas e complementares com o objetivo de promover simultaneamente o tratamento dos enfermos e evitar a disseminação da doença.

Os tuberculosos encontravam-se agrupados em duas classes distintas, aqueles cuja doença se encontrava numa fase avançada, considerados incuráveis, e aqueles cuja patologia fora diagnosticada atempadamente sendo possível a instituição de uma terapêutica orientada para o tratamento e cura. Os doentes considerados incuráveis eram internados em hospitais, nestes estabelecimentos de saúde eram administrados aos enfermos cuidados paliativos, se demonstravam alguma possibilidade de cura eram transferidos para os sanatórios de forma a ser instituída uma terapêutica de tratamento. A institucionalização hospitalar dos tuberculosos minimizava a disseminação da doença visto que impedia o seu contacto com a sociedade.

Os sanatórios, onde eram internados os doentes passíveis de cura, podiam ser marítimos ou de montanha de acordo com a sua localização geográfica destinando-se ao tratamento de tuberculoses cirúrgicas (ósseas, ganglionares e cutâneas) e de tuberculoses do aparelho respiratório respetivamente. A terapêutica implementada nos sanatórios assentava na exposição do doente aos elementos naturais considerados benéficos à sua recuperação (a cura do ar e a helioterapia), no repouso e na instituição de regimes alimentares orientados para a ingestão de um excesso de calorias com vista restabelecer o organismo debilitado. As intervenções cirúrgicas, como o pneumotórax artificial, a colapsoterapia, as toracoplastias e as ressecções pulmonares, também foram adotadas como métodos de tratamento para doentes tuberculosos. Quando internados no sanatório os doentes eram sujeitos a um severo regime diário em que os horários de levantar, deitar, das refeições e de tratamento tinham que ser rigorosamente cumpridos¹. Além de centros especializados de tratamento da tuberculose os sanatórios também detinham uma componente educacional promovendo o desenvolvimento de competências que permitiam a adoção de um estilo de vida orientado por práticas de higiene, bem como o ensino de uma atividade profissional de forma a facilitar a reinserção social do tuberculoso após a sua cura². A par dos benefícios conferidos aos doentes, os sanatórios ainda se tornaram importantes centros de pesquisa, de investigação científica e de transmissão de conhecimentos clínicos sobre a doença sendo ministrados vários cursos de aperfeiçoamento para médicos sobre a temática³.

¹ Vieira, “Conhecer, tratar e combater a ‘ peste branca ’. A tisiologia e a luta contra a tuberculose em Portugal (1853-1975)”, *op. cit.*: 195.

² Anabela Amaral and Margarida L. Felgueiras, “A educação no sanatório,” *Educação, Sociedade e Culturas*30 (2010): 75–93.

³ Vieira, “Conhecer, tratar e combater a ‘ peste branca ’. A tisiologia e a luta contra a tuberculose em Portugal (1853-1975)”, *op. cit.*: 440.

Em conjunto com os hospitais e com os santórios, os preventórios e os dispensários também constituíram importantes estruturas na campanha de luta contra a tuberculose no nosso país. Os preventórios eram estabelecimentos vocacionados para a proteção de crianças provenientes de famílias diagnosticadas com tuberculose, nestas instituições de cariz social eram colmatadas as carências educacionais, alimentares e de higiene daquelas crianças mas no entanto também se criavam lacunas familiares e emocionais pela separação destas dos restantes membros da família¹. O dispensário, considerado um dos meios mais importantes da luta antituberculosa², dedicava-se ao rastreio da doença, através da realização de exames laboratoriais e radiológicos que possibilitavam o diagnóstico precoce, à profilaxia, pela educação higiénica e sanitária, à vigilância de crianças e adultos em perigo de contágio, ao encaminhamento de doentes para sanatórios ou hospitais e à administração da vacina contra a tuberculose (BCG). Os dispensários estavam apetrechados de profissionais de saúde, médicos e enfermeiros, que procediam a visitas regulares às habitações das classes sociais mais desfavorecidas de modo a efetuar o levantamento das condições de higiene das mesmas e a educar as famílias sobre as medidas mais eficazes de profilaxia da tuberculose e, quando necessário, a desinfestação da habitação era ordenada. Na luta antituberculosa a importância atribuída aos dispensários associava-se à possibilidade de permitirem efetuar um diagnóstico precoce da doença viabilizando a prevenção do contágio da sociedade e propiciando o tratamento atempado do doente assim como pelo facto de constituírem estruturas de saúde com custos de manutenção inferiores às demais associadas ao combate à doença³.

O internamento de doentes tuberculosos em sanatórios e em hospitais assumiu um papel relevante na profilaxia da tuberculose; o contágio por contacto com indivíduos infetados foi minimizado. No entanto esta medida também levou à exclusão social dos doentes⁴.

Com períodos de internamento prolongados, por vezes de anos⁵, com uma recuperação incerta, as atividades de lazer eram mínimas e o convívio social e familiar estava vedado⁶ contribuindo e levando à ostracização do tuberculoso. O aparecimento da estreptomicina e mais tarde de outros antibióticos antituberculosos alterou este panorama, o tratamento da doença

¹ Maria de Lurdes de Carvalho Ferreira, “A doença do peito - Contributo para o estudo histórico da tuberculose” (Universidade do Porto, 2005).

² Vieira, “Conhecer, tratar e combater a ‘ peste branca ’. A tisiologia e a luta contra a tuberculose em Portugal (1853-1975)”, *op. cit.*: 412.

³ *Ibid*: 412.

⁴ Amaral e Felgueiras, “A educação no sanatório”, *op. cit.*

⁵ Ferreira, “A doença do peito - Contributo para o estudo histórico da tuberculose”, *op. cit.*

⁶ Raymond Hurt, “Tuberculosis sanatorium regimen in the 1940s: a patient’s personal diary,” *Journal of the Royal S* 97.July (2004): 350–353.

tornou-se uma realidade e a necessidade de institucionalização dos tuberculosos foi ultrapassada. Pela primeira vez na história da ciência surgiu um meio para combater eficazmente a doença¹. Com a descoberta dos antibióticos o internamento dos tuberculosos foi substituído pelo seu tratamento em ambulatório terminando “desta forma uma longa jornada de luta antituberculosa no nosso país, que passando por três regimes políticos distintos e duas guerras mundiais, não pôde resistir no entanto à revolução da ciência médica e dos fármacos”².

2.5. A indústria farmacêutica portuguesa e a produção de medicamentos com estreptomicina

A importação e distribuição de estreptomicina em Portugal tiveram, durante os primeiros anos, um percurso distinto do convencionalmente traçado para os medicamentos. Aquelas áreas, habitualmente da responsabilidade da indústria farmacêutica, foram controladas por uma entidade estranha aos setor, a Cruz Vermelha Portuguesa, e mesmo tratando-se de uma deliberação oficial³ não deixou de ser fortemente contestada e criticada pela indústria⁴ e classe farmacêutica⁵.

Conforme tivemos oportunidade de referir anteriormente e de acordo com os dados recolhidos na CVP, esta instituição distribuiu o medicamento entre 1947 e 1956⁶, no entanto por consulta da obra “Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais”⁷ publicada pela *Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos* ficamos conhecedores através dos dados veiculados no capítulo dedicado aos Fabricantes de Produtos Químicos Medicinais e Produtos Afins que os laboratórios Instituto Luso Fármaco e Laboratório Sanitas se dedicavam à produção de sulfato de estreptomicina isonicotilhidrazona e que o Laboratório Atral Lda., além deste, também produzia pantotenato de dihidroestreptomicina e pantotenato de estreptomicina. De acordo com a investigação realizada

¹ “Breve revisão do tema: estreptomicina e tuberculose,” *Jornal do Médico* 13.310 (1949): 12–13.

² Vieira, “Conhecer, tratar e combater a ‘peste branca’”. A tisiologia e a luta contra a tuberculose em Portugal (1853-1975), *op. cit.*: 437.

³ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Cópia da comunicação enviada à CRPQF pelo Sub-secretário de Estado do Comércio e Indústria em 17 de Janeiro de 1949”, *op. cit.*

⁴ “O preço da estreptomicina e as suas variações desde o tempo do mercado negro”, *op. cit.*

⁵ “Ainda a estreptomicina”, *op. cit.*

⁶ Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Listagem das entradas e saídas de estreptomicina,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

⁷ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II, op. cit.*: 17–18.

sabemos que a as primeiras fábricas produtoras de antibióticos surgiram em Portugal nos anos 60¹ pelo que depreendemos que a estreptomicina seria adquirida como matéria-prima, manipulada pelos citados laboratórios e posteriormente fornecida à CVP para distribuição ao público².

No *Simposium Terapêutico* de 1956³ surgem referenciadas 61 especialidades farmacêuticas contendo o fármaco, quer isoladamente quer em associação com outros medicamentos como a penicilina e os laboratórios importadores de especialidades farmacêuticas, Instituto Pasteur de Lisboa, Laboratórios Azevedos, Laboratório Atral, Laboratório Nóvil, Laboratório Vitória, Laboratório Sanitas, Instituto Luso-Fármaco, Laboratório Davi e Laboratório Bial encontram-se mencionados como importadores e distribuidores de estreptomicina.

Após a II Guerra Mundial houve um notável desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional com a produção de especialidades farmacêuticas cuja qualidade foi reconhecida internacionalmente⁴. No entanto apesar do avanço verificado no setor ter contribuído para abastecer o mercado nacional com medicamentos produzidos em Portugal e para diminuir significativamente o preço de venda ao público dos mesmos, continuou a existir uma forte dependência nos mercados estrangeiros na aquisição de matérias-primas⁵. A inexistência de indústrias produtoras de antibióticos em Portugal tornava obrigatória e exclusiva a importação daqueles fármacos. Tendo em vista colmatar esta lacuna foi desenvolvido um projeto, com o apoio financeiro do estado⁶, para a construção de duas fábricas para a produção daqueles produtos no nosso país, a Atral-Cipan sediada no Carregado e a Micofábril - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L. sediada em Matosinhos. O início da produção nestas fábricas na segunda metade da década de 60 permitiu além do abastecimento do mercado nacional, de penicilina e estreptomicina, a exportação do excedente da produção para as antigas colónias e para outros mercados internacionais⁷.

¹ Monteiro, “Matosinhos Possui a Primeira Fábrica de Penicilina do País”, *op. cit.*

² Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa, “Nota da estreptomicina fornecida à CVP pelo Instituto Luso-Fármaco,” in *Cruz Vermelha Portuguesa - Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal - Volume II, 1944 - 1949*, (Lisboa).

³ Nogueira e Almeida, *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*, *op. cit.*

⁴ Matta, “Editorial - A indústria farmacêutica portuguesa”, *op. cit.*

⁵ Silva, “Indústria farmacêutica I”, *op. cit.*

⁶ “Publicidade - Micofábril - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L.”, *op. cit.*

⁷ “Algunos aspectos de la industria portuguesa de productos químicos y farmaceuticos”, *op. cit.*

2.6. Política sanitária em Portugal e estreptomicina: algumas considerações

A primeira Assembleia Mundial da Saúde, da Organização Mundial de Saúde (OMS), que decorreu em Maio de 1948, determinou a constituição de seis regiões geográficas distintas. Portugal continental, insular e antigas colónias era membro de quatro comités regionais, da Europa, de África, da Ásia do sudeste e do pacífico ocidental, participando nas atividades da OMS¹. A organização mundial consciente da problemática associada à tuberculose constituiu, em 1947, a Expert Committee on Tuberculosis². Esta comissão, composta por peritos de vários países, pretendia contribuir para a eliminação da tuberculose atuando em diversos campos relacionados com a patologia, nomeadamente a prevenção, o diagnóstico, o isolamento e os cuidados médicos, a reabilitação e o seguimento dos doentes e a proteção socioeconómica das famílias afetadas. Na quarta reunião da Expert Committee on Tuberculosis que decorreu em Copenhaga de 26 a 30 de Julho de 1949 a utilização da estreptomicina no tratamento da tuberculose também foi discutida tendo sido tecidas algumas considerações sobre o assunto, entre as quais a emergência de estirpes de bactérias resistentes ao medicamento e a necessidade de evitar o seu uso indiscriminado.

No relatório epidemiológico e demográfico publicado pela OMS em 1950 Portugal surge como o país da Europa com maiores índices de mortalidade por tuberculose³.

A preocupação inerente à incidência da tuberculose em Portugal é visível na proposta efetuada pela delegação portuguesa na Organização Mundial de Saúde. Esta propõe que a patologia seja tida em consideração na revisão do tratado internacional de proteção sanitária dos trabalhadores marítimos, visto ser uma das principais causas de doença destes trabalhadores⁴.

Na 8ª Assembleia Mundial da Saúde, realizada em 1955, Portugal foi eleito para designar um membro para o Conselho Executivo da Organização Mundial de Saúde⁵, ficando o nosso país com uma responsabilidade acrescida de seguir as recomendações daquela organização em matérias de saúde. No discurso proferido na sessão plenária da XII Assembleia

¹ Bernardino de Pinho, “O.M.S. - Comissão regional europeia,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.1 e 2 (1956): 171–176.

² Expert Committee on Tuberculosis, *Report of the Expert Committee on Tuberculosis*, (Paris, 30 Julho-2 Agosto 1947).

³ “A mortalidade por tuberculose no mundo desde 1937 a 1949,” *Jornal do Médico* 17.435 (1951): 877–878.

⁴ Portuguese Delegation of the World Health Organization, *Draft resolution submitted by the Portuguese Delegation* (1948).

⁵ Bernardino de Pinho, “Portugal no Conselho Executivo da Organização Mundial de Saúde,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 2.2 (1955): 7–13.

Mundial da OMS o líder da delegação portuguesa, Henrique Martins de Carvalho, apresentou os trabalhos que foram realizados no nosso país de acordo com as recomendações da organização mundial na área da saúde, no entanto menciona que a tuberculose continua a ser um dos maiores problemas sanitários com que o país se depara e que o apoio da OMS é fundamental na sua resolução¹. Durante a “Conferência sobre a luta contra as doenças transmissíveis através da aplicação de programas de vacinação” realizada em Rabat de 23 a 31 de Outubro de 1959, Luiz Cayolla da Motta proferiu perante a Secção Regional Europeia da OMS uma comunicação sobre as vacinações profiláticas executadas em Portugal através dos Serviços Técnicos de Profilaxia da Direção-Geral de Saúde, divulgando o número de vacinações efetuadas por aquele serviço desde 1945. Também apresentou dados referentes à mortalidade das doenças transmissíveis passíveis de vacinação no nosso país e referiu a criação da Comissão Nacional para o Estudo das Normas de Vacinação². Os dados estatísticos apresentados por Cayolla da Motta referem-se ao período de 1939 a 1959. Através dos valores apresentados para a tuberculose verificamos que só se começou a notar um declínio acentuado das taxas de mortalidade a partir de 1953, em 1955 e 1956 houve um ligeiro acréscimo continuando posteriormente e até 1959 a tendência para a diminuição da taxa de mortalidade. Ao analisarmos os dados apresentados pelo autor sobre a taxa de imunizações pela BCG efetuadas durante o mesmo período verificamos que a partir de 1954 o seu número aumentou significativamente, o que nos leva a assumir que, em associação com a terapêutica antibiótica, contribuíram para a diminuição da mortalidade pela tuberculose no nosso país.

A distribuição regular de estreptomicina em Portugal teve início em Maio de 1947, embora a eficácia do medicamento no tratamento da tuberculose tivesse sido comprovada por trabalhos desenvolvidos por investigadores nacionais e estrangeiros as estatísticas associadas à mortalidade pela doença, no nosso país, não refletiram este facto. Em 1950 a mortalidade por tuberculose, em Portugal, por 100 000 habitantes era de 143,5, um valor muito acima da média europeia situada nos 44,7³. A partir de 1953 denota-se um decréscimo de mais de 50% no valor da mortalidade por 100 000 habitantes. No entanto e apesar da diminuição acentuada no número de óbitos ainda verifica um elevado desfasamento relativamente aos restantes países europeus⁴.

¹ Henrique Martins de Carvalho, “Porugal na XII Assembleia Mundial da O.M.S. em Genebra,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.2 (1959): 163–166.

² Luiz Cayolla da Motta, “Les vaccinations contre les maladies contagieuses courantes de l'enfance au Portugal,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.4 (1959): 509–536.

³ Fernando de Melo Caeiro, “O rastreio da tuberculose - A propósito de um surto epidémico de infeção tuberculosa numa coletividade infantil,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 3.2 (1956): 239–273.

⁴ *Ibid.*

Em 1955 a taxa de mortalidade por tuberculose por 100 000 habitantes em Portugal voltou a diminuir passando para 63,0¹. Segundo alguns autores a elevada incidência de tuberculose também se encontra intimamente relacionada com as fracas condições socioeconómicas existentes em Portugal durante este período. O aparecimento precoce de bactérias resistentes à estreptomicina também levou a que “aos primeiros entusiasmos tinha sucedido uma profunda desilusão (...) muitos dos tuberculosos em que a esperança na estreptomicina levava a dispensar ou postergar os tratamentos clássicos acabaram morrendo da sua doença”² levando a que os tisiologistas regressassem “pouco a pouco, aos tratamentos locais”³ passando a estreptomicina “a ser usada apenas como meio auxiliar” na terapêutica da enfermidade⁴. Em 1946 o investigador sueco Jörgen Lehmann sintetizou o ácido para-aminosalicílico e verificou que a substância conseguia inibir, *in vitro*, a ação do bacilo de Koch, mais tarde foi comprovado que quando administrado em associação com a estreptomicina no tratamento da tuberculose pulmonar a emergência de estirpes resistentes era significativamente minimizado⁵. No entanto o “receio da quími-resistência, a princípio razoável, mas depois exagerado muito além das suas justas proporções, mesmo quando os progressos da farmacologia a tornaram um risco de importância provavelmente diminuta”⁶ continuou a influenciar a metodologia do tratamento da doença⁷. Em 1952 com a descoberta da eficácia da isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico) no tratamento da tuberculose pulmonar, primeiro através de estudos laboratoriais⁸ e depois comprovada clinicamente⁹, a luta contra a doença entrou numa nova fase. A partir de Abril de 1952 a isoniazida começou a ser utilizada no Serviço de Tisiologia dos Hospitais Civis de Lisboa com resultados muito encorajadores¹⁰. A implementação de terapêuticas com a associação de isoniazida, estreptomicina e ácido para-aminosalicílico permitiu diminuir a emergência de resistências e obter elevados índices de cura, levando, a partir de 1953, a uma diminuição das taxas de mortalidade associadas à doença no nosso país.

¹ Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Menezes, “Influência da tuberculose e do gastro-enterite infantil na sobrevivência dos portugueses,” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 5.1 (1958): 31–51.

² Mário de Alemquer, “O tratamento da tuberculose pulmonar nos últimos cinco anos visto através da experiência do Serviço de Tisiologia dos Hospitais Civis de Lisboa,” *Jornal do Médico* 27.642 (1955): 63–76.

³ *Ibid.*

⁴ *Ibid.*

⁵ Medical Research Council, “Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid,” *British Medical Journal* 2.4688 (1950): 1073–1085.

⁶ Alemquer, “O tratamento da tuberculose pulmonar nos últimos cinco anos visto através da experiência do Serviço de Tisiologia dos Hospitais Civis de Lisboa”, *op. cit.*

⁷ *Ibid.*

⁸ E Grunberg et al., “On the lasting protective effect of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis infection of mice,” *Diseases of the Chest* XXI.4 (1952): 369–377.

⁹ Medical Research Council, “The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid,” *British Medical Journal* 2.4787 (1952): 736–746.

¹⁰ Alemquer, “O tratamento da tuberculose pulmonar nos últimos cinco anos visto através da experiência do Serviço de Tisiologia dos Hospitais Civis de Lisboa”, *op. cit.*

Apesar de a estreptomicina ter sido o primeiro fármaco com utilidade terapêutica no tratamento da tuberculose a emergência de resistências ao medicamento e o aparecimento de reações adversas¹ quando utilizado em tratamentos prolongados limitaram a sua utilização. O elevado preço da estreptomicina e do controlo da sua venda e distribuição por uma entidade que não a farmácia poderão ter contribuído para diminuir a acessibilidade dos doentes ao fármaco. A implementação de uma terapêutica com o medicamento encontrava-se por vezes dependente dos recursos económicos dos doentes situação que originou inúmeros apelos na comunicação social para angariar fundos para a aquisição de estreptomicina, anunciada como “a última esperança”² para os enfermos. Após a estreptomicina surgiram outros medicamentos que permitiram a redução de emergência de resistências (o ácido para-aminosalicílico) e uma maior eficácia no tratamento da tuberculose (a isoniazida). A implementação de terapêuticas com a associação dos três fármacos foi decisiva no combate de uma das doenças mais temidas de todos os tempos.

¹ A. Malafaya Baptista, “Antibióticos na tuberculose,” *Portugal Médico* 31.9 (1947): 318–340.

² “A última esperança de uma menina tuberculosa,” *Diário de Lisboa* (Lisboa, 9 Maio. 1947): 9.

3. Outros antibióticos em Portugal

3.1. A receção de outros antibióticos em Portugal

Com a descoberta da penicilina e a sua introdução na terapêutica foi iniciada uma nova era na procura de substâncias com capacidade de debelar infeções¹. A penicilina além de ter revolucionado a medicina e o modo de serem combatidas as doenças infecciosas também introduziu modificações significativas na indústria farmacêutica². Esta empenhou-se na procura de novas substâncias com propriedades semelhantes à penicilina mas que apresentassem mais vantagens e fossem menos suscetíveis de desencadear a emergência de resistências; foram lançados projetos para a análise de amostras de solo de diversas proveniências na expectativa de serem encontrados novos antibióticos³. No entanto e apesar de terem sido identificadas centenas de substâncias que demonstraram possuir uma boa ação antibacteriana *in vitro* a maioria revelou ter uma toxicidade demasiado elevada para poder ser aplicada no tratamento de infeções⁴. Nos finais da década de 40 foram introduzidos na terapêutica dois novos antibióticos sobre os quais recaíram grandes expectativas, a aureomicina e a cloromicetina.

Em 1948 o botânico Benjamin Minge Duggar, consultor da indústria farmacêutica Lederle, extraiu do *Streptomyces aureofaciens* a aureomicina⁵, uma substância cujas propriedades antibióticas faziam antever que tivesse uma boa aplicabilidade terapêutica. Foram posteriormente realizados ensaios clínicos que comprovaram a eficácia do antibiótico no combate a infeções provocadas por cocos⁶ e no tratamento de infeções resistentes à ação da penicilina e estreptomicina⁷. Uma das grandes vantagens apontadas a este antibiótico era a possibilidade de ser administrado por via oral. A revista *Portugal Médico*⁸ encontra-se entre as primeiras a divulgar informações sobre os ensaios clínicos pioneiros sobre a utilização de aureomicina publicados no *The Journal of the American Medical Association*. No *Jornal do Médico* são feitas várias referências a estudos sobre a aplicabilidade da aureomicina no tratamento de diferentes patologias mas, ao contrário do que verificámos na divulgação de informações sobre a penicilina, nota-se, no caso da aureomicina, a preocupação em mencionar

¹ Tomasz, “Lessons from the first antibiotic era”, *op. cit.*

² Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, *op. cit.*, p. 274.

³ Lednicer, *New drug discovery and development*, *op. cit.*: 8.

⁴ Carvalho, “A cloromicetina”, *op. cit.*

⁵ Duggar, “Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics”, *op. cit.*

⁶ Collins, Paine e Finland, “Clinical studies with aureomycin”, *op. cit.*

⁷ Finland, Collins e Paine, “Aureomycin, a new antibiotic. Results of Laboratory Studies and of Clinical Use in 100 Cases of Bacterial Infections”, *op. cit.*

⁸ “Aureomicina,” *Portugal Médico* 33.2 (1949): 114–115.

a ocorrência de reações adversas e a necessidade de precaver o aparecimento de resistências ao fármaco. *A Clínica Contemporânea*, *A Medicina Contemporânea* e o *Eco Farmacêutico* também divulgaram artigos publicados em revistas estrangeiras sobre trabalhos realizados com aureomicina. Revistas como o *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa*, o *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, a *Revista Portuguesa de Farmácia e O Médico* mostraram-se mais vocacionadas para a divulgação de trabalhos científicos realizados por investigadores portugueses.

A cloromicetina, à semelhança da aureomicina, também surgiu como resultado da pesquisa de novas substâncias antibióticas realizada por uma indústria farmacêutica, a Parke-Davis and Company¹. Amostras de solo recolhidas na Venezuela revelaram a existência de um actinomicete com capacidade de produzir uma substância com propriedades antibióticas. O actinomicete responsável pela produção da substância antibiótica foi classificado como *Streptomyces venezuelae*² e o antibiótico como cloromicetina³. Este novo antibiótico revelou ser eficaz no tratamento da febre tifoide, uma característica que o fez sobressair em relação aos antibióticos anteriormente descritos. Esta particularidade tornava a cloromicetina particularmente aliciante para o nosso país visto a febre tifoide ser uma doença endémica com uma mortalidade consideravelmente elevada⁴ em Portugal. Também demonstrou ter eficácia no tratamento de patologias resistentes à penicilina e estreptomicina e a possibilidade de ser administrada oralmente facilitava a sua utilização. Os primeiros estudos realizados apresentavam o medicamento como seguro com uma toxicidade baixa e em que os fenómenos de resistência eram raros⁵. No entanto a inocuidade da cloromicetina descrita nos trabalhos iniciais sobre o medicamento foi refutada quando, após alguns anos de utilização clínica, começaram a ser descritos casos fatais por anemia aplásica após a administração de cloromicetina⁶. Na opinião de alguns autores a utilização de cloromicetina deveria ser restrita aos casos muito graves em que não existisse outra alternativa terapêutica viável⁷. A cloromicetina também constituiu uma novidade ao ser o primeiro antibiótico produzido por síntese química⁸, embora também produzido por processos de fermentação o produto obtido

¹ Hoefle, “The early history of Parke-Davis and Company”, *op. cit.*

² John Ehrlich et al., “*Streptomyces venezuelae*, N. Sp., the source of chloromycetin,” *Journal of Bacteriology* 56.4 (1948): 467–477.

³ Ehrlich et al., “Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete”, *op. cit.*

⁴ J. Caria Mendes, “Um caso grave de febre tifóide tratado com cloromicetina,” *Jornal do Médico* 15.379 (1950): 633–634.

⁵ “A cloromicetina,” *Portugal Médico* 33.5 (1949): 300–302.

⁶ “Anemia aplástica fatal depois do uso do cloranfenicol,” *Jornal do Médico* 20.515 (1952): 1000.

⁷ Winternitz, “Fatal aplastic anemia following chloramphenicol (chloromycetin) therapy”, *op. cit.*

⁸ Robert Hodgkinson, “O primeiro antibiótico sintético,” *Anais Azevedos* III.5 (1951): 270–280.

por síntese química demonstrou ter características idênticas à substância obtida por processos naturais¹, esta característica permitiu reduzir significativamente os custos de produção do medicamento tornando-o mais acessível aos doentes.

3.2. Divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro

Na divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro sobre a descoberta de propriedades de novos antibióticos a revista *Portugal Médico* e o *Jornal do Médico* encontram-se, de acordo com a nossa investigação, entre aquelas que mais contribuíram para veicular estes conhecimentos. Na divulgação dos trabalhos de investigação realizados por autores estrangeiros no *Portugal Médico* os artigos de maior impacto encontram-se retratados de uma forma mais pormenorizada em que colaboradores da revista resumem os conteúdos dos trabalhos expondo as questões de maior interesse e relevância. Nesta perspetiva surge o artigo “Aureomicina”² que nos apresenta um resumo de dois importantes artigos publicados no *The Journal of the American Medical Association* em finais de 1948. Neste resumo é feita uma descrição das características químicas da aureomicina, da sensibilidade bacteriana demonstrada pelo fármaco *in vitro* e é feita referência aos fenómenos de toxicidade revelados nos estudos laboratoriais. É mencionada a farmacocinética do medicamento e os resultados dos primeiros ensaios clínicos realizados sobre a sua aplicabilidade no tratamento de infeções urinárias, da febre das Montanhas Rochosas, da febre tifoide e das bruceloses. São descritas as doses utilizadas e é feita a referência que os casos clínicos observados responderam positivamente ao tratamento. A finalizar conclui-se que são “efeitos dignos de consideração. Falta apurar o doseamento, e, por novos ensaios, determinar a extensão útil do emprego deste novo antibiótico, que promete mais do que outros que pretenderam substituir a penicilina e a estreptomicina”³. Relativamente à descoberta da cloromicetina a revista *Portugal Médico* apresenta um trabalho semelhante ao anteriormente descrito. Neste caso o artigo “A cloromicetina”⁴ resume vários artigos científicos de autores estrangeiros publicados nas revistas *British Medical Journal*, *La Press Medicale* e *The Journal of the American Medical Association* sobre a aplicabilidade terapêutica da cloromicetina. O relator refere que considera importante a divulgação destas informações visto o medicamento já se encontrar à venda em Portugal e as informações

¹ J. Stanley Wite, “Cloromicetin o primeiro antibiótico de síntese,” *Anais Azevedos* III.3 (1951): 157–169.

² “Aureomicina”, *op. cit.*

³ *Ibid.*

⁴ “A cloromicetina”, *op. cit.*

existentes sobre o mesmo no nosso país serem escassas. No trabalho menciona a descoberta do medicamento por Ehrlich e colaboradores em 1947 e refere que o primeiro trabalho de investigação clínica foi realizado em 1948 pelo Centro Médico do Exército Americano. É feita a caracterização farmacocinética do medicamento e referida a baixa toxicidade apresentada pelo mesmo. São indicados os estudos que foram subsequentemente realizados para comprovar a eficácia terapêutica do medicamento sendo descritas as suas propriedades físico-químicas sendo mencionado que em Inglaterra a cloromicetina é produzida por síntese química. Esclarece que o fármaco é eficaz por via oral, estando disponível em cápsulas com 0,25grs de antibiótico, expõe a dose diária recomendada e o intervalo aconselhado para a sua administração. Os estudos clínicos revelaram que a cloromicetina era eficaz no tratamento do tifo exantemático e da febre tifoide mas que os investigadores recomendaram prolongar a terapêutica após a normalização clínica do doente de modo a evitar recaídas.

A revista *Portugal Médico* também contribuiu para a divulgação de vários trabalhos publicados no estrangeiro através da sua secção *Sínteses e notas clínicas*. Aqui são veiculados pequenos excertos de vários artigos publicados em importantes revistas de diversos países como o *British Medical Journal*, a *Revista Clinica Espanhola*, os *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, a *Antibiotics and Chemotherapy*, a *Revista Espanhola de Pediatria* e *The Journal of the American Medical Association*. Verificámos que a larga maioria destes excertos foram publicados na revista médica portuguesa no mês seguinte ao da sua publicação original o que demonstra a celeridade com que os editores da revista nacional veicularam aos seus leitores as novidades terapêuticas que surgiam no estrangeiro.

A revista *Jornal do Médico* também exerceu um importante contributo na divulgação dos acontecimentos científicos reportados no estrangeiro. São vários os artigos que encontramos nesta revista sobre as novidades terapêuticas que iam surgindo noutros países. À semelhança do *Portugal Médico* também aqui encontramos artigos com uma divulgação mais pormenorizada e outros mais resumidos mas igualmente esclarecedores.

Na publicação de notícias sobre a penicilina verificámos que a divulgação de trabalhos científicos oriundos do estrangeiro precedeu a publicação de trabalhos científicos realizados por investigadores nacionais no entanto ao analisar os artigos publicados sobre os restantes antibióticos, mais especificamente sobre a aureomicina e cloromicetina, observámos que os trabalhos de investigação realizados no nosso país surgem quase em simultâneo com a divulgação de artigos realizados no estrangeiro.

O *Jornal do Médico* divulgou um artigo publicado no *Boletín del Instituto de Patología Médica* em Janeiro 1950 onde o autor aborda a “Estreptomomicina - aureomicina – cloromicetina”¹ referindo-se a uma “nova era médica, a era dos antibióticos”. O autor menciona que não irá retratar a penicilina visto as propriedades e aplicabilidades clínicas do fármaco já terem sido amplamente divulgadas na literatura médica. Relativamente aos restantes antibióticos o autor escolhe abordar aquelas que têm demonstrado maior eficácia e empregabilidade terapêutica. No que concerne à aureomicina é feita uma introdução sobre a sua descoberta pelos laboratórios Lederle de Nova Iorque e à forma de apresentação do antibiótico. O autor refere que devido à via de administração do antibiótico ser oral têm sido reportadas alterações da flora intestinal e depleção de vitaminas, o que torna necessária a administração simultânea destas para prevenir eventuais avitaminoses. Após esta breve nota introdutória são pormenorizadas as patologias onde o antibiótico demonstrou maior eficácia. A pneumonia atípica é referida como uma enfermidade em que foram obtidos resultados positivos com o tratamento com aureomicina no entanto é mencionado que a dose de referência ainda não se encontra definitivamente estabelecida. O fármaco revelou eficácia no tratamento de bruceloses tendo sido para estes casos perfeitamente estabelecidas as doses de referência através dos diversos estudos clínicos realizados. Refere que a aureomicina é ativa contra a tularémia mas não são adiantados muitos pormenores sobre os esquemas de tratamento a adotar. Esclarece que o antibiótico é especialmente útil no tratamento de infeções do aparelho urinário, especialmente naquelas que não respondem à ação de outros antibióticos e que tem demonstrado eficácia na área da oftalmologia. São descritas as reações adversas reportadas com a utilização da aureomicina e quais os procedimentos adotados de forma a minimizá-los. Relativamente à cloromicetina refere a sua proveniência, a possibilidade de poder ser obtida através de síntese química e que demonstrou ser eficaz quando administrada por via oral. Segundo o autor uma das características de maior interesse deste antibiótico reside na sua eficácia no tratamento da febre tifoide, embora mencione os esquemas posológicos habitualmente adotados refere que ainda não existe um consenso geral sobre os mesmos. O autor alerta que embora a maioria dos investigadores não tenha reportado qualquer reação de toxicidade associada ao fármaco nos estudos por ele realizados observou o aparecimento de hepatites secundárias associadas à utilização do medicamento e que apesar dos bons resultados terapêuticos associados à administração de cloromicetina no tratamento da febre tifoide não deve ser descorada a monitorização do doente.

¹ J. Martinez Diaz, “Estreptomomicina - aureomicina - cloromicetina,” *Jornal do Médico* 15.386 (1950): 891–896.

O autor refere que a eficácia da cloromicetina no tratamento das infeções provocadas por rickettsias alterou profundamente o prognóstico destas patologias.

Na divulgação pormenorizada de trabalhos publicados no estrangeiro o *Jornal do Médico* veiculou um artigo publicado por William M. M. Kirby no *The Journal of the American Medical Association* em Setembro 1950¹. O artigo intitulado “As tendências atuais da terapêutica pelos antibióticos”² aborda a utilização dos antibióticos mais empregues no tratamento das patologias infecciosas. Refere sucintamente o papel das sulfamidas, penicilina e estreptomicina e mais aprofundadamente os antibióticos mais recentes, a aureomicina, cloromicetina e terramicina. Relativamente a estes o autor alude à sua baixa toxicidade, largo espectro e boa absorção a partir do tubo digestivo possibilitando a sua administração oral. Visto os três antibióticos possuírem propriedades comuns e características semelhantes o autor optou por retrata-los simultaneamente. Menciona que são facilmente absorvidos quando administrados por via oral, permitindo a manutenção de concentrações plasmáticas eficazes durante doze horas. É possível a administração intravenosa da aureomicina, uma vantagem quando não há possibilidade de utilização da via oral e que a cloromicetina pode ser administrada por via retal, no entanto esta via é pouco recomendada devido à absorção do fármaco não ser linear. São referidas as doses diárias recomendadas e os intervalos de administração considerados mais eficazes, sendo idênticas para os três antibióticos. Menciona que a ação dos fármacos é maioritariamente bacteriostática e que foram verificadas algumas discrepâncias entre resultados observados em animais e no homem, doenças como a pneumonia pneumocócica e a tularémia em ratos demonstram uma resposta fraca à cloromicetina enquanto no homem o medicamento induz uma resposta francamente positiva. O autor refere que “muitas infeções em que a aureomicina, o cloranfenicol e a terramicina exercem os seus efeitos mais notáveis são relativamente raras nos Estados Unidos. Estas infeções são: a febre tifoide, a psitacose, a tularémia, o linfogranuloma venéreo, o granuloma inguinal e a maioria das infeções por rickettsias”³. Como estas patologias não são frequentes nos EUA Kirby optou por não as retratar destacando a ação da aureomicina, cloromicetina e terramicina no tratamento das infeções mais usuais no seu país. Descreve a utilização dos antibióticos no tratamento de infeções respiratórias, referindo a eficácia da aureomicina no tratamento da coqueluche e que o largo espetro de atividade destes antibióticos, associada à facilidade do tratamento por via oral,

¹ William M M Kirby, “Recent trends in antibiotic therapy,” *The Journal of the American Medical Association* 144.3 (1950): 233–236.

² Kirby, “As tendências atuais da terapêutica pelos antibióticos,” *Jornal do Médico* 16.412 (1950): 917–920.

³ Ibid.

provavelmente os tornará, quando o seu custo diminuir, nos fármacos preferenciais no tratamento destas patologias. Refere os bons resultados no tratamento de celulites e certos tipos de abscessos e que a diarreia e a amibíase respondem a estes agentes terapêuticos. Relativamente à utilização de uma terapêutica combinada de antibióticos o autor menciona que é uma área que se encontra pouco desenvolvida, sendo necessária cautela no seu emprego de forma a evitar associações prejudiciais. No campo da profilaxia os antibióticos têm demonstrado eficácia na prevenção de infeções cirúrgicas pós-operatórias e na prevenção de infeções puerperais. Kirby termina transmitindo a sua esperança que “o tratamento de todas as formas de doenças infecciosas aumentará em eficácia nos próximos anos”.

No *Jornal do Médico* também encontramos divulgados pequenos extratos e resumos de trabalhos publicados no estrangeiro. É o caso de “A aureomicina as suas aplicações terapêuticas”¹ publicado na *Revista Clínica Espanhola* em Março de 1949. O resumo refere que o autor considera que ainda não devem ser tecidas conclusões definitivas sobre o antibiótico visto o tempo de utilização terapêutica ser limitado. É apresentada uma tabela com as estirpes bacterianas contra as quais a aureomicina revelou atividade *in vitro* e é feita referência que os fenómenos de resistência ao medicamento são raros e que a sua toxicidade é baixa. São mencionadas as aplicações clínicas da aureomicina, com referências às doses diárias recomendadas e tempos de tratamento aconselhados e é mencionada a utilidade da aureomicina em oftalmologia. A bibliografia médica espanhola surge referenciada frequentemente no *Jornal do Médico*, o artigo “Comentários sobre o tratamento da febre de Malta pelos antibióticos”² publicado na *Medicina Espanhola* em Junho de 1950 refere que têm sido obtidos bons resultados com a utilização de aureomicina e cloromicetina no tratamento da febre-de-malta mas que o custo elevado destes antibióticos restringe a sua empregabilidade. O autor menciona que a primeira referência à ação da aureomicina no tratamento desta patologia surgiu em 1948 e que os tratamentos anteriormente existentes não eram de grande utilidade. Alerta para o perigo de aparecimento de recidivas com tratamentos insuficientes, refere as doses recomendadas, que a administração do medicamento é feita por via oral não havendo vantagens na administração parentérica e que o medicamento aparentemente é desprovido de toxicidade, sendo a intolerância gástrica referida como o efeito adverso mais reportado. Relativamente à cloromicetina o autor esclarece que apesar de ter demonstrado eficácia no tratamento da patologia os resultados obtidos estão aquém dos referenciados para a aureomicina.

¹ “A aureomicina as suas aplicações terapêuticas,” *Jornal do Médico* 15.387 (1950): 943.

² “Comentários sobre o tratamento da febre de Malta pelos antibióticos,” *Jornal do Médico* 16.402 (1950): 515.

No artigo “Primeiros ensaios de tratamento das infeções tifóideas com cloromicetina, na Indochina”¹, retirado da revista francesa *La Semaine des Hôpitaux*, são abordados os ensaios clínicos realizados sobre a utilização de cloromicetina no tratamento da febre tifoide e paratifoide. Esclarece que o medicamento demonstrou grande eficácia no tratamento destas patologias sendo reportados alguns distúrbios gastrointestinais e reações cutâneas no decurso dos tratamentos. *La Semaine des Hôpitaux* surge novamente como fonte de informações no *Jornal do Médico* com a publicação do extrato “A aureomicina e a cloromicetina no tratamento da brucelose humana por *B. melitensis*”². Este trabalho retrata um estudo sobre a atuação da cloromicetina e aureomicina no tratamento da brucelose por *B. melitensis*. Refere que já haviam sido realizados outros trabalhos da mesma natureza mas as limitadas quantidades disponíveis de ambos os medicamentos não permitiu a realização de um estudo mais aprofundado. No estudo apresentado, após a confirmação laboratorial do diagnóstico, foram tratados 80 doentes, 50 com aureomicina e 30 com cloromicetina. É descrita a posologia empregue e as reações adversas verificadas, perturbações gastrointestinais e reações cutâneas e alterações hematológicas no caso da cloromicetina. Refere que os resultados terapêuticos foram notáveis com diminuição rápida da febre e dos demais sintomas. A imprensa médica francesa surge de novo retratada com a divulgação do artigo “O problema das recaídas nas febres tifoide e paratifoide tratadas com cloromicetina”³ extraído da revista *La Press Medicale*. Neste trabalho refere que embora a cloromicetina tenha demonstrado possuir propriedades notáveis no tratamento da febre tifoide e paratifoide a problemática das recaídas continua a subsistir, sendo reportada por todos os autores que publicaram trabalhos sobre esta temática. Uma das soluções propostas para a resolução desta questão é aumentar a duração do tratamento mas razões de ordem económica não permitem estendê-lo demasiado, a associação da vacinação à terapêutica também é referida como forma de diminuir o aparecimento de recaídas.

No *Jornal do Médico* também são veiculados inúmeros trabalhos publicados na imprensa médica americana, este facto não é de estranhar visto que a maioria dos trabalhos pioneiros sobre a aplicabilidade dos antibióticos foram realizados nos EUA. Em Janeiro de 1949 o *The Journal of the American Medical Association* publicou um trabalho sobre o

¹ “Primeiros ensaios de tratamento das infeções tifóideas com cloromicetina, na Indochina,” *Jornal do Médico* 16.394 (1950): 233.

² “A aureomicina e a cloromicetina no tratamento da brucelose humana por *B. melitensis*,” *Jornal do Médico* 18.441 (1951): 21–22.

³ “O problema das recaídas nas febres tifoide e para-tifoide tratadas com cloromicetina,” *Jornal do Médico* 18.449 (1951): 372.

“Tratamento com aureomicina da pneumonia atípica não bacteriana”¹ onde os autores observaram 13 casos da doença onde a aureomicina foi utilizada com sucesso. São referidas as doses utilizadas e a posologia empregue que os autores esclarecem que foi fixada em bases empíricas de acordo com a experiência obtida no tratamento de outros tipos de infeção. Mencionam que os doentes demonstraram uma boa tolerância ao fármaco, sendo reportadas náuseas em alguns casos mas que não obrigaram à interrupção do tratamento. Os resultados observados levam os autores a confirmar a eficácia do medicamento no tratamento da pneumonia atípica mas o número reduzido de casos estudados impede que sejam retiradas conclusões absolutas. Acrescentam que desde a preparação do presente artigo foram tratados mais 18 casos da doença com bons resultados. A utilidade de outros antibióticos no tratamento desta patologia também foi estudada por investigadores americanos. “A terramicina no tratamento da pneumonia pneumocócica e da pneumonia atípica primária”² resultou de um trabalho onde foi estudada a ação da terramicina no tratamento da pneumonia lobar pneumocócica e na pneumonia atípica primária. Os autores referem a proveniência do antibiótico e que os primeiros estudos realizados por Finlay demonstraram que possui uma baixa toxicidade e um largo espectro antibacteriano *in vitro*. Estudos clínicos posteriores determinaram que era bem tolerado e bem absorvido por via oral. No presente trabalho a terramicina demonstrou eficácia no tratamento das patologias estudadas, sendo descrita a via de administração, a dosagem e posologia e a necessidade de diminuir a dose diária administrada devido à ocorrência de perturbações gastrointestinais. Foram tratados com sucesso 25 doentes tendo a terramicina ocasionado uma boa resposta terapêutica em todos os casos. Os efeitos adversos descritos são semelhantes aos apresentados para a aureomicina mas segundo os autores com menor intensidade.

A eficácia da cloromicetina e da aureomicina na prevenção de infeções pós-operatórias também foi objeto de estudo por parte de investigadores americanos. Num trabalho publicado no *The Journal of the American Medical Association* do qual foi veiculado um resumo no *Jornal do Médico* os autores abordam “O cloranfenicol (cloromicetina) e a aureomicina nas infeções cirúrgicas”³. De acordo com os autores ambos os medicamentos revelaram eficácia na prevenção daquelas infeções e demonstraram possuir uma baixa toxicidade, os efeitos adversos reportados não foram graves nem impediram a continuação do tratamento. Embora refiram que

¹ “Tratamento com aureomicina da pneumonia atípica não bacteriana,” *Jornal do Médico* 16.400 (1950): 443.

² “A terramicina no tratamento da pneumonia pneumocócica e da pneumonia atípica primária”, *op. cit.*

³ “O cloranfenicol (cloromicetina) e a aureomicina nas infeções cirúrgicas,” *Jornal do Médico* 18.444 (1951): 164–165.

a penicilina continua sendo o antibiótico de eleição no tratamento da maioria das infeções cirúrgicas a cloromicetina e a aureomicina são particularmente úteis no tratamento de infeções resistentes aquele antibiótico. É mencionada a emergência de resistências à cloromicetina e à aureomicina embora sejam pouco frequentes. Os autores atribuem grande importância à problemática da resistência adquirida aos antibióticos apresentando-a como um importante problema no tratamento de infeções cirúrgicas e mencionam que ao contrário da opinião de muitos cirurgiões consideram que ainda existem dificuldades no tratamento destas infeções.

A utilização cada vez mais frequente dos antibióticos na terapêutica revelou que contrariamente à inocuidade inicialmente reportada estes medicamentos não eram desprovidos de toxicidade, começaram a surgir na bibliografia médica relatos de acidentes provocados pela sua administração e a descrição do aparecimento de reações adversas cada vez mais frequentes. Atendendo a esta problemática o *Jornal do Médico* veiculou um pormenorizado trabalho de revisão publicado na revista médica francesa *Médecine et Hygiène*. No trabalho intitulado “Os acidentes provocados pelos antibióticos”¹ o autor faz referência ao progresso introduzido pelos antibióticos no campo das doenças infecciosas mas alerta que apesar das vantagens que advieram da utilização destes fármacos eles não estão ausentes de riscos sendo necessário conhecê-los adequadamente. Antes de abordar os problemas de toxicidade atribuídos a cada um dos antibióticos mais empregues na clínica o autor refere-se às superinfeções, na sua opinião as alterações da flora intestinal provocadas pelos antibióticos de administração oral, cloromicetina, aureomicina e terramicina tornaram mais frequente este tipo de infeções. Relativamente às reações adversas específicas dos diferentes antibióticos o autor aborda individualmente as reações atribuídas à penicilina, estreptomicina, cloromicetina, aureomicina e terramicina. As alterações hematológicas provocadas pela cloromicetina são reportadas como uma reação adversa grave, o autor refere que em 1950 foi descrito o primeiro caso de anemia aplástica mortal provocado pela administração de cloromicetina, foram posteriormente relatados, em França, mais seis casos de anemia após tratamento com o antibiótico. No início o aparecimento de acidentes sanguíneos não foi relacionado com a administração do antibiótico, depois pensou-se que poderia estar associado à administração do mesmo por períodos prolongados mas o aparecimento de mais casos fatais de anemia aplástica levou a estabelecer uma relação com a cloromicetina. A FDA em colaboração com a Parke-Davis elaborou um inquérito em hospitais e clínicas nos EUA para determinar a gravidade da situação no entanto o resultado do estudo não foi muito esclarecedor. O mecanismo responsável pela ocorrência

¹ Renichnick, “Os acidentes provocados pelos antibióticos”, *op. cit.*

destes acidentes ainda não se encontra esclarecido. Nos tratamentos com aureomicina têm sido reportados distúrbios gastrointestinais e reações cutâneas e em alguns casos foram relatados acidentes hepáticos em doentes tratados com o antibiótico. À terramicina foram atribuídas reações adversas gastrointestinais, sendo a síndrome coleriforme o mais raro e o que apresenta maior gravidade. Na opinião do autor “é conveniente lembrarmo-nos de que os antibióticos têm permitido curar milhões de indivíduos, ao passo que se assinalam apenas algumas centenas de casos de toxicidade”¹ e que é de extrema importância o seguimento do doente durante o tratamento a fim de identificar as reações adversas e se necessário interromper o tratamento.

“Os acidentes sanguíneos dos antibióticos”² também foram focados na revista *O Médico* ao divulgar um resumo de um artigo publicado em *La Semaine des Hôpitaux*. Neste trabalho foi abordada a ocorrência de aplasias medulares, com acidentes fatais, após a utilização de cloromicetina. É feita referência a um inquérito realizado pela FDA em Dezembro de 1952 para determinar a extensão e gravidade do problema e é mencionado que o mecanismo responsável por estas ocorrências ainda não se encontra totalmente esclarecido. Investigadores britânicos também retrataram o aparecimento de “Anemia aplástica fatal depois do uso do cloranfenicol”³. Num trabalho publicado no *British Medical Journal* o autor refere que em 1934 já havia sido feita referência à possibilidade de compostos com a estrutura química semelhante ao cloranfenicol poderem causar depressão da medula óssea, mas que o medicamento tem sido utilizado no tratamento de inúmeras infeções sem serem reportados sinais de toxicidade. O autor verificou um caso fatal de anemia aplástica num rapaz de seis anos tratado com cloranfenicol durante 24 dias; na sua opinião a ocorrência de anemia aplástica pode estar relacionada com tratamentos de longa duração associados a uma certa predisposição individual. A imprensa médica espanhola também abordou os “Antibióticos e acidentes tóxicos”⁴; num trabalho publicado na *Gaceta Médica Espanhola* o autor refere-se à ocorrência de distúrbios digestivos graves observados em doentes durante tratamentos com aureomicina, cloromicetina e terramicina. Segundo o autor a via de administração destes antibióticos, oral, leva à alteração de flora intestinal, responsável pelo aparecimento das reações adversas reportadas. Diversos investigadores tinham atribuído a manifestação de fenómenos de sensibilização cutânea em doentes, pessoal de enfermagem e de laboratório à utilização e manipulação de aureomicina. O autor alerta para a necessidade de serem tomadas todas as precauções no emprego dos

¹ Ibid.

² “Os acidentes sanguíneos dos antibióticos,” *O Médico* 5.138 (1954): 343.

³ “Anemia aplástica fatal depois do uso do cloranfenicol”, *op. cit.*

⁴ “Antibióticos e acidentes tóxicos,” *Jornal do Médico* 22.556 (1953): 602–603.

antibióticos devendo ser respeitadas as doses terapêuticas recomendadas a fim de evitar o aparecimento de reações adversas. “Os acidentes cutâneos devidos à aureomicina no pessoal de enfermagem”¹ também mereceram a atenção de investigadores franceses. Neste trabalho são abordadas as reações adversas cutâneas descritas em doentes tratados com aureomicina assim como foram observadas no pessoal de enfermagem responsável por manipular o antibiótico; são igualmente mencionados os perigos que podem advir da sensibilização cruzada com outros antibióticos. Em virtude desta situação adverte-se para o facto de ser importante “pensar nos riscos e inconvenientes da aplicação cutânea dos antibióticos”².

Complementando a divulgação de trabalhos clínicos sobre a aplicabilidade, propriedades e reações adversas dos antibióticos a imprensa médica portuguesa também se preocupou em veicular trabalhos de investigadores estrangeiros sobre questões mais generalistas relacionadas com a utilização dos antibióticos. Neste sentido *A Gazeta Médica Portuguesa* publicou, em 1949 e 1950, uma série de artigos, sob a rubrica “A quimioterapia em perspetiva”³, traduzidos a partir do *British Medical Bulletin*. O primeiro destes trabalhos apresenta um “Um esboço da história da quimioterapia”⁴ onde é feita uma revisão histórica sobre as descobertas e consequentes avanços nesta área das ciências médicas, também é descrita a evolução na quimioterapia da malária, da sífilis e das tripanossomíases, referindo as modificações introduzidas com a descoberta das sulfamidas. Esta série de trabalhos também contou com o contributo de Howard Florey que abordou os “Passos que levaram à aplicação terapêutica dos antagonismos microbianos”⁵, onde refere que a divulgação das propriedades terapêuticas da penicilina contribuiu para impulsionar a investigação de novos antibióticos. Aborda a descoberta da penicilina por Fleming e indica que os trabalhos complementares realizados pela sua equipa de investigadores da Universidade de Oxford resultaram na constatação do valor terapêutico do antibiótico. Na sua opinião o resultado positivo numa investigação científica advém da colaboração de investigadores de diferentes especialidades. A “Resistência microbiana às drogas quimioterápicas”⁶ foi outro ponto de interesse divulgado na revista médica portuguesa. Neste artigo são mencionados diversos trabalhos onde foram

¹ “Os acidentes cutâneos devidos à aureomicina no pessoal de enfermagem,” *Jornal do Médico* 18.455 (1951): 611.

² *Ibid.*

³ “A quimioterapia em perspetiva,” *Gazeta Médica Portuguesa* II.1 (1949): 95–96.

⁴ M. B. Lourie, “Um esboço da história da quimioterapia,” *Gazeta Médica Portuguesa* II.1 (1949): 97–107.

⁵ Sir Howard W Florey, “Passos que levaram à aplicação terapêutica dos antagonismos microbianos,” *Gazeta Médica Portuguesa* II.3 (1949): 647–664.

⁶ M. A. Selbie, “Resistência microbiana às drogas quimioterápicas,” *Gazeta Médica Portuguesa* III.1 (1950): 79–87.

observados e descritos fenómenos de resistência pelas bactérias. São referidas com maior detalhe as resistências descritas para as sulfamidas, para a penicilina, bem como o aparecimento de reações cruzadas, os mecanismos propostos para a ocorrência das resistências e as consequências clínicas das mesmas. Tendo em vista elucidar sobre os “Princípios de administração em quimioterapia”¹ encontram-se descritos neste trabalho os pontos mais importantes que devem ser tidos em consideração quando é instituída uma terapêutica com um antibiótico. O seu autor refere que para um tratamento ser eficaz é necessário que o medicamento atinja o local da infeção em concentração suficiente e que esta seja mantida durante o tempo necessário para debelar a infeção e evitar recaídas. O cálculo da dose e tempo ideal de tratamento deixou de ser empírico para se basear em estudos sobre a concentração do medicamento no organismo e sobre o modo mais eficaz de ser administrado. A determinação da farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos levou à obtenção de melhores resultados terapêuticos. A introdução do conceito de tempo de semivida de um medicamento revelou ser importante para a manutenção uma concentração terapêutica *in vivo*. São descritas as diferentes vias de administração para os antibióticos, sendo mencionadas as vantagens e desvantagens decorrentes de cada uma delas. A aplicação local de antibióticos foi retratada com maior pormenor no trabalho “Princípios e prática da quimioterapia local”². O seu autor refere que esta via de administração desenvolveu-se significativamente durante a II Guerra Mundial devido à necessidade de utilização dos recursos existentes de uma forma mais sustentável. São descritos os princípios que devem ser respeitados para que a administração local de um antibiótico seja eficaz e as vantagens práticas decorrentes da utilização desta via nomeadamente na profilaxia da infeção em feridas, no tratamento de feridas infetadas, no tratamento de infeções em cavidades fechadas, doenças de pele e em algumas infeções das vias respiratórias.

A investigação realizada na bibliografia médica da época permitiu apurar que foram divulgados trabalhos científicos publicados em diversos países estrangeiros. Nestes estudos foram referenciadas as novidades terapêuticas na área da quimioterapia sendo divulgados aspetos relevantes associados à descoberta, propriedades físico-químicas e eficácia clínica de novos antibióticos, as reações adversas observadas e os acidentes imputados à sua utilização também foram devidamente transmitidos aos investigadores e clínicos nacionais. Além de trabalhos concernentes à divulgação de estudos sobre novos antibióticos foi igualmente

¹ J. H. Gaddum, “Princípios de administração em quimioterapia,” *Gazeta Médica Portuguesa* III.2 (1950): 367–374.

² Lawrence P Garrod, “Princípios e prática da quimioterapia local,” *Gazeta Médica Portuguesa* III.2 (1950): 359–366.

importante, em nosso entender, a publicação de artigos que coligiram dados provenientes da experiência adquirida sobre a utilização dos antibióticos e a partir deles criaram-se linhas orientadoras para administração consciente daqueles medicamentos na terapêutica.

3.3. Investigações científicas e resultados clínicos

Investigadores portugueses realizaram inúmeros estudos de grande relevância sobre antibióticos. Os trabalhos foram diversificados abordando várias vertentes, os estudos clínicos foram particularmente inovadores sendo publicados a par de muitos trabalhos realizados por investigadores estrangeiros.

Em Agosto de 1948 investigadores portugueses colaboraram na realização de um estudo clínico, pioneiro, sobre a eficácia da aureomicina no tratamento da febre escaro-nodular. Deste trabalho resultou a publicação do artigo “Primeiras impressões acerca do tratamento das rickettsioses pela aureomicina”¹ no *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa*. Os laboratórios Lederle através do Prof Herald Cox ofereceram a Portugal, em Agosto de 1948, algumas embalagens de aureomicina, ainda não comercializada, a fim de serem feitos estudos sobre o tratamento da febre escaro-nodular com o antibiótico. Estes ensaios não foram realizados nos EUA por neste país aquela patologia não ser corrente. O medicamento foi entregue ao Serviço 2 do Hospital Curry Cabral e ao Serviço de Profilaxia da Delegação de Saúde de Lisboa. Os autores referem que aquando da receção do antibiótico os conhecimentos que dispunham sobre ele eram escassos e que lhes foi fornecido pelo representante dos laboratórios Lederle um esquema de dosagem do medicamento. Os autores mencionam que embora tivessem algumas noções básicas sobre o antibiótico os seus estudos foram conduzidos “independentemente de estudos de quaisquer outros autores”². O primeiro trabalho sobre o qual os autores tiveram conhecimento foi o artigo de Finland e colaboradores “Aureomycin, a new antibiotic. Results of Laboratory Studies and of Clinical Use in 100 Cases of Bacterial Infections”³ publicado em Novembro de 1948 no *The Journal of the American Medical Association*, um mês depois foi publicado na mesma revista “Aureomycin therapy of Rocky

¹ José Cutileiro et al., “Primeiras impressões acerca do tratamento das rickettsioses pela aureomicina,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 113.3-5 (1949): 89–99.

² Ibid.

³ Finland, Collins e Paine, “Aureomycin, a new antibiotic. Results of Laboratory Studies and of Clinical Use in 100 Cases of Bacterial Infections”, *op. cit.*

Mountain spotted fever”¹ que retratava os efeitos da aureomicina na terapêutica da Febre das Montanhas Rochosas, tema relacionado com o trabalho dos autores portugueses.

O estudo realizado pelos investigadores portugueses baseou-se na observação de quatro casos de Rickettsiose tratados com aureomicina. Como a quantidade de medicamento disponível para o ensaio era escassa os autores reservaram-na para os casos mais graves e para aqueles em que a resistência a outros antibióticos já havia sido confirmada. O estudo foi iniciado em Setembro de 1948 três meses após o início do estudo dos investigadores norte americanos que teve início em finais de Julho desse ano.

O primeiro caso refere-se a um doente de 74 anos do sexo masculino a quem tinha sido administrado sulfatiazol e penicilina sem sucesso. Foi iniciado o tratamento com aureomicina a 11 de Setembro de 1948, de acordo com as recomendações do fabricante. Dezoito horas após o início do tratamento o doente começou a manifestar melhorias, o tratamento foi mantido durante cinco dias sendo depois suspenso visto que o doente já não apresentava qualquer sintomatologia; foram utilizadas 15,5 gramas de aureomicina. Após o tratamento deste doente os autores observaram um caso grave de Rickettsiose, mas não de febre escaro-nodular, para o qual não propuseram tratamento com aureomicina visto encontrar-se fora do âmbito do estudo o que resultou na morte do doente. Este episódio levou a que os autores reconsiderassem a utilização de aureomicina, decidindo administrá-la em todos os casos graves de rickettsiose e não somente os de febre escaro-nodular, conforme lhes havia sido proposto pelo representante dos laboratórios Lederle. Foram tratados mais três casos de rickettsiose com aureomicina com resultados positivos.

Os autores referem que o número reduzido de casos observados não permite tirar conclusões sobre a ação da aureomicina no tratamento das rickettsioses, o mesmo sucedendo com o estudo conduzido pelos investigadores americanos. No entanto a concordância dos resultados observados em ambos os estudos leva os autores a pressupor que o medicamento é eficaz no tratamento da doença, facto que é reforçado pelos resultados obtidos no tratamento da patologia com o medicamento em animais de laboratório. No entanto e apesar de existirem pontos convergentes entre os estudos realizados nos EUA e em Portugal outros existem em que as observações dos de investigadores divergem, nomeadamente, a idade dos doentes (crianças no estudo dos autores americanos e doentes com idade superior a 50 nos portugueses) e a

¹ Sidney Ross et al., “Aureomycin therapy of Rocky Mountain spotted fever,” *The Journal of the American Medical Association* 138.17 (1948): 1213–1216.

implementação de tratamentos adjuvantes (no caso dos estudo efetuado pelos autores portugueses), a dosagem total do medicamento empregue também variou, tendo sido inferior no estudo conduzido pelos americanos. Apesar dos autores nacionais terem utilizado doses superiores de aureomicina os seus resultados não foram superiores aos observados pelos investigadores americanos. A utilização de uma dosagem superior aparentemente não exacerba os efeitos tóxicos da aureomicina, que segundo os autores não parecem existir, mas agrava substancialmente o custo do tratamento. A posologia adotada em ambos os estudos também diferiu, os investigadores americanos administraram o antibiótico de duas em duas horas enquanto os clínicos portugueses optaram pela administração do antibiótico de seis em seis horas. Com base nos conhecimentos existentes sobre a eliminação da aureomicina pela urina, os investigadores nacionais são da opinião de que não existe necessidade de serem adotados intervalos inferiores a seis horas para a administração do antibiótico.

Sobre o estudo os autores reconhecem que o diminuto número de casos tratados e a inexistência de um grupo de controlo “tira ao seu trabalho qualquer possibilidade de valorização estatística na apreciação do efeito terapêutico da aureomicina”¹ mas como os resultados observados estão em concordância com os referidos pelo estudo realizado pelos autores americanos, entenderam ser relevante a sua divulgação. A necessidade de divulgar aos médicos nacionais a existência de uma terapêutica específica para o tratamento desta patologia também contribuiu para a publicação dos resultados deste trabalho.

A utilização da aureomicina no tratamento de rickettsioses foi novamente abordada por investigadores nacionais em a “Administração de aureomicina no período pré-exantemático das rickettsioses - Comentário à margem duma observação pessoal”² que resultou da observação de um caso de contaminação accidental por parte de um dos autores do trabalho. O estudo retrata a contaminação accidental em laboratório de um investigador, médico, cuja formação e conhecimento das estirpes existentes no laboratório permitiram o diagnóstico precoce da doença e a instituição de uma terapêutica antecipada com aureomicina. A descrição pormenorizada dos sintomas da doença, pelo próprio doente, assim como das reações adversas decorrentes da administração do antibiótico distinguem este trabalho dos restantes realizados sobre a temática. O diagnóstico e a instituição da terapêutica antes do aparecimento dos sinais clínicos que habitualmente permitem identificar a patologia permitiu que fossem retiradas

¹ Cutileiro et al., “Primeiras impressões acerca do tratamento das rickettsioses pela aureomicina”, *op. cit.*

² José Cutileiro e Arnaldo Sampaio, “Administração de aureomicina no período pré-exantemático das rickettsioses - Comentário à margem duma observação pessoal,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 113.7-9 (1949): 263-272.

algumas conclusões sobre a eficácia da aureomicina e eventual alteração do prognóstico clínico resultante da administração precoce do antibiótico. Segundo os autores a administração de aureomicina na fase inicial da doença embora resulte numa melhoria mais rápida dos sintomas impõe a necessidade de se continuar a administrar o antibiótico “durante mais dias de apirexia” para evitar a ocorrência de recaídas, no entanto consideram que a instituição de uma terapêutica precoce impede a evolução da doença para formas fatais e contribui para aliviar antecipadamente o sofrimento do doente.

A cloromicetina e a sua eficácia no tratamento de patologias infecciosas, mais especificamente no tratamento da febre tifoide, foi alvo de estudo por parte de investigadores nacionais. O Serviço de Doenças Infetocontagiosas do Hospital Joaquim Urbano e o Laboratório de Bacteriologia da Faculdade de Medicina do Porto realizaram em conjunto um estudo sobre a utilização da “Cloromicetina na febre tifoide”¹. Os autores fazem uma breve descrição histórica da descoberta da cloromicetina na Venezuela, em 1947 e que os EUA anunciaram o isolamento da substância em 1948. Referem a atividade antibiótica da cloromicetina, comparando-a com a da penicilina e estreptomicina. Mencionam que o antibiótico foi utilizado num surto de tifo exantemático nos EUA e na Bolívia tendo demonstrado bons resultados e que foi administração em casos de febre tifoide na Malaia igualmente com sucesso. Consideram que a eficácia da cloromicetina no tratamento da febre tifoide, “até agora não superado por qualquer outra droga”², constitui a principal novidade do fármaco. No presente trabalho foram observados seis casos de febre tifoide tratados com cloromicetina fornecida pela Direção Geral de Saúde. Foi feita uma descrição pormenorizada dos casos clínicos observados com a apresentação do resultado das análises clínicas, gráficos de registo das temperaturas e evolução do tratamento, a via de administração, dose e posologia empregue, tempo de tratamento e quantidade total de cloromicetina utilizada foi também referida para cada caso. Do estudo os autores concluíram que a cloromicetina é eficaz no tratamento da patologia “independentemente da idade e do período de evolução da doença”³ e referem que “atendendo à alta cifra de morbilidade tífica entre nós, ficamos com esperança de que as suas dificuldades de aquisição sejam removidas, a fim de proporcionar a todos os doentes o uso duma droga que surge pela primeira vez com marcada especificidade”⁴. Após o envio do

¹ Carlos Ramalhão et al., “Cloromicetina na febre tifoide,” *Jornal do Médico* 14.345 (1949): 247–254.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Ibid.

artigo para publicação os investigadores indicam que observaram mais casos clínicos tratados com o antibiótico com resultados idênticos aos anteriormente descritos.

O Diretor do Serviço de Moléstias Infeciosas e Laboratório de Bacteriologia da Faculdade de Medicina do Porto, Carlos Ramalhão, voltou a abordar a utilização de cloromicetina no tratamento das rickettsioses no trabalho “Cloromicetina na febre escaro-nodular”¹ publicado no *Jornal do Médico*. O autor refere os três tipos de doenças exantemáticas com interesse em Portugal, focando com maior pormenor a febre escaro-nodular para a qual descreve a sintomatologia, o agente transmissor, e o investigador responsável pela sua descoberta, mencionando que é uma doença com um índice de mortalidade baixo, situado nos 3%. Refere os autores que realizaram estudos para determinar a eficácia da cloromicetina no tratamento da patologia e que as suas conclusões apontam para a utilidade do medicamento no tratamento da mesma. Descreve as doses e posologia recomendadas. Carlos Ramalhão apresenta dois casos clínicos diagnosticados com febre escaro-nodular tratados com cloromicetina, no primeiro caso a terapêutica com o antibiótico foi instituída no 9º dia da doença e o doente imediatamente começou a manifestar melhorias. No segundo caso a terapêutica com cloromicetina foi instituída no 14º dia da doença mas o doente faleceu após 3 dias. O autor refere que no segundo caso além da doença se manifestar de uma forma mais grave tratava-se de um doente idoso que apresentava outras complicações e que a terapêutica foi instituída mais tarde, o que não permitiu “apreciar o valor do antibiótico”².

Outro trabalho focando a mesma temática foi publicado no *Jornal do Médico* com o título “Um caso de febre tifoide tratada pela cloromicetina”³. O seu autor menciona que se trata “de um agente terapêutico novo de efeitos prometedores. E assim julgámos que era nossa obrigação concorrer para tornar conhecida a sua eficácia”⁴ visto serem escassas as referências existentes na bibliografia médica nacional. Após o diagnóstico de febre tifoide e ultrapassadas as dificuldades de obtenção do antibiótico foi iniciado o tratamento do doente com cloromicetina. O autor menciona a dose inicial administrada e a quantidade total de antibiótico utilizado para o tratamento, não refere no entanto a posologia adotada. O doente manifestou sintomas de intolerância gástrica ao medicamento no início do tratamento mas que melhoraram com a continuação do mesmo.

¹ Carlos Ramalhão, “Cloromicetina na febre escaro-nodular,” *Jornal do Médico* 14.347 (1949): 299–300.

² Ibid.

³ A. Lima Carneiro, “Um caso de febre tifoide tratada pela cloromicetina,” *Jornal do Médico* 14.349 (1949): 352.

⁴ Ibid.

Na revista *Clínica Contemporânea* também foram publicados diversos trabalhos originais de investigadores portugueses sobre a utilização da cloromicetina no tratamento da febre tifoide. Em “Um novo antibiótico - a cloromicetina - no tratamento da febre tifoide”¹ os autores referem-se aos resultados francamente positivos que obtiveram no tratamento, que julgam ser o primeiro em Portugal, de um caso clínico de febre tifoide com cloromicetina. Após referirem os investigadores responsáveis pela descoberta do antibiótico e de fazerem uma revisão da literatura, descrevem o caso clínico que observaram, referindo que o antibiótico foi administrado de acordo com o esquema terapêutico preconizado por investigadores americanos. As dificuldades na obtenção de cloromicetina obrigaram à interrupção do tratamento durante cinco dias que foi retomado após nova aquisição do antibiótico. Dos agradecimentos efetuados pelos autores depreendemos que a cloromicetina utilizada neste estudo foi obtida nos EUA com da colaboração de um clínico português interno no Mercer Hospital em New Jersey e que funcionários do aeroporto de Lisboa e da companhia aérea responsável pelo transporte do antibiótico, cientes da importância do estudo, prontamente se disponibilizaram para facilitar a receção do medicamento.

Outro trabalho de interesse publicado na revista *Clínica Contemporânea* refere-se a “Dois casos de febre tifoide tratada pela cloromycetina”². Para o seu autor este novo antibiótico revela uma importância significativa para o nosso país visto ter demonstrado eficácia no tratamento da febre tifoide, uma patologia com elevada representatividade em Portugal. Os casos clínicos observados foram tratados com sucesso e o autor refere que “mais um antibiótico de grande valor apareceu, que, juntamente com os outros que a clínica já consagrou, vem revolucionar completamente a história do tratamento das doenças infecciosas”³. O trabalho “Um caso de febre tifoide tratado pela cloromicetina”⁴ publicado na mesma revista apresenta a descrição de um caso clínico da patologia observado e tratado em clínica particular. Neste trabalho à semelhança dos anteriores é realçada a eficácia do antibiótico no tratamento da febre tifoide, são descritas as doses administradas, a posologia empregue e o tempo de tratamento.

O farmacêutico Luís da Silva Carvalho que já havia publicado importantes trabalhos sobre a penicilina também publicou no *Notícias Farmacêuticas* um notável trabalho de revisão

¹ Costa Leite e Egidio Chaves, “Um novo antibiótico - a cloromicetina - no tratamento da febre tifoide,” *Clínica Contemporânea* III.27 (1949): 1517–1524.

² Leopoldo de Figueiredo, “Dois casos de febre tifoide tratada pela cloromycetina,” *Clínica Contemporânea* III.27 (1949): 1525–1526.

³ Ibid.

⁴ Viana Fernandes, “Um caso de febre tifoide tratado pela cloromicetina,” *Clínica Contemporânea* III.27 (1949): 1527–1529.

sobre “A Cloromicetina”¹. Para o autor “a penicilinoterapia representou o advento de uma nova era nos recursos terapêuticos cujas prometedoras esperanças estão longe de permitir prever toda a sua profunda e larga repercussão”². Refere que apesar de terem sido testadas centenas de substâncias somente oito demonstraram ter aplicabilidade clínica dos quais destaca as que considera mais relevantes: a penicilina, a estreptomina, a aureomicina, a cloromicetina.

Relativamente à cloromicetina Luís da Silva Carvalho descreve a sua descoberta pelo botânico norte-americano Paul R. Burkholder da Universidade de Yale, explica que o antibiótico provém de uma nova espécie de *Streptomyces* descoberta na Venezuela por aquele investigador tendo sido denominada de *Streptomyces venezuelae*, esclarece também que a designação de cloranfenicol é igualmente utilizada para designar o antibiótico. Menciona o método utilizado para cultivar o *Streptomyces venezuelae* e o processo de extração do antibiótico. Descreve as diversas espécies bacterianas nas quais a cloromicetina revelou ter atividade antibiótica, indicando para cada uma o investigador responsável pelo estudo e o local onde este foi realizado. Refere as propriedades físico-químicas, química e constituição da cloromicetina e indica que o antibiótico pode ser obtido por síntese química, apresentando os processos descritos por vários investigadores.

Luís da Silva Carvalho descreve os ensaios realizados para determinação da ação quimioterápica da cloromicetina em laboratório, referindo que os estudos preliminares foram realizados pela Parke, Davis&Co sendo posteriormente desenvolvidos no Department of Virus and Rickettsial Diseases dos EUA, tendo sido o medicamento fornecido pelo laboratório produtor. Nestes trabalhos foi determinada a atividade da cloromicetina no tratamento de rickettsioses e algumas viroses mas o fármaco revelou possuir uma atividade bastante inferior à da estreptomina contra o bacilo da tuberculose. É descrita a estabilidade da cloromicetina, a sua absorção e eliminação. Relativamente à toxicidade do fármaco o autor menciona que “a cloromicetina mostra-se ser muito fracamente tóxica”³. Os estudos efetuados não detetaram a emergência de resistências ao medicamento o que no entender do autor representa uma das suas mais importantes características. As vias de administração e apresentação do medicamento também se encontram descritas, o autor refere que a administração por via parenteral não oferece qualquer vantagem sobre a administração oral, sendo esta mais simples e de igual eficácia. O medicamento foi inicialmente apresentado sob a forma de comprimidos mas o sabor

¹ Carvalho, “A cloromicetina”, *op. cit.*

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

desagradável levou o laboratório produtor a comercializá-lo sob a forma de cápsulas gelatinosas, estando disponível no mercado em embalagens de 12 cápsulas com 0,25 gramas de cloromicetina.

A aplicabilidade clínica da cloromicetina foi detalhadamente retratada pelo autor, sendo abordadas cada uma das patologias em que o antibiótico revelou eficácia. A utilidade do medicamento no tratamento do tifo exantemático foi testada pela primeira vez numa epidemia que ocorreu em 1947 em La Paz na Bolívia, Silva Carvalho refere o esquema terapêutico adotado e que os resultados obtidos, posteriormente confirmados, revelaram que a cloromicetina possuía uma excelente atividade no tratamento desta patologia. Indica os estudos realizados para determinar a atividade do antibiótico no tratamento do tifo tropical, mencionando os investigadores responsáveis pelo estudo, descrevendo o ensaio clínico, o modo como o medicamento foi administrado e os resultados obtidos. O tratamento da Febre das Montanhas Rochosas com cloromicetina também foi abordado, sendo indicado o local onde foi realizado o primeiro ensaio clínico referindo que a dose e posologia foram instituídas de um modo empírico com base nos estudos realizados sobre a administração do medicamento no tifo tropical. “A utilização da cloromicetina na febre tifoide...está a estender-se a toda a parte, com a mais prometedora expectativa”¹, são referidos os primeiros ensaios realizados em Kuala Lumpur na Maláia com a utilização de um grupo de controle. É feita referência aos esquemas terapêuticos adotados por investigadores britânicos e americanos e aos trabalhos realizados em Inglaterra, Espanha e Portugal² sobre a eficácia da cloromicetina no tratamento da febre tifoide. Luís da Silva Carvalho indica que a cloromicetina também revelou alguma eficácia no tratamento de algumas infeções urinárias e que foi publicado um trabalho sobre a utilização do antibiótico no tratamento da febre ondulante e no tratamento da pneumonia atípica primária.

Na opinião de Luís da Silva Carvalho “a cloromicetina apresenta particularidades notáveis no que diz respeito à sua utilização na terapêutica: ótima conservação, toxicidade praticamente nula, perfeita e rápida absorção pelo trato gastrointestinal (circunstância que consagrou a sua administração oral), inexistência de resistência adquirida, eficácia acentuada (nalgumas doenças, espetacular) em enfermidades de grande importância e até hoje praticamente infetadas pelos outros antibióticos já utilizados na clínica(...)há que acrescentar a

¹ Ibid.

² Luís da Silva Carvalho refere-se aos três trabalhos originais publicados na Clínica Contemporânea por investigadores portugueses em 1949 que abordámos anteriormente.

circunstância, única, de se haver procedido à sua síntese [ocupando] entre os antibióticos, um lugar de inconfundível destaque”¹.

A revista *Portugal Médico* publicou uma revisão de conjunto sobre a “Cloromicetina e aureomicina mais dois poderosos antibióticos utilizáveis na clínica”². O seu autor, médico, esclarece, conforme o havia feito Luís da Silva Carvalho, que após a descoberta da penicilina foi iniciada a procura de novas substâncias antibióticas mas que apesar de terem sido testadas inúmeras moléculas somente algumas demonstraram possuir características que permitisse a sua utilização na terapêutica clínica. O autor divide os antibióticos de aplicação clínica naqueles que possuem uma utilização mais restrita, a bacitracina, gramicidina e tirotricina e aqueles que devido ao seu espectro de ação mais alargado e baixa toxicidade permite uma utilização mais ampla na terapêutica, a penicilina, estreptomicina, cloromicetina e aureomicina.

Relativamente à cloromicetina o autor descreve a sua proveniência, fórmula química, estabilidade, absorção e toxicidade. Sobre este último ponto refere que em animais de laboratório surgiram indícios que o medicamento poderia ocasionar anemia quando administrado por períodos longos por via intramuscular e que no decurso da experiência clínica têm sido reportados transtornos gastrointestinais transitórios. Esclarece que alguns autores franceses descreveram o aparecimento de reações adversas graves durante tratamentos com cloromicetina, mas que outros investigadores, como o clínico português Cristiano Nina, não observaram quaisquer fenómenos de toxicidade imputáveis ao medicamento. A possibilidade da cloromicetina ser administrada por via oral constitui, na opinião do autor uma grande vantagem assim como a baixa resistência adquirida ao antibiótico.

Para a aureomicina o autor apresenta uma revisão semelhante à efetuada para a cloromicetina, mencionando a sua origem, estabilidade, absorção, excreção e distribuição, toxicidade e reações adversas, via de administração e sensibilidade demonstrada *in vitro*.

Após a apresentação das características e propriedades da cloromicetina e da aureomicina o autor descreve detalhadamente a atividade de ambos os antibióticos no tratamento de diversas patologias, referindo os trabalhos de maior relevância que foram realizados para determinar a eficácia dos antibióticos no tratamento da febre tifoide, de bruceloses, tosse convulsa, meningite por *Haemophilus influenza*, rickettsioses, linfogranuloma

¹ Carvalho, “A cloromicetina”, *op. cit.*

² Ludgero Pinto Basto, “Cloromicetina e aureomicina mais dois poderosos antibióticos utilizáveis na clínica,” *Portugal Médico* 34.6 (1950): 353–371.

venéreo (Nicolas-Favre) e pneumonia atípica primária, descrevendo os esquemas terapêuticos preconizados para o tratamento de cada uma. Menciona também que a aureomicina revelou ter utilidade em oftalmologia.

No V Curso de Aperfeiçoamento Médico-Sanitário, organizado pelo Conselho Regional do Porto da Ordem dos Médicos, F. Pereira Viana proferiu a lição “Algumas ideias atuais sobre o tratamento pelos antibióticos”¹ que foi posteriormente publicada no *Jornal do Médico*. Neste trabalho de revisão o autor refere que após o aparecimento da penicilina foram descobertas inúmeras substâncias com propriedades antibióticas e que a anterior inexistência de fármacos capazes de combater infeções foi substituída por um número crescente de moléculas com estas propriedades que surgem de um modo de tal maneira rápido que dificultam o papel do clínico. Embora o número de novas moléculas descrito tenha sido elevado somente algumas revelaram possuir uma toxicidade suficientemente baixa que permitisse o seu emprego na terapêutica. O autor apresenta uma lista dos antibióticos onde se encontram aqueles com utilidade terapêutica, nesta lista surge a penicilina, estreptomicina, cloranfenicol, tetraciclina (clorotetraciclina (aureomicina) e oxitetraciclina (terramicina)), bacitracina, polimixina, neomicina, eritromicina e carbomicina (que o autor refere que ainda não se encontra comercializado em Portugal). Também apresenta uma tabela, com grande interesse, onde se encontram resumidas as principais estirpes bacterianas onde os diferentes antibióticos que nelas atuam. Refere que na escolha do antibiótico além de ser considerada a sua eficácia no tratamento da patologia também deve ser avaliado o seu preço e a possibilidade de ocorrência de reações adversas. O autor classifica as reações adversas e identifica o aparecimento de resistências como um efeito indesejável. Para evitar este fenómeno o autor recomenda sempre a realização prévia de um teste de sensibilidade *in vitro*, expondo os métodos habitualmente empregues para a determinar e alerta que o teste pode revelar a sensibilidade do agente patogénico para vários antibióticos sendo fundamental, nestes casos, saber escolher o mais apropriado. O autor menciona a necessidade de por vezes se recorrer a uma associação de antibióticos para se obter o efeito terapêutico desejado, esclarecendo os cuidados que devem ser observados quando se pretende associar dois ou mais antibióticos e alertando que a acessibilidade do antibiótico ao foco da infeção é um fator de extrema importância para que a terapêutica tenha um resultado favorável. Neste trabalho de revisão Pereira Viana foca com maior detalhe os critérios gerais que devem ser observados pelo clínico na escolha de uma terapia antibiótica, os efeitos indesejáveis que

¹ F. Pereira Viana, “Algumas ideias atuais sobre o tratamento pelos antibióticos,” *Jornal do Médico* 23.591 (1954): 657–661.

podem ocorrer e as normas que devem ser seguidas quando surge a necessidade de se administrar uma associação de antibióticos. Os pontos apresentados neste trabalho revestem-se, na nossa opinião, de extrema importância para a instituição de uma terapêutica antibiótica eficaz, complementando de certo modo os outros trabalhos de revisão que mencionámos.

A revista *Clínica, Higiene e Hidrologia* também publicou um interessante artigo de revisão intitulado “Estado atual do problema anti-infeccioso - quimioterapia e antibióticos”¹. O seu autor, Aníbal de Castro, faz uma revisão e um resumo histórico sobre quimioterapia. Refere que até 1932 os tratados médicos apresentavam 49 doenças infecciosas das quais 42 só tinham tratamento sintomático, para as cinco restantes era feita prevenção por vacinação (varíola, febre tifoide, cólera, peste e raiva) e a administração de soros anti tóxicos.

Em 1938 iniciou-se o primeiro período da quimioterapia com a massificação da utilização terapêutica das sulfonamidas, no entanto a utilização abusiva destes fármacos resultou no aparecimento não só de complicações alérgicas e tóxicas como também de resistência adquirida pelos microrganismos. Com a descoberta da penicilina a utilização de sulfamidas diminuiu substancialmente. Os avanços da ciência médica permitiram também identificar novas doenças infecciosas e aumentar o número de doenças tratáveis. Até ao advento da penicilina 70% das infeções tinham só tratamento sintomático a partir da sua descoberta 71% das infeções passaram a ser tratáveis.

Para Aníbal de Castro o segundo período da terapêutica anti-infecciosa iniciou-se com a descoberta de novos antibióticos como a cloromicetina, terramicina e aureomicina, estas permitiram alargar o número de doenças infecciosas tratáveis com antibióticos. Na sua opinião o desenvolvimento de novas moléculas tem que ser baseado em moldes que não sejam meramente empíricos caso contrário continuarão a surgir moléculas com elevada atividade *in vitro* mas pouca ou nenhuma atividade *in vivo*, ou então substâncias com uma toxicidade demasiado elevada para poderem ser utilizadas clinicamente.

Neste trabalho de revisão bastante abrangente no qual são abordados vários pontos relacionados com a quimioterapia o problema das resistências adquiridas e as associações de antibióticos são debatidos com maior detalhe. O autor apresenta uma listagem com as associações antibióticas recomendadas para diversos agentes infecciosos e um subcapítulo dedicado aos sinergismos antibióticos. Após uma apreciação sobre os aspetos gerais da

¹ Aníbal de Castro, “Estado actual do problema anti-infeccioso - quimioterapia e antibióticos,” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XVIII.1 (1952): 3–29.

utilização dos antibióticos o autor descreve individualmente as propriedades, vias de administração, espectro de ação, doses e esquemas de tratamento recomendados para os cinco antibióticos que considera mais relevantes na terapêutica, a penicilina, estreptomicina, aureomicina, cloromicetina e terramicina.

A utilização dos antibióticos em diferentes especialidades médicas também foi retratada na bibliografia científica nacional. “A aureomicina nas infeções oculares externas”¹ aborda a utilização do antibiótico em oftalmologia. O autor alerta para a importância do clínico geral na prevenção da cegueira mas refere que não o poderá fazer se não estiver informado sobre todos os meios terapêuticos ao seu dispor. Os fracos recursos económicos da maioria dos doentes condicionam o seu acesso às consultas de especialidade acentuando o papel do clínico geral na profilaxia de muitas patologias graves do foro oftalmológico. O autor menciona que a introdução da penicilina e recentemente da aureomicina em oftalmologia trouxeram importantes benefícios à especialidade. Refere que a bibliografia existente sobre a utilização de aureomicina ainda é escassa no entanto “a nossa própria experiência, iniciada há já perto de um ano na Clínica Oftalmológica do Hospital Militar da Estrela, ainda antes da introdução comercial da droga na Europa”² permitiu tecer algumas considerações de interesse que foram apresentadas em congressos internacionais decorridos em Paris e Barcelona. Menciona que investigadores americanos apresentaram dois estudos, um em 1948 e outro em 1949, onde descreveram os resultados obtidos no tratamento de 500 doentes oftalmológicos com aureomicina. Refere que a ação da aureomicina não excede a da penicilina no entanto é de grande utilidade nos casos que não respondem à penicilina. Os trabalhos desenvolvidos na Clínica Oftalmológica do Hospital Militar da Estrela foram vocacionados para o tratamento do tracoma por ser uma patologia grave e endémica no nosso país, sendo indicado a eficácia demonstrada pela aureomicina e que os resultados obtidos “constituíram a única série conhecida de tracomatosos tratados com aureomicina, começam agora a ser confirmados por investigadores estrangeiros”³. O autor resume as indicações para a aureomicina em oftalmologia com base nas observações que efetuou e nos trabalhos publicados pelos investigadores americanos. Segundo o autor a controvérsia por vezes existente em torno da utilidade do medicamento na especialidade pode ser devida a técnicas deficientes de aplicação do antibiótico, esclarecendo que associado a uma boa técnica de aplicação é também necessário

¹ Henrique Moutinho, “A aureomicina nas infeções oculares externas,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 114.5 (1950): 193–200.

² Ibid.

³ Ibid.

prolongar a aplicação do antibiótico por tempo suficiente. Refere que a “pomada original portuguesa de aureomicina”¹ demonstrou ter grande eficácia e que mantém a sua atividade durante 5 meses, de acordo com ensaios realizados no Instituto Superior de Higiene. Na sua opinião as orientações sugeridas no presente trabalho trarão “à saúde pública e nomeadamente à causa da profilaxia da cegueira, benefícios de indiscutível valor social e económico”². A importância e originalidade deste trabalho, que resultou de uma palestra realizada na Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa em 6 de Dezembro de 1949 no Curso de Médicos Sanitários, levaram a que fosse também divulgada no *Jornal do Médico*³.

Na revista *Arquivos Portugueses de Oftalmologia* encontramos outro trabalho original sobre a aplicabilidade da aureomicina em oftalmologia. O artigo “Os nossos resultados com o emprego de aureomicina nalguns casos de tracoma”⁴ descreve a utilização de pomada de aureomicina no tratamento da conjuntivite tracomatosa, mencionando que o medicamento disponibilizado para a realização dos ensaios foi cedido pelos Laboratórios Davi. Das observações efetuadas os autores concluíram que embora a aureomicina não pareça curar o tracoma é particularmente útil no tratamento das infeções que lhe estão associadas.

A utilização de novos antibióticos em oftalmologia além de ter sido retratada por clínicos institucionais também foi abordada por clínicos particulares, Orlindo Soares Teles, oftalmologista da cidade da Guarda, apresentou o seu contributo na divulgação de “Um novo antibiótico (terramicina) em oftalmologia”⁵. Neste trabalho o autor refere a utilização de pomada de terramicina no tratamento de oito casos de tracoma, menciona que o estudo não foi muito abrangente mas que os resultados obtidos foram muito satisfatórios. No artigo é feita referência que as amostras do antibiótico, Terramicina – Pfizer, utilizadas no ensaio foram cedidas pela Companhia Portuguesa de Higiene, representante dos laboratórios Pfizer.

A pediatria apresenta-se como outra especialidade clínica em que foram desenvolvidos importantes trabalhos sobre a utilização de antibióticos. A revisão de conjunto “Antibióticos em pediatria”⁶, resultante de uma lição proferida no V Curso de Aperfeiçoamento Médico-

¹ Ibid.

² Ibid.

³ Henrique Moutinho, “A aureomicina nas infeções oculares externas,” *Jornal do Médico* 15.379 (1950): 629–632.

⁴ Lopres D’Andrade and Ribeiro Breda, “Os nossos resultados com o emprego de aureomicina nalguns casos de tracoma,” *Arquivos Portugueses de Oftalmologia* 1 (1949): 89–99.

⁵ Orlindo Soares Teles, “Um novo antibiótico (terramicina) em oftalmologia,” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 115.1-2 (1951): 66–67.

⁶ Maria de Lurdes Levy, “Antibióticos em pediatria,” *O Médico* 4.78 (1953): 199–215.

Sanitário organizado pelo Conselho Regional de Lisboa da Ordem dos Farmacêuticos indica que utilização destes fármacos na especialidade contribuiu para a diminuição da taxa mortalidade infantil. A autora refere que os antibióticos mais utilizados em pediatria são a penicilina, estreptomicina, aureomicina, cloromicetina e terramicina e revê para cada um os aspetos farmacológicos, as dosagens e vias de administração recomendadas, alertando que a escolha da dose deve de adequada de forma a evitar o aparecimento de resistências. Na sua opinião os antibióticos vieram “fornecer uma arma de grande utilidade em medicina preventiva infantil”¹, podendo estes fármacos ser de grande utilidade na profilaxia de certas doenças, como a sífilis congénita, a conjuntivite gonocócica do recém-nascido, na prevenção de complicações pós cirúrgicas, como ainda na esterilização de portadores de doenças contagiosas como a escarlatina, febre tifoide e difteria. Descreve a aplicabilidade dos antibióticos em medicina infantil, mencionado para as doenças mais comuns em pediatria o fármaco de escolha preferencial e os esquemas terapêuticos recomendados. Refere a importância da determinação da sensibilidade do agente patogénico antes da instituição da terapêutica a fim de diminuir e evitar o aparecimento de resistências. Aborda as situações em que estão recomendadas a utilização de associações de antibióticos, no entanto adverte que a escolha dos fármacos que se pretendem associar deve ser criteriosa de modo a ser obtido um benefício terapêutico máximo. Relativamente aos efeitos secundários dos antibióticos a autora nomeia cinco categorias, identificando em cada grupo os fármacos responsáveis. Nas manifestações mais graves refere os efeitos tóxicos sobre a medula óssea resultantes da utilização de cloromicetina, indicando que, por este motivo, alguns clínicos são da opinião que o antibiótico deva ser reservado para o tratamento de infeções graves para as quais não existe outra alternativa terapêutica.

No Curso de Aperfeiçoamento sobre Doenças Infetocontagiosas que decorreu Abril de 1953, promovido pela Sociedade Médica dos Hospitais Civis de Lisboa, L. de Castro Freire proferiu a lição “A criança e as doenças infecciosas”² que resultou na publicação de um artigo com o mesmo nome no *Jornal do Médico*. Neste trabalho são abordados os mecanismos de resistência natural e de imunidade adquirida às doenças infecciosas e a utilização dos antibióticos no combate dessas infeções nas crianças. Na opinião do autor os antibióticos “condicionaram uma verdadeira revolução na história da medicina, constituem uma medicação séria, com inconvenientes e perigos, e que devemos combater o seu uso indiscriminado”³. Relativamente à utilização dos antibióticos o autor aborda a problemática das resistências adquiridas, o

¹ Ibid.

² L. de Castro Freire, “A criança e as doenças infecciosas,” *Jornal do Médico* 21.538 (1953): 1157–1167.

³ Ibid.

emprego de associações de antibióticos e as reações adversas resultantes do seu emprego, apresentando um interessante quadro onde estão resumidas as reações adversas provocadas pelos principais antibióticos utilizados na terapêutica. Refere a participação de representantes portugueses no seminário sobre antibióticos em pediatria que se realizou em Paris no Centro Internacional da Infância e com o apoio da OMS, descrevendo resumidamente alguns dos trabalhos de maior interesse apresentados pelos oradores do seminário. O autor termina com a esperança que “já não virá tarde a época em que olharemos os nossos hospitais de hoje como museus, substituídos em grande parte por institutos de profilaxia e puericultura”¹.

Os trabalhos anteriormente mencionados são demonstrativos da relevância assumida pelos antibióticos junto dos investigadores nacionais, os estudos realizados contribuíram, sem dúvida, para um melhor conhecimento sobre estas moléculas e veicularam informações determinantes para a utilização correta das mesmas. No entanto entendemos conveniente referir a publicação de trabalhos que retrataram os “Erros na administração de antibióticos”² e alertaram sobre as “Limitações ao uso desmedido dos antibióticos e às suas associações”³, onde os seus autores procuraram advertir e precaver a utilização incorreta de “uma das mais poderosas armas terapêuticas de todos os tempos - os antibióticos”⁴.

No trabalho “Erros na administração de antibióticos”⁵ J. Andresen Leitão refere que a utilização abusiva dos antibióticos ocorre em graves prejuízos para o doente, sendo necessário que o clínico mantenha atualizados os seus conhecimentos de forma a evitar esta situação. Aborda o problema da resistência adquirida aos antibióticos e os mecanismos que a desencadeiam. O autor demonstra estar alertado para a gravidade deste fenómeno, esclarecendo que se “quisermos evitar todos os inconvenientes desta aquisição de resistência pelas bactérias devemos atuar forte e depressa...ao receitar um antibiótico devemos ter sempre em mente que essa resistência possa aparecer e, assim, nunca devemos receita-lo senão em condições que nos pareçam capazes de resolver o caso clínico”⁶. Refere que a escolha do antibiótico deve ser feita de um modo criterioso baseada na sensibilidade da bactéria para o mesmo e a acessibilidade do medicamento ao local da infeção. A dose e o tempo de tratamento devem ser suficientes de

¹ Ibid.

² J. Andresen Leitão, “Erros na administração de antibióticos,” *A Medicina Contemporânea* 68.8 (1950): 393–413.

³ Artur Torres Pereira, “Limitações ao uso desmedido dos antibióticos e às suas associações,” *O Médico* 4.89 (1953): 422–426.

⁴ A. C. Correia da Silva, “Grandeza e miséria do medicamento,” *Revista Portuguesa de Farmácia* 13.2 (1963): 170–183.

⁵ Leitão, “Erros na administração de antibióticos”, *op. cit.*

⁶ Ibid.

forma a inibirem adequadamente as bactérias. A questão da toxicidade também é de extrema importância, se em alguns casos a dose pode ser aumentada sem grandes efeitos adversos noutros a dose máxima não deve ser ultrapassada. Cada antibiótico tem, de acordo com o autor, uma concentração ótima que quando ultrapassada resulta em prejuízos de ordem económica e problemas de saúde para o doente. A duração do tratamento também deve ser criteriosamente determinada de modo a evitar recaídas e a correta escolha da via de administração é também fundamental para que o medicamento atinja uma concentração terapêutica adequada no local da infeção. Menciona o caso da penicilina em que a absorção irregular obtida com a utilização da via oral e da via rectal pode induzir o aparecimento de resistências e de alguns casos em que é necessário a realização de intervenções cirúrgicas de modo a permitir que o antibiótico atue nas melhores condições possíveis, melhorando o prognóstico do doente. O autor refere a frequência de administração do medicamento como sendo outro fator de extrema importância para o sucesso terapêutico. Se nalguns casos, como a sífilis, é possível a administração de uma dose diária única de penicilina com sucesso, outros casos há, como a endocardite e septicémia, em que devido à baixa sensibilidade do microrganismo ou dificuldade de acesso do medicamento torna-se necessário efetuar administrações diárias repetidas com intervalos curtos.

Para J. Andresen Leitão “só o conhecimento tão perfeito quanto possível dos progressos da medicina nos permitirá(...)combater uma nova praga social que resulta do abuso dos modernos quimioterápicos”¹, numa referência direta ao abuso dos antibióticos.

Artur Torres Pereira em “Limitações ao uso desmedido dos antibióticos e às suas associações”² expressa um ponto de vista semelhante. Na sua opinião a limitação da utilização dos antibióticos é uma questão maioritariamente ignorada, sendo as restrições de ordem económica as únicas por vezes consideradas. A confirmação bacteriológica do agente patogénico deveria ser sempre efetuada mas é habitualmente ignorada. O autor aborda a terapêutica antibiótica sobre quatro vertentes, focando os mecanismos de ação dos antibióticos, a resistência adquirida aos mesmos, a problemática das superinfeções e os fundamentos que considera relevantes para explicar a necessidade de limitar o uso desmedido dos antibióticos. A realização de estudos bacteriológicos permite definir além do agente etiológico responsável pela infeção; a sua sensibilidade aos diferentes antibióticos habitualmente empregues na clínica. A ausência desta determinação associada à utilização de doses insuficientes e incorretamente

¹ Ibid.

² Pereira, “Limitações ao uso desmedido dos antibióticos e às suas associações”, *op. cit.*

administradas contribui, na opinião do autor, para o aparecimento cada vez mais frequente de fenómenos de resistência. “Os antibióticos devem ser considerados como as armas mais poderosas que os terapeutas jamais manejaram. Mas com esse poder tem que corresponder um manejo exímio”¹ limitando o seu uso desmedido.

Os principais antibióticos, com utilidade terapêutica, descobertos após a penicilina foram extensivamente estudados em Portugal. Clínicos e farmacêuticos nacionais realizaram importantes trabalhos de investigação sobre estas moléculas. A existência em Portugal de patologias endémicas suscetíveis de tratamento através destes novos fármacos contribuiu, em nosso entender, para o elevado número de publicações que encontramos sobre esta temática. A qualidade dos trabalhos científicos portugueses também foi reconhecida internacionalmente, tendo o nosso país e os seus investigadores sido escolhidos para a realização de ensaios clínicos pioneiros².

3.4. A indústria farmacêutica portuguesa e a produção de medicamentos com antibióticos

A indústria farmacêutica não interveio na descoberta da penicilina nem no seu reconhecimento como agente terapêutico de excelência no tratamento de doenças infecciosas, no entanto prestou um importante contributo para que sua produção em larga escala se tornasse viável. As modificações introduzidas pela penicilina na indústria farmacêutica foram significativas, a identificação de substâncias com características e propriedades semelhantes passou a ser uma prioridade para estas indústrias, sendo lançados para isso inúmeros projetos. Após a descoberta da penicilina e da estreptomicina a maioria, senão a totalidade, dos antibióticos descritos derivaram de projetos de investigação apoiados pela indústria farmacêutica³. As alterações na indústria e na tecnologia que surgiram com a II Guerra Mundial foram consideradas como a “terceira revolução industrial”⁴, sendo a indústria farmacêutica um modelo destas transformações. A utilização dos antibióticos alterou de forma radical as terapêuticas vigentes e conseqüentemente toda a indústria produtora. A complexidade da produção dos antibióticos era muito superior à dos produtos químicos tradicionais havendo a

¹ Ibid.

² Cutileiro et al., “Primeiras impressões acerca do tratamento das rickettsioses pela aureomicina”, *op. cit.*

³ Davies, “Microbes have the last word”, *op. cit.*

⁴ Bud, *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*: 97.

necessidade de incorporação de mão-de-obra especializada nos quadros das empresas de modo a torná-las mais competitivas. Houve o surgimento de indústrias vocacionadas para a investigação. No pós-guerra duas classes de medicamentos estimularam grandemente o desenvolvimento da indústria farmacêutica, os antibióticos e os psicofármacos. Estes produtos criaram novos mercados de grande procura que obrigou a profundas alterações na investigação e ao desenvolvimento de novos medicamentos que se refletiu na capacidade, organização e tamanho das indústrias produtoras¹. A pesquisa de novos medicamentos começou a ter um novo rumo no pós-guerra, a vertente comercial e económica passassem a ser fatores preponderantes no desenvolvimento de novas moléculas.

O registo de patentes sobre medicamentos foi outra questão que sofreu grandes alterações no período que se seguiu à II Guerra Mundial. Embora as primeiras patentes registadas datem de 1421 em Florença, Itália e a primeira lei com vista a proteger a exclusividade e conceder licença e direitos ao autor para a exploração de um invento tenha sido promulgada em 1474 em Veneza², no sector do medicamento poucas eram as patentes que se encontravam registadas antes da II Guerra Mundial, inclusivamente nalguns países como a Suíça era expressamente proibido pela constituição patentear produtos químicos e farmacêuticos³. Após o conflito mundial a indústria farmacêutica iniciou uma nova etapa da sua história, houve o investimento da investigação em novas moléculas e a necessidade de patentear estas descobertas⁴ de forma a rentabilizar os investimentos efetuados.

Os elementos de que dispomos sobre o início da produção de antibióticos pela indústria farmacêutica portuguesa são escassos. Segundo dados da CRPQF em 1954 estavam inscritos naquele organismo oficial 59 laboratórios de especialidades farmacêuticas, das quais somente cinco, a Sociedade Química Lepetit, Lda., o Instituto Luso-Fármaco, SARL, o Instituto Pasteur de Lisboa, o Laboratório Sanitas e o Laboratório Atral, Lda. manipulavam antibióticos (penicilina, estreptomicina e cloromicetina)⁵. Em 1967 já existiam em Portugal duas fábricas produtoras de penicilina e estreptomicina, os restantes antibióticos continuavam a ser adquiridos como matéria-prima sendo posteriormente manipulados e embalados no nosso país⁶.

¹ Liebenau, “The rise of the British pharmaceutical industry”, *op. cit.*

² Machlup, *An Economic Review of the Patent System*, *op. cit.*: 2.

³ Boldrin and Levine, *Against intellectual monopoly*, *op. cit.*: 216.

⁴ Worthen, “American pharmaceutical patents from a historical perspective”, *op. cit.*

⁵ Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II*, *op. cit.*: 17–18.

⁶ *Actas I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, Volume II*, *op. cit.*: 167.

Embora a produção de antibióticos em Portugal fosse muito reduzida, o número de especialidades farmacêuticas contendo aquelas substâncias existente no nosso país era substancial causando inconvenientes a todos os intervenientes no circuito do medicamento¹. Muitos laboratórios farmacêuticos lançaram no mercado cópias de especialidades farmacêuticas existentes, apresentando-as com uma denominação comercial diferente levando por vezes ao ceticismo de clínicos experientes na prescrição desses novos medicamentos². A edição do *Simposium Terapêutico*, uma publicação periódica revista por uma comissão de especialistas, pretendeu colmatar algumas das lacunas existentes na veiculação de informação fidedigna ao clínico e fornecer-lhe elementos atualizados sobre as inovações científicas que iam surgindo no mercado farmacêutico.

¹ António José Lúcio, “Alguns reparos sobre especialidades farmacêuticas,” *Jornal do Médico* 18.447 (1951): 294.

² F. Pereira Viana, “Comentário - Panorama da terapêutica médica contemporânea,” *Cadernos Científicos* 2.4 (1950): 235–252.

Conclusões

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 pode ser encarada como o culminar de um processo que levou aquele investigador escocês a agir de forma diferente perante a observação de um fenómeno de inibição bacteriana.

Em 1922 Alexander Fleming fez a sua primeira grande descoberta científica, a lisozima. A sua descoberta pode ser encarada como um preâmbulo para a descoberta, seis anos mais tarde, da penicilina.

Em 1928 a observação da lise de uma colónia de estafilococos na proximidade de uma cultura de um fungo levou Alexander Fleming a descobrir o primeiro antibiótico, a penicilina. Fleming não encarou o que observou como uma mera curiosidade científica. Os conhecimentos de que dispunha e a experiência profissional (serendipidade talvez) instigaram-no a agir. Procurou identificar o fungo (*Penicillium notatum*) e realizou experiências para determinar as suas propriedades. Quando publicou os resultados do seu trabalho ousou mencionar que a substância descoberta, que nomeou penicilina, poderia ter utilidade terapêutica. Este facto foi crucial e fundamental para o desenrolar dos acontecimentos subsequentes da história da penicilina. Apesar de, na época, várias tentativas terem sido feitas para isolar e extrair a penicilina nenhuma obteve resultados positivos, as dificuldades encontradas levaram químicos experientes a abandonar o projeto sem terem conseguido transpor este obstáculo. No início dos anos 30, Cecil G. Paine, utilizou com sucesso a penicilina para o tratamento tópico de doentes. Embora estes tratamentos tenham constituído a primeira prova do valor terapêutico da penicilina, Paine nunca publicou os resultados obtidos e esta importante descoberta científica manteve-se no anonimato durante mais dez anos.

Em 1939, ano em que teve início a II Guerra Mundial, Howard Florey e Ernst Chain, investigadores da Universidade de Oxford, submeteram um pedido de financiamento à Rockefeller Foundation em Nova Iorque para o estudo das propriedades biológicas e bioquímicas de substâncias microbianas com ação antibacteriana, uma das substâncias que propunham estudar era a penicilina. Foi organizada uma equipa de trabalho e com recurso à nova técnica de liofilização conseguiram extrair a penicilina do meio de cultura, ultrapassando as dificuldades anteriormente encontradas. Seguiram-se os ensaios de toxicidade em animais com resultados positivos que abriram caminho à realização de ensaios terapêuticos em animais. Estes tiveram início em Maio de 1940 e comprovaram a atividade terapêutica da penicilina. Os

investigadores publicaram, em Agosto de 1940, o resultado destes trabalhos. Constatada a inocuidade e eficácia terapêutica da penicilina em animais era necessário testar o fármaco em humanos. Em Janeiro de 1941 a toxicidade da penicilina foi ensaiada, com sucesso, numa paciente com cancro em fase terminal e a sua efetividade terapêutica noutra doente com uma infeção estafilocócica e estreptocócica generalizada. Apesar do primeiro tratamento com penicilina não ter resultado na recuperação do doente foi crucial em vários pontos, comprovou que o medicamento administrado durante cinco dias não possuía efeitos tóxicos, que a duração do tratamento não fora suficiente para debelar a infeção e que para a penicilina ser convertida num agente terapêutico era necessário produzi-la em quantidades muito superiores às conseguidas pelos membros da equipa de Oxford.

Em 1941 a Inglaterra encontrava-se bastante debilitada devido à II Guerra Mundial. Howard Florey, consciente das potencialidades da penicilina e ciente da necessidade de aumentar a sua produção recorreu à indústria farmacêutica britânica e posteriormente à indústria farmacêutica americana que foi recetiva às suas propostas. Os efeitos da guerra ainda não tinham afetado a América e a sua indústria estava aberta a novos desafios. Em Julho de 1941 Howard Florey e Norman Heatley chegaram aos EUA, pretendiam conseguir a colaboração da indústria farmacêutica americana para converter a penicilina numa realidade terapêutica. A colaboração entre investigadores britânicos e americanos proporcionou a produção de penicilina em grandes quantidades. A ausência de comissões de ética e a necessidade urgente de um fármaco com capacidade de tratar as feridas de guerra infetadas e outras doenças incapacitantes das forças armadas, como as doenças venéreas, permitiu que a penicilina passasse de uma potencialidade laboratorial para uma realidade terapêutica incomparável a qualquer outra existente até então. Os acontecimentos históricos vigentes catalisaram o desenvolvimento da produção de penicilina que em apenas dois anos passou das bancadas de um laboratório na Universidade de Oxford para os campos de batalha, onde salvou inúmeras vidas.

Na descoberta da penicilina pode alegar-se a influência do acaso, várias condicionantes convergiram em 1928 levando Alexander Fleming a observar o fenómeno que iria transformar para sempre a medicina e a própria sociedade, no entanto, sem a experiência e o génio de Fleming a penicilina, provavelmente, nunca teria saído da caixa de Petri. A perseverança de Howard Florey e a tenacidade de Ernst Chain também foram fundamentais para desvelar o valor do antibiótico. Como reconhecimento da sua intervenção na descoberta da penicilina foi atribuído a estes investigadores o Prémio Nobel da Medicina ou Fisiologia em 1945.

Após a descoberta da penicilina e a constatação do facto de ser possível, através de um medicamento, alterar o prognóstico de uma doença infecciosa potencialmente fatal, iniciou-se o processo de procura de novas substâncias com características semelhantes ou até superiores à penicilina. Apesar das extraordinárias propriedades atribuídas à penicilina ainda permaneciam patologias infecciosas contra as quais era ineficaz, como a tuberculose. A descoberta da estreptomicina veio permitir que os prolongados e socialmente incapacitantes tratamentos sanatoriais fossem substituídos por um tratamento antibiótico em regime de ambulatório que conduzia à cura do doente. A descoberta subsequente de outros novos antibióticos como a aureomicina e a cloromicetina alargou ainda mais o espectro de ação desta nova e potente classe de medicamentos. Nos anos 50 e 60 do Séc. XX a identificação de novas e cada vez mais potentes moléculas antibacterianas tornou-se numa prioridade para a indústria farmacêutica, durante este período, que ficou conhecido como a idade de ouro dos antibióticos.

Assim sendo podemos concluir que a penicilina foi o primeiro medicamento antibacteriano e que esteve na base de novas descobertas e produção de outros antibióticos. Como tal abriu uma nova etapa na terapêutica medicamentosa. As alterações impostas pela necessidade de produção de grandes quantidades de penicilina ocasionaram profundas alterações na indústria farmacêutica, quer a nível de dimensão quer a nível de organização interna. Os resultados obtidos pela terapêutica através da penicilina e posteriormente de outros antibióticos permitiram tratamentos ambulatoriais a doenças onde anteriormente eram necessários períodos de internamento longos. É interessante assinalar-se, logo após a descoberta da penicilina e a sua introdução no mercado, a consciência das resistências aos antibióticos que a antibioterapia desregulada poderia ocasionar.

Portugal, embora sem envolvimento direto na II Guerra Mundial, manteve-se ao corrente das novidades científicas provenientes do estrangeiro. Constatámos que nesta matéria não havia isolamento relativamente ao que se passava além-fronteiras. Notícias relativas à descoberta de uma nova substância com propriedades antibióticas, a penicilina, foram desde muito cedo veiculadas na imprensa científica especializada e na imprensa generalista. As primeiras referências que encontramos datam de 1943 e foram transmitidas pelas conceituadas revistas médicas da época como o *Jornal do Médico* e o *Actualidades e Utilidades Médicas*.

A partir de 1944 a penicilina passou a ocupar um local de destaque no teor das informações veiculadas nas publicações científicas nacionais. Os trabalhos estrangeiros de maior interesse científico e clínico foram divulgados através da imprensa especializada. A

cobertura do tema permitiu aos profissionais de saúde portugueses tornarem-se conhecedores de quase todos os aspetos relacionados com o novo antibiótico. A informação veiculada foi de tal forma vasta, sistematizada e esclarecedora que quando a penicilina chegou a Portugal, em 1944, os clínicos nacionais não tiveram qualquer dificuldade em utilizá-la e rapidamente incorporá-la no seu arsenal terapêutico.

A Cruz Vermelha Portuguesa teve um papel decisivo na introdução da penicilina no nosso país. Os constantes apelos que efetuou aos governos de países produtores facultou a chegada das primeiras ampolas de penicilina a Portugal em Maio de 1944, oferecidas pelo Brasil e a partir de Setembro desse ano a importação, a partir dos EUA, de um contingente mensal do antibiótico. As negociações entre a CVP e representantes do governo dos EUA iniciaram-se em Julho de 1944. Visto as quantidades de penicilina disponíveis ainda serem escassas foi imposto à CVP a constituição de uma comissão controladora para organizar a cedência e distribuição da penicilina em Portugal. A comissão constituída pela CVP, Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal, era composta por cinco médicos, Francisco Gentil, Fernando da Fonseca, João Maia de Loureiro, Ernesto Galeão Roma e Luís António Xavier Júnior, de renome e prestígio. Na primeira reunião da Junta Consultiva, que decorreu em Julho de 1944, foram estipuladas as regras para a cedência e organizada a distribuição da penicilina. Foi decidido a criação de um questionário para a requisição do antibiótico, foi determinado que o medicamento seria armazenado no Instituto Português de Oncologia para que as condições de conservação do mesmo fossem respeitadas e foi estipulado o preço de cada ampola de penicilina. O custo determinado permitia suportar as despesas de importação e possibilitar que 50% de cada contingente mensal fosse cedido gratuitamente àqueles que não tivessem meios económicos para adquirir o antibiótico. A Junta Consultiva funcionou até Junho de 1945, distribuiu 10 700 ampolas de penicilina para o tratamento de 2500 casos clínicos. O antibiótico foi requisitado por clínicos e hospitais de todas as regiões do país e 30 a 50% das ampolas de penicilina distribuídas foram cedidas gratuitamente.

A introdução de penicilina em Portugal permitiu, além do tratamento de casos clínicos, a realização de importantes trabalhos científicos. Apesar das dificuldades na obtenção do antibiótico, investigadores portugueses utilizaram os recursos disponíveis para realizarem estudos em diversas áreas associadas à penicilina. Os trabalhos clínicos publicados constituíram, em nosso entender, um importante contributo para os leitores aprofundarem os seus conhecimentos sobre as propriedades, meios de administração e eventuais reações adversas da penicilina, assim como explorar a ação do antibiótico nas várias especialidades

médicas. Embora os estudos clínicos não tivessem a dimensão dos ensaios realizados nos EUA e na Grã-Bretanha, obtiveram resultados concordantes aos apresentados naqueles países. Os trabalhos de revisão publicados abordaram exaustivamente a temática da penicilina sendo importantes ferramentas de aprendizagem e atualização de conhecimentos.

Em Agosto de 1944, ainda a penicilina não se encontrava disponível em Portugal, a Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra demonstrou a determinação sempre presente naquela instituição de ensino, de transmitir aos seus alunos bases científicas que lhes permitissem exercer de forma exemplar a sua atividade profissional. No VI Curso de Férias da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, que decorreu entre os dias 1 e 15 do referido mês foram proferidas três lições sobre a penicilina e no ano seguinte, no decurso do VII Curso de Férias da Escola de Farmácia, a temática voltou a ser abordada. No VII Curso de Férias além das aulas teóricas foi proferida uma aula prática que permitiu aos alunos preparar um manipulado com penicilina.

Com o aumento da produção mundial de penicilina deixou de ser necessária a intervenção de comissões controladoras na sua distribuição e o antibiótico pôde ser integrado no circuito comercial. O incremento da produção também reduziu consideravelmente o preço de venda do medicamento. A partir de Junho de 1945, Portugal começou a importar penicilina através da indústria farmacêutica e o antibiótico começou a ser vendido nas farmácias, mediante a apresentação obrigatória de uma receita médica. A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF) estipulou regras para que não houvesse ruturas na distribuição do antibiótico e para que nas farmácias fossem asseguradas as condições de conservação do mesmo.

Entre 1945 e 1947 a penicilina foi importada como medicamento, a partir de 1947 foi iniciada a importação do fármaco como matéria-prima e as primeiras especialidades farmacêuticas manipuladas em Portugal foram introduzidas no mercado em 1948. O início da produção nacional de especialidades farmacêuticas contendo penicilina constituiu um importante fator para a diminuição do preço do antibiótico no nosso país. A qualidade dos medicamentos produzidos era assegurada através da verificação analítica efetuada no laboratório de controlo de qualidade da CRPQF estando equiparada aos similares de proveniência estrangeira. A penicilina exerceu uma importante influência na indústria farmacêutica nacional, as necessidades do mercado obrigaram a um aumento da produção que por sua vez se refletiu não só na dimensão das empresas como na sua especificidade técnica e

na contratação de mão-de-obra especializada. Em 1953 a produção nacional de antibióticos atingiu 30% da totalidade da produção nacional de especialidades farmacêuticas e em 1954 esse valor subiu para 34%.

A introdução da penicilina em Portugal também foi decisiva para a diminuição das taxas de mortalidade associadas a diversas doenças infecciosas e no controlo das principais doenças sexualmente transmissíveis, como a sífilis e a gonorreia.

O estudo que realizámos para os Hospitais da Universidade de Coimbra permitiu-nos verificar que houve uma enorme atualidade na utilização da penicilina, sendo as primeiras aplicações em Novembro de 1944. Os Hospitais da Universidade de Coimbra, apesar das dificuldades existentes na obtenção e distribuição da penicilina, começaram a empregá-la nos seus serviços a partir daquele mês. Quando o medicamento deixou de estar sobre o controlo da Cruz Vermelha Portuguesa e passou a estar disponível nos canais habituais de distribuição de medicamentos, com importação através da indústria farmacêutica e venda em farmácias, houve um aumento significativo da sua prescrição.

Ao analisarmos as faixas etárias constatámos que a penicilina foi prescrita a doentes de todas as idades. O número de doentes tratados com o medicamento foi relativamente homogéneo em todos os escalões etários até aos 45 anos de idade. Nas faixas etárias seguintes nota-se um decréscimo progressivo no número de doentes tratados e este fato está em concordância com a esperança média de vida à nascença que em 1940 era de 47,8 anos para os homens e 51,8 anos para as mulheres.

No seguimento da penicilina, a estreptomicina foi o próximo antibiótico a ser introduzido em Portugal. Apesar das esperanças depositadas neste antibiótico serem elevadas notámos uma certa contenção na informação veiculada pela imprensa médica especializada. Este facto foi provavelmente, em nosso entender, influenciado pelo aparecimento de reações adversas graves decorrentes da administração prolongada do antibiótico assim como do desenvolvimento de fenómenos de resistência bacteriana associados à utilização do fármaco. À semelhança da penicilina, também a distribuição da estreptomicina, esteve sobre o controlo da CVP e embora nada possa ser apontado à organização imposta pela instituição humanitária na distribuição do medicamento, o monopólio da venda do antibiótico atribuído pelo governo à CVP foi severamente contestado e criticado pela indústria farmacêutica e por profissionais de saúde da época. A estreptomicina deu início à era do tratamento antibiótico da tuberculose,

contribuiu para melhorar a qualidade de vida dos tuberculosos e a possibilidade de instituição de tratamentos em regime de ambulatório precipitando o declínio dos sanatórios.

A introdução de outros antibióticos em Portugal foi encarada, na nossa opinião, como uma sequência natural da receção do primeiro antibiótico. Não obstante a esta situação foram desenvolvidos importantes e originais trabalhos científicos por investigadores portugueses sobre a aplicabilidade clínica dos novos antibióticos de largo espectro, como a aureomicina e a cloromicetina. A incidência em Portugal de febre tifoide e febre escaro-nodular, doenças de indicação absoluta para a administração de cloromicetina e aureomicina, contribuíram para a realização de estudos clínicos detalhados e inovadores sobre estes antibióticos.

Apesar de muitos outros antibióticos terem sido descobertos depois da penicilina, esta mantém o seu lugar de destaque entre os fármacos anti-infecciosos. A penicilina desencadeou profundas alterações na medicina, permitiu a realização de novas e ousadas cirurgias minimizando o risco de infeções, aboliu quase por completo a febre puerperal, alterou a própria estrutura hospitalar, ao introduzir a medicina curativa no campo das doenças infecciosas e ao instituir o conceito de tratamento ambulatório. Na penicilina a infeção encontrou finalmente um inimigo à altura e os doentes foram confrontados, pela primeira vez, com uma possibilidade real de cura.

A indústria farmacêutica também foi significativamente modificada por esta descoberta, a tecnologia necessária para a produção de penicilina impeliu o desenvolvimento da estrutura industrial, pequenos laboratórios farmacêuticos transformaram-se em indústrias multinacionais, as necessidades do mercado compeliram a criação de departamentos de marketing para assegurar o retorno de investimentos, a investigação e desenvolvimento de novas moléculas foi repensada e redimensionada tornando-se numa das pedras basulares da indústria farmacêutica e o registo de patentes sobre essas descobertas tornou-se, além de uma obrigação para as empresas, numa necessidade para investigadores independentes de modo a protegerem o seu trabalho. Os sistemas de distribuição de medicamentos tiveram que ser repensados, novos locais, sistemas de armazenamento e de transporte de medicamentos tornaram-se essenciais para garantir que as condições de conservação dos fármacos fossem respeitadas e mantidas desde o local de produção até ao consumidor.

A sociedade foi igualmente influenciada pela descoberta da penicilina, além das modificações óbvias nas taxas de mortalidade e morbidade associadas às doenças infecciosas e na esperança média de vida das populações outras mais subtis também ocorreram, a

desinibição sexual, em nosso entender, uma das principais. Embora os riscos inerentes à transmissão de doenças venéreas se mantivessem, as mais importantes patologias sexualmente transmissíveis, como a sífilis e a gonorreia, tinham finalmente uma cura, estas doenças deixaram de constituir uma ameaça para a libertação, ou talvez mesmo a libertinagem, sexual de alguns. As repercussões da descoberta da penicilina também foram sentidas na economia dos países, as necessidades mundiais de penicilina desenvolveram, além das indústrias produtoras e de matérias-primas, a importação e exportação não só do medicamento como de tecnologia, o recurso a mão-de-obra qualificada aumentou a necessidade de formação de especialistas em diversas áreas tanto científicas como tecnológicas.

Face ao exposto somos da opinião que a penicilina é sem dúvida merecedora dos inúmeros estudos histórico-científicos que têm sido feitos sobre ela, no estrangeiro. Estamos crentes que muitos outros trabalhos serão necessários até serem conhecidos todos os pormenores do seu percurso.

Julgamos que este primeiro estudo aprofundado sobre a receção da penicilina em Portugal suscita algumas pistas de trabalho futuro: desde logo, qual o investimento que foi feito nos anos seguintes (a partir dos anos 60 do século XX) tanto a nível científico como industrial na investigação e produção da penicilina. Parece-nos também interessante realizar mais estudos de caso em instituições hospitalares para avaliar nesses locais a receção da penicilina. A receção da estreptomicina em Portugal, realizando-se a mesma metodologia de trabalho, é uma outra pista de estudo muito interessante, a investir. Embora sem o impacto que a penicilina teve, também nos parece oportuno avaliar a receção de outros antibióticos em Portugal, em função dos estudos preliminares que realizámos. A relação entre políticas de saúde e consumo de antibióticos parece-nos ser outra vertente a explorar tal como o aprofundamento do estudo sobre a indústria farmacêutica portuguesa e a produção de medicamentos com antibióticos para além da cronologia da investigação científica que realizámos.

Cronologia

1927:

- Primeiro Congresso Nacional de Farmácia (Lisboa).
- Decreto nº 13470, regula o exercício da profissão farmacêutica e estabelece uma fiscalização permanente para garantir a sua prática.

1928:

- Alexander Fleming descobriu a penicilina.
- Decretada a extinção da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.
- O General António Óscar Carmona assumiu a Presidência da República.
- António de Oliveira Salazar nomeado para a Ministro das Finanças.

1929:

- Alexander Fleming publicou o 1º artigo sobre a penicilina na revista *British Journal of Experimental Pathology*, intitulado “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*”.
- Decreto nº 17636 regulou o exercício farmacêutico.
- Em Itália o Partido Fascista de Benito Mussolini ascende ao poder.

1930:

- O micologista americano Charles Thom identificou o fungo produtor da penicilina como *Penicillium notatum*.
- Cecil George Paine utilizou, com sucesso, a penicilina para tratamento tópico de infeções oculares.
- António de Oliveira Salazar passa a assumir as pastas das finanças e das colónias.

1931:

- A equipa do School of Tropical Medicine and Hygiene publicou na revista *Journal of the Society of Chemical and Industrial Transactions* o artigo “The formation of P. chrysogenum Thom of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin (Fleming’s antibacterial substance) in a synthetic medium”, onde descreveu os trabalhos realizados sobre a penicilina.

1932:

- A equipa do School of Tropical Medicine and Hygiene publicou na revista *Biochemical Journal* o artigo “The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming”, sobre os trabalhos realizados com penicilina.
- Foi a descoberto o prontosil, primeiro medicamento antibacteriano.
- É extinta a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. São criadas nas Universidades de Lisboa e Coimbra as Escolas de Farmácia.
- António Oliveira Salazar assume a presidência do governo.
- Aprovação dos Estatutos da União Nacional.
- Franklin Delano Roosevelt foi eleito Presidente dos Estados Unidos da América.

1933:

- Decreto nº 23422 do exercício farmacêutico e da propriedade da farmácia.
- Promulgação em Portugal da nova Constituição da República.
- Na Alemanha, Adolfo Hitler foi nomeado chanceler.

1935:

- Foi descrita, por Gerhard Domagk, a atividade antibacteriana do prontossil.
- O prontossil foi introduzido na terapêutica.
- Reeleição do General Carmona como Presidente da República.

1936:

- Início da guerra civil em Espanha.
- Franklin Roosevelt foi reeleito Presidente da República.

1938:

- Invasão da Áustria pelo exército alemão.

1939:

- Howard Florey e Ernst Boris Chain iniciaram, na Universidade de Oxford, estudos sobre a penicilina.
- Em 1939 o Prémio Nobel da Medicina ou da Fisiologia foi atribuído a Gerhard Domagk como reconhecimento do seu contributo na descoberta das propriedades antibacterianas do prontossil.
- Aparecimento do DDT como inseticida.
- Final da guerra civil de Espanha.
- A 1 de Setembro teve início a II Guerra Mundial, com a invasão da Polónia pelo exército Alemão.

1940:

- A 25 de Maio foram realizados, com sucesso, os primeiros testes em animais com penicilina.
- Em Agosto, a equipa da Universidade de Oxford, publicou o artigo “Penicillin as a Chemotherapeutic Agent”, na revista *Lancet*.
- Foi descrita a unidade Oxford.
- Foi constituída a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (CRPQF), através do Decreto-lei nº 30 270.
- Identificação a nível sanguíneo do fator Rhesus.

1941:

- A 17 de Janeiro foi realizado o primeiro ensaio com penicilina em humanos, com o objetivo de testar a toxicidade do antibiótico.
- A 12 de Fevereiro teve início o primeiro ensaio em humanos para comprovar a eficácia terapêutica da penicilina.
- Em Inglaterra a indústria farmacêutica, debilitada pela guerra, não tinha capacidade para produzir penicilina. Howard Florey e Norman Heatley partiram para os EUA, com o intuito de conseguir o apoio dos americanos para a produção industrial do antibiótico.
- Nos EUA, Florey e Heatley foram encaminhados para o Northern Regional Research Laboratory em Peoria, Illinois.
- Na Grã-Bretanha cinco grandes indústrias farmacêuticas (May&Baker, Glaxo, Burroughs Wellcome, British Drug Houses e a Boots) uniram-se para formar a Therapeutic Research Corporation e partilharem entre si qualquer informação referente à penicilina.
- A 8 de Outubro, nos EUA, foi convocada uma reunião pela Committee of Medical Research em que participaram a National Research Council, o Department of Agriculture e representantes das empresas Merck&Co., Inc., Squibb Institute of Medical Research, Pfizer e Lederle. O objetivo da reunião era traçar um plano de cooperação para a produção em massa de penicilina.
- As sulfonas entram na terapêutica da lepra.
- A 7 de Dezembro a Marinha Imperial Japonesa atacou a base norte-americana de Pearl Harbor.

1942:

- Em Agosto Alexander Fleming realizou um ensaio terapêutico com penicilina purificada. O paciente recuperou e o caso levou à publicação, a 27 de Agosto, no jornal *The Times* de uma notícia sobre a penicilina.
- Foi formada, em Inglaterra, a General Committee of Penicillin para supervisionar a produção da penicilina.
- Reeleição do General Carmona como Presidente da República.

1943:

- Nos EUA a War Production Board assumiu a responsabilidade de aumentar a produção de penicilina. Foram selecionadas 21 empresas para produzir penicilina entre elas Merck&Co., Inc., Squibb Institute of Medical Research, Pfizer, Lederle e a Abbot Laboratories. A War Production Board controlava a distribuição de toda a penicilina produzida.
- O aperfeiçoamento dos métodos de produção de penicilina permitiu aumentar substancialmente a produção do antibiótico, possibilitando a distribuição do antibiótico nas forças armadas para o tratamento dos feridos de guerra.
- Descoberta da estreptomicina por Selman Abraham Waksman.

1944:

- Foram produzidas 1 663 biliões de unidades de penicilina nos EUA.
- Albert Schatz, Elizabeth Bugle e Selman A. Waksman publicaram na revista *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* o artigo “Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria” onde descreveram a ação da estreptomicina.
- A 24 de Maio chegaram a Portugal as primeiras doses de penicilina. O antibiótico foi cedido à Cruz Vermelha Portuguesa pela Cruz Vermelha Brasileira.
- Durante o verão foram conduzidas negociações entre a Cruz Vermelha Portuguesa e o governo norte-americano com vista à importação regular de penicilina.
- A 26 de Julho foi constituída, pela Cruz Vermelha Portuguesa, a Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal. Esta comissão tinha como objetivo analisar os pedidos de e controlar a distribuição da penicilina em Portugal.
- A 8 de Setembro, a Cruz Vermelha Portuguesa começou a importar penicilina através da Cruz Vermelha Americana.

1945:

- Foram produzidas 6.8 triliões de unidades de penicilina nos EUA. A 15 de Março a penicilina começou a ser distribuída nas farmácias, norte-americanas, ficando acessível à população civil.
- A 12 de Junho foi extinta a Junta Consultiva para a Distribuição de Penicilina em Portugal.
- Em Julho a penicilina começou a ser distribuída nas farmácias portuguesas, só podendo ser vendida mediante a apresentação de uma prescrição médica.
- Foi atribuído o Prémio Nobel de Medicina ou da Fisiologia a Alexander Fleming, Howard Walter Florey e Ernst Boris Chain pela descoberta e purificação da penicilina.
- Dorothy Crowfoot Hodgkin determinou, através da cristalografia, a estrutura química da penicilina.
- Descoberta da bacitracina. Balbina A. Johnson, Herbert Anker e Frank L. Meloney, publicaram na revista *Science* o artigo “Bacitracin: A new antibiotic produced by a member of the *B. subtilis* group”.
- Fundação em Lisboa do Movimento de Unidade Democrática — MUD.
- Fundação da polícia política PIDE.
- A Alemanha e a Itália renderam-se às tropas aliadas.
- A 2 de Setembro terminou a II Guerra Mundial com a rendição do Japão depois do lançamento de bombas atómicas em Hiroxima e Nagasaqui.
- Falecimento do Presidente dos Estados Unidos da América, Franklin Delano Roosevelt.
- Criação da Organização das Nações Unidas – ONU.

1946:

- A 1 de Junho, no Reino Unido, a penicilina começou a ser comercializada nas farmácias como medicamento de prescrição médica obrigatória.
- Aplicação do PAS no tratamento da tuberculose.

1947:

- Descoberta do cloranfenicol, uma equipa de investigadores do laboratório farmacêutico Parke-Davis and Company, liderada por John Ehrlich, publicou na revista *Science* o artigo “Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete”.
- A penicilina começou a ser importada para Portugal como matéria-prima.

1948:

- Descoberta da aureomicina. B. M. Duggar publicou na revista *Annals of the New York Academy of Sciences* o artigo “Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics”.
- Foram lançadas em Portugal as primeiras especialidades farmacêuticas com penicilina preparadas no país.
- Fundação da Organização Mundial de Saúde – OMS.
- Candidatura às eleições presidenciais do General Norton de Matos.

1949:

- O preço de 100 000 unidades de penicilina passou para menos de 10 cêntimos (em 1943 o seu preço era de \$20).
- Descoberta da neomicina. Selman A. Waksman e Hubert A. Lechevalier publicaram na revista *Science* o artigo “Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms”.
- Foi atribuído o Prémio Nobel da Medicina ou Fisiologia a Egas Moniz pela descoberta da leucotomia pré-frontal.
- O General Norton de Matos desistiu da candidatura às eleições presidenciais.
- Fundação em Lisboa do Movimento Nacional Democrático.

1950:

- Descoberta da terramicina. A. C. Finlay e colaboradores publicaram na revista *Science* o artigo “Terramycin, a new antibiotic”.

1951:

- Prémio Nobel de Medicina ou Fisiologia para Marx Theiler pela vacina contra a febre-amarela.
- Falecimento do Marechal António Óscar Carmona.
- Eleição do General Craveiro Lopes para a presidência da República.

1952:

- Descoberta da eritromicina. F. R. Heilman e colaboradores publicaram na revista *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* o artigo “Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (ilotycin)”.
- Introdução da clorpromazina da terapêutica psiquiátrica.

1953:

- Introdução da isoniazida no combate à tuberculose.
- Estrutura do ADN em hélice dupla por Watson e Crick.
- Descoberta da vacina da poliomielite por Salk.
- A ONU delibera a integração na União Indiana dos territórios portugueses na Índia.
- Criação das Províncias Ultramarinas.

1954:

- Comercialização do primeiro contraceptivo oral feminino descoberto por Pincus.
- Prémio Nobel de Medicina ou Fisiologia a John Franklin Enders, Thomas Huckle e Frederick Chapman Robins pela descoberta da cultura artificial do vírus da poliomielite para proporcionar a produção da vacina.

1955:

- Falecimento de Alexander Fleming.
- O primeiro-ministro britânico Winston Churchill demite-se.

1956:

- A Fundação Calouste Gulbenkian inicia a sua atividade.

1957:

- Decreto nº 41448 que regula a introdução no mercado de novas especialidades farmacêuticas e institui a comissão técnica dos novos medicamentos.
- O General Humberto Delgado aceita candidatar-se às eleições presidenciais.

1958:

- Eleição do Almirante Américo Tomás para Presidente da República.

1965:

- Lei da propriedade da farmácia.

1966:

- Surgiu, em Matosinhos, a primeira indústria produtora de penicilina no país a Sociedade Produtora de Leveduras Seleccionadas e Micofábril.

1968:

- Decreto-Lei nº 41547 que regulamente o exercício da profissão farmacêutica.
- Primeiro Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica (Lisboa).
- Exoneração por razões de saúde do Presidente António de Oliveira Salazar e nomeação de Marcelo Caetano como Presidente do Conselho de Ministros.

Fontes e bibliografia

Arquivos e bibliotecas consultados

Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa (Lisboa)

Arquivo da Universidade de Coimbra

Biblioteca Geral da Universidade de Coimbra

Biblioteca Municipal de Coimbra

Biblioteca Municipal da Figueira da Foz

Biblioteca Nacional de Portugal

Biblioteca do Pólo das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Centro de Documentação Bissaya Barreto (Coimbra)

Fontes e bibliografia

1. Fontes manuscritas, policopiadas e imagens

1.1. Arquivo da Universidade de Coimbra

a) Hospitais da Universidade de Coimbra

Papeletas de doentes internados nos Hospitais da Universidade de Coimbra –
Caixas

- 1944 – Caixas (254, 255, 256, 257) – 4º Piso – 3ª Seção – Fundo Universitário.
- 1945 – Caixas (258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269) – 4º Piso – 3ª Seção – Fundo Universitário.
- 1946 – Caixas (270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277) – 4º Piso – 3ª Seção – Fundo Universitário.

b) Processos de Professores

- Barreto Rosa, Fernando Baeta Bissaya — DIV-S1°D-E6-T1
- Carvalho, Luís Silva — DIV-S1°D-E6-T2
- Dinis, José Cipriano Rodrigues — DIV-S1°D-E6-T3
- Porto, João Maria — DIV-S1°D-E7-T5
- Santos, Maria Serpa dos — DIV-S1°D-E8-T2
- Zamith, Luís Augusto de Moraes — DIV-S1°D-E9-T3

1.2. Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa (Lisboa)

a) Cruz Vermelha Portuguesa - Livros de Correspondência Expedida

- 1944 – Volume I (1 – 500), Volume II (501 – 1000), Volume III (1001 – 1500), Volume IV (1501 – 2000), Volume V (2001 – 2500), Volume VI (2501 – 3000), Volume VII (3001 – 3500), Volume VIII (3501 – 4000), Volume IX (4001 – 4500), Volume X (4501 – 5000)
- 1945 – Volume I (1 – 500), Volume II (501 – 1000), Volume III (1001 – 1550), Volume IV (1551 – 2100), Volume V (2101 – 2600), Volume VI (2601 – 3800), Volume VII (3801 – 4300), Volume VIII (4301 – 4800), Volume IX (4801 – 5300), Volume X (5301 – 5755)
- 1946 – Volume I (1 – 500), Volume II (501 – 1000), Volume III (1001 – 1500), Volume IV (1501 – 2000), Volume V (2001 – 2500), Volume VI (2501 – 3000)

b) Livros de Correspondência Recebida pela Cruz Vermelha Portuguesa

- Livro de Correspondência Recebida pela Cruz Vermelha Portuguesa de 21 de Fevereiro a 5 de Maio – 1944
- Livro de Correspondência Recebida pela Cruz Vermelha Portuguesa de 5 de Maio a [não apresenta data]

- [Livro de Correspondência Recebida pela Cruz Vermelha Portuguesa] – 1944
- Livro de Correspondência Recebida pela Cruz Vermelha Portuguesa de 11 de Dezembro de 1944 a Junho de 1945

c) Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal

- CVP – Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal – 1944 – 1945 – I Vol. (Caixa com documentos avulso)
- CVP – Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal – 1944 – 1949 – II Vol. (Caixa com documentos avulso)
- Livro de Atas da Junta Consultiva da Cruz Vermelha Portuguesa para a Distribuição de Penicilina em Portugal
 - Ata da Sessão de 26 de Julho de 1944
 - Ata da Sessão de 2 de Agosto de 1944
 - Ata da Sessão de 26 de Setembro de 1944
 - Ata da Sessão de 12 de Janeiro de 1945

d) Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa

- Livro de Atas da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa
 - Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 8 de Maio de 1944
 - Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 12 de Junho de 1944

- Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 24 de Julho de 1944
- Ata da Sessão Ordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 18 de Outubro de 1944
- Ata da Sessão Extraordinária da Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa em 29 de Novembro de 1944

e) Livro de Condecorações da Cruz Vermelha Portuguesa

1.3. Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

- a) Receitas médicas doadas pela Farmácia Cruz Viegas de Coimbra, código de referência: PT/OF/CDF/E-B/007
- b) Circular nº 66 do Grémio Nacional das Farmácias enviada à Farmácia Cruz Viegas em 13 de Julho de 1944 [quando o documento foi consultado ainda não lhe tinha sido atribuído um código de referência]

2. Fontes Impressas

2.1. Portuguesas

a) Revistas Científicas

A Medicina Contemporânea

Actualidades Ciba

Actualidades Biológicas

Actualidades Clínico Terapêuticas

Acção Médica
Amatus Lusitanus
Anais Azevedos
Anais da Faculdade de Farmácia do Porto
Anais do Instituto de Medicina Tropical
Arquivos de Clínica Médica
Arquivos do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana
Arquivos do Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental
Arquivos Portugueses de Oftalmologia
Boletim Clínico dos Hospitais Civis de Lisboa
Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra
Boletim da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia
Boletim do Instituto Português de Oncologia
Boletim dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Boletim dos Serviços de Saúde Pública
Boletim Oficial da Cruz Vermelha Portuguesa
Cadernos Científicos
Clínica Contemporânea
Clínica, Higiene e Hidrologia
Coimbra Médica
Eco Farmacêutico
Farmácia Portuguesa
Gazeta Médica Portuguesa
Hospitais Portugueses
Imprensa Médica
Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa
Jornal do Médico
Jornal dos Farmacêuticos
Jornal dos Farmacêuticos do Ultramar
Lisboa Médica
Medicina Interna
Anais da Escola Nacional de Saúde Pública e de Medicina Tropical
Anais da Escola Superior de Medicina Veterinária
Anais dos Serviços de Veterinária e Indústria Animal

Boletim da Sociedade de Estudos da Colónia de Moçambique
Boletim Geral de Medicina
Revista das Ciências Médicas
Revista Farmacêutica do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa
Revista da Sociedade Portuguesa de Estomatologia
Revista Médica de Angola
Notícias Farmacêuticas
O Clínico
O Médico
Portugal Médico
Revista da Sociedade Portuguesa de Estomatologia
Revista Portuguesa de Farmácia
Revista Portuguesa de Medicina
Revista Portuguesa de Medicina Militar
Revista Portuguesa de Obstetrícia, Ginecologia e Cirurgia
Terapêutica
África Médica

b) Periódicos

Diário da Manhã
Diário de Lisboa
Diário de Notícias
Diário Popular
Gazeta de Coimbra
Gazeta dos Caminhos de ferros
Jornal do Comércio
Novidades
O Comércio do Porto
O Primeiro de Janeiro
O Século
República
Seleccções do Reader's Digest

c) Documentos Oficiais e Legislação

Constituição Política da República Portuguesa de 21 de Agosto de 1911, Editora F. França Amado, Coimbra, 1911.

Decreto de 9 de Fevereiro do Ministério do Interior, Diário do Governo, nº 33 de 10 de Fevereiro de 1911.

Decreto de 10 de Março do Ministério do Interior, Direcção Geral de Administração Política e Civil, Diário do Governo, nº 57 de 11 de Março de 1911.

Decreto de 25 de Maio do Ministério do Interior, Diário do Governo, nº 122 de 25 de Maio de 1911.

Decreto de 17 de Julho do Ministério do Interior, Direcção Geral de Administração Política e Civil, Diário do Governo, nº 165 de 18 de Julho de 1911.

Decreto nº 21 853 de 8 de Novembro do Ministério da Instrução Pública, Direcção Geral do Ensino Superior e das Belas Artes, Diário do Governo, 1ª Série, nº 262 de 8 de Novembro de 1932.

Decreto-lei nº 24 876 de 9 de Janeiro da Direcção Geral de Saúde, Diário do Governo, 1ª Série, nº 7 de 9 de Janeiro de 1935.

Decreto-lei nº 30 270 de 12 de Janeiro do Ministério do Comércio e Indústria, Diário do Governo, 1ª Série, nº 10 de 12 de Janeiro de 1940.

Decreto-lei nº 34 112 de 15 de Novembro da Direcção Geral das Alfandegas, Diário do Governo, 1ª Série, nº 252 de 15 de Novembro de 1944.

Decreto-lei nº 35 108 de 7 de Novembro do Ministério do Interior, Sub-secretariado de Estado da Assistência Social, Diário do Governo, 1ª Série, nº 247 de 7 de Novembro de 1945.

Decreto-lei nº 36 607 de 24 de Novembro do Ministério das Finanças, Diário do Governo, 1ª Série, nº 273 de 24 de Novembro de 1947.

Decreto-lei nº 40 462 de 27 de Dezembro do Ministério do Interior, Direcção Geral de Saúde, Diário do Governo, 1ª Série, nº 283 de 27 de Dezembro de 1955.

Decreto nº 41 448 de 18 de Dezembro dos Ministérios do Interior e da Economia, Diário do Governo, 1ª Série, nº 287 de 18 de Dezembro de 1957.

Decreto-lei nº 41 825 de 13 de Agosto da Presidência do Conselho, Diário do Governo, 1ª Série, nº 177 de 13 de Agosto de 1958.

Decreto nº 41 828 de 14 de Agosto da Presidência da República, Diário do Governo, 1ª Série, nº 178 de 14 de Agosto de 1958.

Decreto-lei nº 42 210 de 13 de Abril do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 83 de 13 de Abril de 1959.

Decreto-lei nº 42 824 de 28 de Janeiro do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 22 de 28 de Janeiro de 1960.

Decreto-lei nº 44 198 de 20 de Fevereiro do Ministério da Saúde e Assistência, Direcção Geral de Saúde, Diário do Governo, 1ª Série, nº 38 de 20 de Fevereiro de 1962.

Decreto-lei nº 46 621 de 27 de Outubro do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 244 de 27 de Outubro de 1965.

Decreto-lei nº 46 628 de 5 de Novembro do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 251 de 5 de Novembro de 1965.

Decreto-lei nº 48696 de 22 de Novembro do Ministério da Educação Nacional - Direcção-Geral do Ensino Superior e das Belas-Artes, Diário do Governo, 1ª Série, nº 275 de 22 de Novembro de 1968.

Portaria nº 13 412 de 6 de Janeiro do Ministério do Interior, Direcção-Geral de Saúde, Repartição dos Serviços Administrativos, Diário do Governo, 1ª Série, nº 5 de 6 de Janeiro de 1951.

Portaria nº 15 184 de 30 de Dezembro do Ministério do Interior, Direcção-Geral de Saúde, Repartição dos Serviços Administrativos, Diário do Governo, 1ª Série, nº 291 de 30 de Dezembro de 1954.

Portaria nº 17 512 de 29 de Dezembro do Ministério da Saúde e Assistência, Diário do Governo, 1ª Série, nº 298 de 29 de Dezembro de 1959.

Portaria nº 180 de 8 de Abril dos Ministérios das Finanças e das Comunicações, Diário do Governo, 1ª Série, nº 82 de 8 de Abril de 1970.

2.2 Estrangeiras

a) Revistas Científicas

American Journal of Public Health

Annals of Surgery

Annals of the New York Academy of Sciences

Annals of the Royal College of Surgeons

Archives of Disease in Childhood

Bacteriology Reviews

Biochemical Journal

British Journal of Pathology

British Journal of Pharmacology

British Journal of Pharmacology and Chemotherapy

British Medical Journal

British Journal of Ophthalmology

Bulletin of the World Health Organization

Bumed News Letter

California Medicine

Canadian Medical Association Journal

Chemical and Engineering

Chest

Endeavour

Immunology

Journal of Bacteriology

Journal of Biological Chemistry

Journal of Clinical Investigation

Journal of Clinical Pathology

Journal of General Microbiology

Journal of the National Medical Association

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz

Nature

Postgraduate Medical Journal

Proceedings of the Natural Academy of Sciences

Proceedings of the Royal Society of Medicine

Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic

Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine

Public Health Reports

Revue D'Higiène et de Médecine Préventive

Schweizerische Medizinische Wochenschrift

Science

The British Journal of Venereal Diseases

The Bulletin of the New York Academy of Medicine

The Journal of Biological Chemistry

The Journal of Hygiene

The Journal of the American Medical Association

The Lancet

The Ohio Journal of Science

The Ulster Medical Journal

Yale Journal of Biology and Medicine

2.3. Fontes: livros, artigos e outras publicações

Abraham, E. P., G. G. F. Newton e C. W. Hale. "Purification and some properties of cephalosporin N, a new penicillin." *Biochemical Journal* 58.1 (1954): 94–102.

Abraham, E.P. et al. "Further observations on penicillin." *The Lancet* 238.6155 (1941): 177–189.

———. "Further observations on penicillin." *The Lancet* 238.6155 (1941): 177–189.

Abraham, E.P. e E. Chain. "Purification and some physical and chemical properties of penicillin." *The British Journal of Experimental Pathology* XXIII.3 (1942): 103–115.

Abraham, Edward Penley. "Some properties of egg-white lysozyme." *Biochemical Journal* (1939): 622–630.

-
- Alemquer, Mário de. “O tratamento da tuberculose pulmonar nos últimos cinco anos visto através da experiência do Serviço de Tisiologia dos Hospitais Cívicos de Lisboa.” *Jornal do Médico* 27.642 (1955): 63–76.
- Alvarez-Sierra, J. *Lo que cura la penicilina. Presente y porvenir de una droga mágica*. vols. Madrid: Afrodísio Aguado, S. A., 1944.
- Alves, Luciano Ravara. “Streptomycina em rim restante tuberculoso secundariamente infectado.” *A Medicina Contemporânea* 64.10 (1946): 407–414.
- Baptista, A. Malafaya. “Antibióticos na tuberculose.” *Portugal Médico* 31.9 (1947): 318–340.
- Barata, Pimentel. “Penicilina - Revista geral.” *Jornal do Médico* VI.133 (1945): 355–360.
- . “Penicilina - Revista geral.” *Jornal do Médico* VI.131 (1945): 277–288.
- . “Penicilina - Revista geral.” *Jornal do Médico* VI.132 (1945): 313–321.
- Barron, J T et al. “An investigation of the therapeutic properties of penicillin - A report to the Medical Research Council.” *British Medical Journal* 1.4345 (1944): 513–514.
- Barros, Albertino da Costa. “Quimioterapia e antibioterapia das infecções puerperais.” *Revista Portuguesa de Obstetrícia, Ginecologia e Cirurgia* 2.4 (1949): 199–250.
- Barton, Robert M. “Modernos tratamentos da sífilis.” *Jornal do Médico* IV.91 (1944): 632.
- Basto, Ludgero Pinto. “Cloromicetina e aureomicina mais dois poderosos antibióticos utilizáveis na clínica.” *Portugal Médico* 34.6 (1950): 353–371.
- Bastos, João Manuel e Eduardo Botelho de Gusmão. “Penicilina e gonorreia.” *Imprensa Médica* XI.15 (1945): 235–237.
- Bessa, Santos. “A medicina em S. Bento - Discurso do Dr. Santos Bessa na Assembleia Nacional - A mortalidade infantil - A luta anti-tuberculosa - Os problemas sanitários de Coimbra.” *O Médico* 5.126 (1954): 57–64.
- Bloomfield, Arthur L., William M M Kirby e Charles D. Armstrong. “A study of ‘penicillin failures.’” *The Journal of the American Medical Association* 126.11 (1944): 685–691.

Bloomfield, Arthur L., Lowell A Rantz e William M M Kirby. “The clinical use of penicillin.” *The Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 627–633.

Botte, José Maria Sacadura. *Curso Técnico para promoção a major do S. S.*, 1947.

Braga, António. “A Penicilina no furúnculo antracóide do lábio superior.” *Jornal do Médico* V.99 (1944): 90–91.

Brandao, F. N. “Epidemiology of Venereal Disease in Portugal during the Second World War.” *British Journal Of Venereal Diseases* 36.2 (1960): 136–138.

Brandão, Francisco Norton, Aureliano da Fonseca e António José de Lemos Salta. “Normas gerais para o diagnóstico e para o tratamento das doenças venéreas.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.4 (1959): 537–542.

Brandão, Francisco Norton, Maria Silvina Gonçalves Serra e Maria de Jesus Ribeiro Lamego. “Relatório da atividade do Posto das Francesinha (ano 1958) - Serviço de vigilância e tratamento antivenéreo das meretrizes da Cidade de Lisboa.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.4 (1959): 543–554.

Buggs, C W. “Antibiotic Agents and Some General Principles of Antibiotic Therapy.” *Journal of the National Medical Association* 39.2 (1947): 45–57.

Bulleid, Arthur. “The microbe hunters.” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 47 (1953): 37–40.

Burton, H. S. e E.P. Abraham. “Isolation of Antibiotics from a Species of Cephalosporium. Cephalosporins P1, P2, P3, P4 and P5.” *Biochemical Journal* 50.2 (1951): 168–174.

Caeiro, Fernando de Melo. “O rastreio da tuberculose - A propósito de um surto epidémico de infeção tuberculosa numa coletividade infantil.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 3.2 (1956): 239–273.

———. “Relatório da Comissão para o estudo das normas de vacinação.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.3 (1959): 489–501.

Cairns, Hugh. “Gunshot wounds of the head in the acute stage.” *British Medical Journal* 1.4331 (1944): 33–37.

-
- . “Surgical aspects of meningitis.” *British Medical Journal* 1.4613 (1949): 969–976.
- Cairns, Hugh e Howard Florey. *A preliminary report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin in War Wounds*. London, 1943.
- Cardoso, Humberto T et al. “Produção de penicilina terapêutica.” *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 43.1 (1945): 161–170.
- Carneiro, A. Lima. “Um caso de febre tifoide tratada pela cloromicetina.” *Jornal do Médico* 14.349 (1949): 352.
- Carvalho, Henrique Martins de. “Porugal na XII Assembleia Mundial da O.M.S. em Genebra.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.2 (1959): 163–166.
- Carvalho, L. Silva. “Farmácia industrial - A África como mercado farmacêutico.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 17.1 (1967): 58.
- . “Noções de farmacotecnia das preparações penicilínicas.” *Jornal dos Farmacêuticos* VI.55 (1947): 5–21.
- . *Penicilina - Propriedades, Ensaio e Preparações Galénicas*. Coimbra: Coimbra Editora, Limitada, 1949.
- Carvalho, L. Silva e Maria Vitória A. Gomes. “Actividade in vitro sobre o M. tuberculosis e toxicidade aguda do sesquissulfato de estreptomicilidenisonicotinilidrazina e do tri-p-aminossalilato da isonicotinilidrazona de estreptomicina.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 3.3 (1953): 109–120.
- Carvalho, L. Silva e Maria Leonor M. P. Conceição Rocha. “Comparação das concentrações estreptomicínicas no soro sanguíneo, no animal e no homem, após administração dos sulfatos e dos pantotenatos de estreptomicina e de diidroestreptomicina.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 6.2 (1956): 53–59.
- Carvalho, L. Silva e Maria de Lurdes P. Alves Santos. “Estudo do estabelecimento de uma técnica de dosagem microbiológica de uma associação poliantibiótica - estreptomicina, bacitracina, neomicina e polimixina.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.3 (1954): 131–167.

Carvalho, L. Silva e Maria Luísa Pais de Silva. “Estreptomycinemia por absorção rectal, no homem, usando supositórios preparados com polietilenoglicóis.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.4 (1954): 225–236.

———. “Estudo da absorção rectal no coelho da estreptomycina veiculada por um intermédio hidrossolúvel -polietilenoglicóis- e por óleo de cacau.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.3 (1954): 121–130.

Carvalho, Luís da Silva. “A cloromicetina.” *Notícias Farmacêuticas* 15.7-8 (1949): 312–339.

Carvalho, Raul de. “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943.” *Jornal dos Farmacêuticos* III.25-30 (1944): 9–52.

———. “Penicilina: Seu estudo entre 1929 e 1943.” *Jornal dos Farmacêuticos* III.31-32 (1944): 95–129.

———. “Penicilina: seu estudo entre 1929 e 1943 - 1.” *Jornal dos Farmacêuticos* III.25 a 30 (1944): 9–52.

———. “Penicilina: seu estudo entre 1929 e 1943 - 3.” *Jornal dos Farmacêuticos* III.31 a 32 (1944): 95–129.

Castro, Aníbal de. “Estado actual do problema anti-infeccioso - quimioterapia e antibióticos.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XVIII.1 (1952): 3–29.

Castro, Fonseca e. “Acerca de uma colectânea de casos de meningite tuberculosa tratados pela estreptomycina.” *Portugal Médico* 33.4 (1949): 187–201.

Chain, E et al. “Penicillin as a chemotherapeutic agent.” *The Lancet* 236.6104 (1940): 226–228.

Chain, E. “Other antibacterial substances from bacteria and moulds.” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 8–9.

———. “Outras substâncias antibacterianas derivadas de bactérias e bolores.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 102–103.

Chain, E. e H.W. Florey. “A penicilina sob o ponto de vista químico.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 103–106.

-
- . “The discovery of the chemotherapeutic properties of penicillin.” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 5–7.
- Chaves, A. Ramos. “A penicilina no tratamento da sífilis.” *Gazeta Médica Portuguesa* 1.3 (1948): 699–706.
- Clayton, J. C. et al. “Preparation of Penicillin. Improved Method of Isolation.” *Biochemical Journal* 38 (1944): 453–458.
- Clímaco, Rui. “Revisão clínica das psicoses infecciosas e pós infecciosas.” *A Medicina Contemporânea* 64.6 (1946): 215–253.
- Clutterbuck, Percival Walter, Reginald Lovell e Harold Raistrick. “Studies in the biochemistry of micro-organisms. The formation from glucose by members of the *Penicillium chrysogenum* series of a pigment, an alkali-soluble protein and penicillin-the antibacterial substance of Fleming.” *Biochemical Journal* 26 (1932): 1907–1918.
- Coelho, Eduardo e Manuel Nazaré. “A estreptomicina no tratamento da meningite pelo *Haemophylus influenzae* - Apresentação de um caso clínico.” *Jornal do Médico* 10.233 (1947): 29–35.
- Coghill, Robert D. “Penicillin-science’s Cinderella.” *Chemical & Engineering News* 22.8 (1944): 588–593.
- Collins, Harvey Shields, Thomas Fite Paine, and Maxwell Finland. “Clinical studies with aureomycin.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 51 (1948): 231–240.
- Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I*. Lisboa: Gráfica Boa Nova Ld^a, 1956.
- . *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume I e II*. Lisboa: Gráfica Boa Nova Ld^a, 1956.
- . *Medicamentos especializados e produtos químicos medicinais - Volume II*. Lisboa: Gráfica Boa Nova Ld^a, 1956.
- Correia, Fernando da Silva. “Nota de abertura.” *Boletim do Instituto Superior de Higiene Doutor Ricardo Jorge* 1.1 (1946): 3–12.

- Crawford, Kathleen et al. "Antibiotic production by a species of *Cephalosporium*." *Journal of General Microbiology* 6.1-2 (1952): 47–59.
- Crowfoot, D. et al. "X-ray Crystallographic investigation of the structure of penicillin." In *Chemistry of Penicillin*, edited by H. T. Clarke, J. R. Johnson, and R. Robinson, 310–367. Princeton University Press, 1949.
- Cruickshank, Robert. "Infection in infancy." *Archives of Disease in Childhood* 20.104 (1945): 145–150.
- . "Prevention and control of infection." *British Medical Journal* 1.4644 (1950): 25–30.
- Cruickshank, Robert e A. Dolphin. "Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis." *British Medical Journal* 1.4408 (1945): 897–901.
- Cunha, A M Da et al. "Ensaio terapêuticos com penicilina. I - Bouba." *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 40.2 (1944): 195–200.
- Cutileiro, José et al. "Primeiras impressões acerca do tratamento das rickettsioses pela aureomicina." *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 113.3-5 (1949): 89–99.
- Cutileiro, José e Arnaldo Sampaio. "Administração de aureomicina no período pré-exantemático das rickettsioses - Comentário à margem duma observação pessoal." *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 113.7-9 (1949): 263–272.
- D'Abreu, Alexandre Cancela e Augusto Lamas. "Penicilina por via carotídea." *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 110.9 (1946): 410–422.
- D'Andrade, Lopres e Ribeiro Breda. "Os nossos resultados com o emprego de aureomicina nalguns casos de tracoma." *Arquivos Portugueses de Oftalmologia* 1 (1949): 89–99.
- Dawson, Martin Henry et al. "Penicillin as a chemotherapeutic agent." *Journal of Clinical Investigation* 20.4 (1941): 433–465.
- Dawson, Martin Henry e Gladys L Hobby. "The clinical use of penicillin - Observations in one hundred cases." *The Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 611–622.

- Dawson, Martin Henry e Thomas H. Hunter. "The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin." *The Journal of the American Medical Association* 127.3 (1945): 129–137.
- Delafield, M E, Edith Straker e W W C Topley. "Antiseptic snuffs." *British Medical Journal* 1.4178 (1941): 145–150.
- Diaz, J. Martinez. "Estreptomicina - aureomicina - cloromicetina." *Jornal do Médico* 15.386 (1950): 891–896.
- Dible, J Henry. "Chance, design and discovery." *Postgraduate Medical Journal* February (1953): 59–64.
- Dinis, José Cipriano Rodrigues. "Actividade escolar - Relatório do director da escola de farmácia da Universidade de Coimbra referente ao ano lectivo de 1944-1945." *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra* 5 (1945): 308–402.
- . "Vida escolar - Relatório do director da escola de farmácia referente ao ano escolar de 1943-1944." *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra* 5 (1945): 239–407.
- Dolkart, R E, F L Dey e G X Schwemlein. "Penicillin assay techniques: a comparative study." *Journal of Bacteriology* 53 (1947): 17–24.
- Duggar, B. M. "Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics." *Annals of the New York Academy of Sciences* 51.2 (1948): 177–181.
- Dumoff-Stanley, Edith, Harry F Dowling e Lewis K Sweet. "The absorption into and distribution of penicillin in the cerebrospinal fluid." *Journal of Clinical Investigation* (1945): 87–93.
- Dunayer, Charlotte, Lillian Buxbaum e Hilda Knobloch. "Crude penicillin: its preparation and clinical use externally." *Annals of Surgery* 119 (1944): 791–795.
- Editorial Board of the Monograph on Chemistry of Penicillin. "The Chemical Study of Penicillin: A brief history." *Science* 105.2737 (1947): 563–659.
- Editorials. "A decade of penicillin." *American Journal of Public Health* 42 (1952): 306–307.

- . “Government control of penicillin relaxed.” *Canadian Medical Association Journal* 52.March (1945): 287–289.
- Ehrlich, John et al. “Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete.” *Science* 106.2757 (1947): 417.
- . “*Streptomyces venezuelae*, N. Sp., the source of chloromycetin.” *Journal of Bacteriology* 56.4 (1948): 467–477.
- Esteves, Juvenal. “O tratamento da sífilis pela penicilina.” *Clínica Contemporânea* 1.1 (1946): 36–45.
- . “O tratamento da sífilis pela penicilina Portugal médico.” *Portugal Médico* 30.5 (1946): 212–225.
- Esteves, Juvenal, Aureliano da Fonseca e F. Neves de Almeida. “A dermite pela estreptomicina.” *Jornal do Médico* 14.356 (1949): 547–548.
- Expert Committee on Tuberculosis. *Report of the Expert Committee on Tuberculosis*. Paris, 30 July-2 August, 1947.
- Faculdade de Farmácia do Porto. *Apontamentos para o estudo comparativo das farmacopeias*. Porto: Edição da secção de textos da A.E.F.F., 1956/57.
- Feldman, W. H. e H. C. Hinshaw. “Effects of Streptomycin on Experimental Tuberculosis in Guinea Pigs: A Preliminary Report.” *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 19.December (1944): 593–599.
- Fernandes, Viana. “Um caso de febre tifoide tratado pela cloromicetina.” *Clínica Contemporânea* III.27 (1949): 1527–1529.
- Fernando Pereira Coutinho - Presidente Nacional da Cruz vermelha Portuguesa. “O preço da estreptomicina e as suas variações.” *Diario de Lisboa*. Lisboa, 11 Abril. 1949: 9.
- Ferreira, Cavaleiro de, e Matos Sousa. “O que vale a penicilinoterapia em oftalmologia?” *Boletim da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia* V (1946): 230–239.

-
- Ferreira, Luís Simões. “A luta contra a tuberculose em Portugal - Necessidade de ser actualizada.” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 115.10 (1951): 287–295.
- Figueiredo, Leopoldo de. “Dois casos de febre tifoide tratada pela cloromycetina.” *Clínica Contemporânea* III.27 (1949): 1525–1526.
- Figueiredo, Leopoldo e Arsénio Nunes. “Tratamento com penicilina num caso de endocardite lenta.” *Clínica Contemporânea* 1.2 (1946): 89–96.
- Finland, Maxwell, Harvey Shields Collins e Thomas Fite Paine. “Aureomycin, a new antibiotic. Results of Laboratory Studies and of Clinical Use in 100 Cases of Bacterial Infections.” *The Journal of the American Medical Association* 138.13 (1948): 946–949.
- Finlay, A. C. et al. “Terramycin, a new antibiotic.” *Science* 111.2874 (1950): 85.
- Fleming, Alexander. “A descoberta da penicilina.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 98–99.
- . “A penicilina em bacteriologia.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 100–102.
- . “Antiseptics in wartime surgery.” *British Medical Journal* 2.4168 (1940): 715–716.
- . “Discussion on the effect on antiseptics on wounds.” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* XXXIII.June (1940): 487–502.
- . “Lysozyme.” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* (1932): 1–14.
- . “On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B.influenzae*.” *The British Journal of Experimental Pathology* 10 (1929): 226–236.
- . “Penicillin and potassium tellurite in selective media.” *British Medical Journal* 1.3761 (1933): E20.
- . “Penicillin for selective culture and for demonstrating bacterial inhibitions.” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 7–8.
- . “The discovery of penicillin.” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 4–5.

Fleming, Alexander e VD Allison. "Observations on a bacteriolytic substance ('lysozyme') found in secretions and tissues." *The British Journal of Experimental Pathology* 3.5 (1922): 252–260.

Fleming, Sir Alexander. "History and development of penicillin." In *Penicillin: its practical application*, editado por Sir Alexander Fleming, 1–23. London: Butterworth & Co., Ltd, 1946.

———. "Penicillin. The Robert Campbell Oration." *The Ulster Medical Journal* 13.2 (1944): 95–108.

Florey, Howard. *Antibiotics*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1951.

———. *Antibiotics: a survey of penicillin, streptomycin, and other antimicrobial substances from fungi, actinomycetes, bacteria, and plants*. Oxford University Press, 1949.

Florey, M. E. "Utilização terapêutica da penicilina." *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 106–112.

Florey, Sir Howard W. "Passos que levaram à aplicação terapêutica dos antagonismos microbianos." *Gazeta Médica Portuguesa* II.3 (1949): 647–664.

Fonseca, Aureliano da. "A dermatite pela estreptomicina nos sanatórios do Norte de Portugal." *Jornal do Médico* 15.377 (1950): 565–573.

———. "Normas gerais para o tratamento da sífilis." *Jornal do Médico* 11.264 (1948): 145–154.

———. "O tratamento da úlcera mole Ducrey pela estreptomicina em aplicação local." *Jornal do Médico* 16.396 (1950): 299.

Fonseca, Aureliano da, e Mário Basto. "O tratamento da blenorreia aguda pela estreptomicina." *Jornal do Médico* 14.359 (1949): 650–651.

Fonseca, Ivaldo. "Estreptomicina." *Boletim Clínico Hospitais Civis de Lisboa* 12.1-2 (1948): 67–96.

- França, Celso, e João Maia de Loureiro. “Demonstração do efeito terapêutico da estreptomicina na tuberculose experimental do cobaio por método letal.” *Boletim Clínico Hospitais Civis de Lisboa* 12.3 (1948): 175–183.
- Freire, L. de Castro. “A criança e as doenças infecciosas.” *Jornal do Médico* 21.538 (1953): 1157–1167.
- Furtado, Diogo, Miranda Rodrigues e Domingos Machado. “Contribuição para o estudo do tratamento do tabes com penicilina 1.” *Jornal do Médico* VI.135 (1945): 411–420.
- . “Contribuição para o estudo do tratamento do tabes com penicilina 2.” *Jornal do Médico* VI.136 (1945): 446–451.
- Fusillo, Matthew H. et al. “Phage typing of antibiotic-resistant staphylococci.” *American Journal of Public Health* 44.Março (1954): 317–322.
- Gaddum, J. H. “Princípios de administração em quimioterapia.” *Gazeta Médica Portuguesa* III.2 (1950): 367–374.
- Garrett, José. “A Penicilina.” *Portugal Médico* 28.2 (1944): 91–98.
- . “Utilização clínica da penicilina.” *Portugal Médico* 29.7 (1945): 304–311.
- Garrod, Lawrence P. “Considerações gerais sobre a penicilina.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 95–98.
- . “Princípios e prática da quimioterapia local.” *Gazeta Médica Portuguesa* III.2 (1950): 359–366.
- . “The treatment of war wounds with penicillin.” *British Medical Journal* 2.4327 (1943): 755–756.
- Garrod, LP. “Penicillin: Its Properties and Powers as a Therapeutic Agent.” *British Medical Bulletin* 2.1 (1944): 2–4.
- Goodman, Louis S., e Alfred Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*. 2nd Edition. New York: The MacMillan Company, 1955.

- Gordon, J. "Some aspects of the natural resistance of the body to bacterial diseases." *British Medical Journal* 1.3763 (1933): 263–266.
- Grunberg, E et al. "On the lasting protective effect of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis infection of mice." *Diseases of the Chest* XXI.4 (1952): 369–377.
- Gudin, Mauricio, e Aloysio Neiva Filho. "Tratamento da osteomielite por assepsia integral e penicilina intra-arterial. Sutura primitiva e secundária da ferida." *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 41.1 (1944): 163–166.
- Guimarães, Feliciano de. *Apontamentos de farmacologia*. Editado por António Joaquim Paulino, José Maria Freitas Martins e Virgílio Simões Moreira. Coimbra, 1946/47.
- Heatley, N. G. "A Method for the Assay of Penicillin." *Biochemical Journal* 38 (1944): 61–65.
- Heilman, F. R. et al. "Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (ilotycin)." *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 27.15 (1952): 285–304.
- Herrell, Wallace E. "The clinical use of penicillin - An antibacterial agent of biologic origin." *The Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 622–627.
- . "The clinical use of penicillin: an antibacterial agent of biologic origin." *Journal of the American Medical Association* 124.10 (1944): 622–627.
- Herrell, Wallace E., Edward N. Cook e Luther Thompson. "Use of penicillin in sulfonamide resistant gonorrheal infections." *The Journal of the American Medical Association* 122.5 (1943): 289–292.
- Hinshaw, H. C., e W. H. Feldman. "Streptomycin in Treatment of Clinical Tuberculosis: A Preliminary Report." *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 20 (1945): 313–318.
- Hodgkinson, Robert. "O primeiro antibiótico sintético." *Anais Azevedos* III.5 (1951): 270–280.
- Instituto Nacional de Estatística. *Taxas de remuneração de trabalho oficialmente estabelecidas : 1934-1944*. Lisboa: Sociedade Tipográfica, Lda, 1945.

- Instituto Oswaldo Cruz. “A Escola de Manguinhos. Contribuição para o estudo do desenvolvimento da medicina experimental no Brasil.” In *Oswaldo Cruz: monumenta histórica*, 74. Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais, 1974.
- . “Divisão de Microbiologia e Imunologia.” In *Relatório dos trabalhos realizados durante o ano de 1944, apresentado ao Diretor Geral do Departamento Nacional de Saúde, Dr. Roberval Cordeiro de Farias pelo Dr. Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão Diretor*, 14–15. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1945.
- Jacquet, João Baptista, ed. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 19ª edição. Lisboa: Cromotipo-artes gráficas, 1975.
- Junior, Conceição e Silva. “Notas sobre o tratamento da blenorreia.” *Portugal Médico* 30.4 (1946): 139–147.
- Keefer, Chester S. “Formas farmacológicas, doses e indicações da penicilina.” *Jornal do Médico* VII.161 (1946): 394–397.
- . “Penicillin in the treatment o infections - A report of 500 cases.” *The Journal of the American Medical Association* 122.18 (1943): 1217–1224.
- . “Streptomycin in the treatment of infections - A Report of One Thousand Cases.” *The Journal of the American Medical Association* 132.2 (1946): 70–77.
- Kirby. “As tendências atuais da terapêutica pelos antibióticos.” *Jornal do Médico* 16.412 (1950): 917–920.
- Kirby, William M M. “Recent trends in antibiotic therapy.” *The Journal of the American Medical Association* 144.3 (1950): 233–236.
- Klumpp, Theodore G. “Penicillin and Streptomync.” *American Journal of Public Health* 36 (1946): 711–717.
- Laboratório Sanitas. “Publicidade penicilina Janeiro 1945.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XI.1 (1945): III.
- Lamas, Augusto. “Penicilina intra-arterial.” *Amatus Lusitanus* VI.3 (1945).
- . “Penicilina intra-arterial.” *Portugal Médico* 29.8-9 (1945): 345–346.

- . “Penicilina intra-arterial.” *Amatus Lusitanus* IV.3 (1945): 165–171.
- Larroudé, Carlos. “Clínica oto-rino-laringológica do Hospital dos Capuchos - Tratamento da tuberculose laríngea pelos aerosols de estreptomicina.” *Imprensa Médica* 13.2 (1948): 34.
- . “Tratamento da tuberculose laríngea pelos aerosols de estreptomicina.” *Cadernos Científicos* 2.1 (1948): 37–45.
- Leal, A. Marques. “Farmácia industrial - Editorial 1963 nº2.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 13.2 (1963): 226–229.
- Leitão, J. Andresen. “Editorial - A multiplicação das especialidades farmacêuticas.” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 118.3 (1954): 113–116.
- . “Erros na administração de antibióticos.” *A Medicina Contemporânea* 68.8 (1950): 393–413.
- Leite, Costa e Egídio Chaves. “Um novo antibiótico - a cloromicetina - no tratamento da febre tifoide.” *Clínica Contemporânea* III.27 (1949): 1517–1524.
- Lemos, A. de. “Penicilina - Uma carta do Grémio Nacional das Farmácias (secção do Porto).” *Jornal do Médico* 6.132 (1945): 299.
- Levy, Maria de Lurdes. “Antibióticos em pediatria.” *O Médico* 4.78 (1953): 199–215.
- Lima, Almeida. “Algumas considerações sobre o uso da estreptomicina no tratamento das meningites tuberculosas.” *A Medicina Contemporânea* 65.12 (1947): 441–457.
- Lima, Trajano. “Esteptomicina e promim.” *Jornal do Médico* 11.260 (1948): 49–51.
- Loder, Bronwen, G. G. F. Newton e E. P. Abraham. “The cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives.” *Biochemical Journal* 79.4 (1961): 408–416.
- Loewe, Leo et al. “Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis - Report of seven consecutive successfully treated patients.” *The Journal of the American Medical Association* 124.3 (1944): 144–149.

- Lopes, Guilherme. “A penicilina por via carotidiana.” *A Medicina Contemporânea* LXII.19/20 (1944): 224–225.
- Loureiro, João Maia de. “Penicilina.” *Imprensa Médica* 11.1 (1945): 14.
- . “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação.” *Jornal do Médico* 5.101 (1944): 175.
- . “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação.” *África Médica* X.12 (1944): 237–238.
- . “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XI.1 (1945): 50–51.
- . “Penicilina - Novas possibilidades de aplicação.” *Boletim do Instituto Português de Oncologia* 12.1 (1945): 3–4.
- Lourie, M. B. “Um esboço da história da quimioterapia.” *Gazeta Médica Portuguesa* II.1 (1949): 97–107.
- Lúcio, António José. “Alguns reparos sobre especialidades farmacêuticas.” *Jornal do Médico* 18.447 (1951): 294.
- Lyons, Champ. “A terapêutica pela penicilina nas infecções cirurgicas no exército dos Estados Unidos da América.” *A Medicina Contemporânea* LXII.7/8 (1944): 97–112.
- . “Penicillin therapy of surgical infections in the U. S. Army.” *The Journal of the American Medical Association* 123.16 (1943): 1007–1018.
- Machlup, Fritz. *An Economic Review of the Patent System*. Washinton: United States Government Printing Office, 1958.
- Maclachlan, W W G et al. “A comparison of intramuscular and oral penicillin in pneumococcic pneumonia.” *Canadian Medical Association Journal* 61.August (1949): 134–137.
- Mahoney, J. F. et al. “Penicillin treatment of early syphilis: II.” *The Journal of the American Medical Association* 126.2 (1944): 63–67.
- Mahoney, John F., R. C. Arnold e A. D. Harris. “Penicillin treatment of early syphilis - A preliminary report.” *American Journal of Public Health* 33.12 (1943): 1387–1391.

- Manwaring, W. H. "Fleming's 'Lysozyme.'" *California Medicine* January (1942): 5.
- Masters, D. *Miracle drug: the inner history of penicillin*. London: Eyre&Spottiswoode, 1946.
- Matta, Gerardo. "Editorial - A indústria farmacêutica portuguesa." *Revista Portuguesa de Farmácia* 22.4 (1972): 291–297.
- Maurois, André. *The life of Sir Alexander Fleming*. New York. Oxford: The Alden Press, 1959.
- May, H B. "Penicillin in civilian practice." *British Medical Journal* 2.4381 (1944): 817–818.
- May, JR. "Penicillin in Oil-Wax Mixtures." *The British Journal of Venereal Diseases* 24.1 (1948): 18.
- McDougall, J. B. "Tuberculosis in Greece: An experiment in the relief and rehabilitation of a country." *Bulletin of the World Health Organization* 1.1 (1947): 103–196.
- McGuire, J. M. et al. "Ilotycin, a new antibiotic." *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 82.41 (1952): 1064–1065.
- McIntire, Ross T. "Letter of information and instructions on the use of penicillin." *Bumed News Letter* 2.2 (1943): 20–24.
- Medical Research Council. "Supplies and distribution of penicillin." *British Medical Journal* 2.4312 (1943): 274.
- . "Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid." *British Medical Journal* 2.4688 (1950): 1073–1085.
- . "The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid." *British Medical Journal* 2.4787 (1952): 736–746.
- Mendes, J. Caria. "Um caso grave de febre tifóide tratado com cloromicetina." *Jornal do Médico* 15.379 (1950): 633–634.
- Menezes, Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de. "Influência da tuberculose e do gastroenterite infantil na sobrevivência dos portugueses." *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 5.1 (1958): 31–51.
- Ministério da Economia. "Venda de penicilina." *Jornal do Médico* 6.147 (1945): 765.

-
- Monteiro, Gilberto. “Matosinhos Possui a Primeira Fábrica de Penicilina do País.” *Boletim da Biblioteca Pública Municipal de Matosinhos* 13 (1966): 1–8.
- . *O sítio da Cruz Quebrada - Nótulas de Micro-História*. vols. Lisboa: Tipografia Ibérica, 1960.
- Moore, Joseph Earle et al. “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases.” *The Journal of the American Medical Association* 126.2 (1944): 67–73.
- Morais, Armindo. “Tratamento da sífilis primária pela penicilina.” *Jornal do Médico* VI.129 (1945): 223–224.
- . “Um novo método de administração de penicilina no tratamento da sífilis primária.” *Jornal do Médico* VI.129 (1945): 220–223.
- Motta, L. Cayolla da. “Vacinações - Algumas considerações sobre a evolução das campanhas de vacinação realizadas pela Direção-Geral de Saúde (1946-1954).” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 2.2 (1955): 103–118.
- Motta, Luiz Cayolla da. “Les vaccinations contre les maladies contagieuses courantes de l'enfance au Portugal.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 6.4 (1959): 509–536.
- Mourato, Alberto. “Secção profissional - Aspectos da indústria farmacêutica nacional.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 4.3 (1954): 204–210.
- Moutinho, Henrique. “A aureomicina nas infeções oculares externas.” *Jornal do Médico* 15.379 (1950): 629–632.
- . “A aureomicina nas infeções oculares externas.” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 114.5 (1950): 193–200.
- Narciso, Armando. “Editorial.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 93–94.
- Nelson, M G, J M Talbot e T B Binns. “Benthamine penicillin: a new salt with a prolonged action.” *British Medical Journal* 2.4883 (1954): 339–341.
- Newton, G. G. F. et al. “Some observations on the biological properties of bacitracins A, B, and C.” *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 6.3 (1951): 417–29.

- Newton, G. G. F. e E. P. Abraham. “Cephalosporin C, a new antibiotic containing sulphur and D- α -aminoadipic acid.” *Nature* 175.4456 (1955): 548.
- . “Degradation, structure and some derivatives of cephalosporin N.” *Biochemical Journal* 58.1 (1954): 103–111.
- . “Isolation of cephalosporin C, a penicillin-like antibiotic containing D-alpha-aminoadipic acid.” *Biochemical Journal* 62.4 (1956): 651–8.
- Nogueira, H. Paula. “Resultados do tratamento pela penicilina nalguns casos de endocardite bacteriana sub-aguda.” *Clínica Contemporânea* 1.4 (1946): 213–223.
- Nogueira, Henrique de Paula. “Endocardite bacteriana subaguda.” *Arquivos do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana* 10.1 (1950): 1–137.
- Nogueira, Judith Lupi, ed. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 2ª Edição. Lisboa: Sociedade Gráfica Nacional, Lda., 1957.
- Nogueira, Judith Lupi, and Maria Amélia Borges de Almeida, eds. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 1ª Edição. Lisboa: Editorial Ultramar, 1956.
- Nogueira, Judith Lupi, and João Baptista Jacquet, eds. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 3ª Edição. Lisboa: Empresa de Publicidade do Sul, 1958.
- , eds. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 4ª Edição. Lisboa: Gráfica Imperial, Lda., 1959.
- , eds. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 7ª Edição. Lisboa: Tipografia Esmeralda, Lda, 1963.
- , eds. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 10ª edição. Lisboa: Tipografia Esmeralda, Lda, 1966.
- , eds. *Simposium Terapêutico - Enciclopédia de especialidades farmacêuticas*. 11ª edição. Lisboa: Gráfica Angolana, 1967.
- Noronha, Remo. “O transporte da penicilina.” *Jornal do Médico* 7.171 (1946): 688.

-
- Paine, C. G. "The aetiology of puerperal infection." *British Medical Journal* 1.3866 (1935): 243–246.
- . "The source of infection in a minor outbreak of puerperal fever." *British Medical Journal* 2.3701 (1931): 1082–1083.
- Patrício, Ladislau. "Considerações sobre três casos clínicos." *A Medicina Contemporânea* 69.7 (1951): 355–359.
- Penella, Luiz de Sá. "Os progressos da sifiliterapia." *Imprensa Médica* XI.20 (1945): 303–314.
- Pereira, Artur Torres. "Limitações ao uso desmedido dos antibióticos e às suas associações." *O Médico* 4.89 (1953): 422–426.
- Pinho, Bernardino de. "O.M.S. - Comissão regional europeia." *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.1 e 2 (1956): 171–176.
- . "Portugal no Conselho Executivo da Organização Mundial de Saúde." *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 2.2 (1955): 7–13.
- Pinto, O. "Farmácia industrial - Investigação e indústria." *Revista Portuguesa de Farmácia* 16.3 (1966): 205–206.
- Pombal, Armando. "A estreptomina na meningite tuberculosa." *Jornal do Médico* 11.276 (1948): 481–491.
- . "Vitaminas, sulfadiazinas e penicilinas." *Jornal do Médico* 4.96 (1944): 799–801.
- Portuguese Delegation of the World Health Organization. *Draft resolution submitted by the Portuguese Delegation.*, 1948.
- Presidente Nacional da Cruz Vermelha Portuguesa. "O fornecimento de estreptomina pela Cruz Vermelha Portuguesa." *Jornal do Médico* 12.308 (1948): 641.
- . "Tribuna do Leitor - Cruz Vermelha Portuguesa." *Jornal do Médico* 13.317 (1949): 220.
- Prista, Luís Nogueira. "Farmácia industrial - Indústria, investigação e ensino." *Revista Portuguesa de Farmácia* 16.2 (1966): 105–107.

- Pulvertaft, R J V. "Bacteriology of war wounds." *The Lancet* 242.6253 (1943): 1–2.
- . "Local therapy of war wounds. 1. With penicillin." *The Lancet* 242.6264 (1943): 339–348.
- Ramalhão, Carlos. "Cloromicetina na febre escaro-nodular." *Jornal do Médico* 14.347 (1949): 299–300.
- . "Cloromicetina na febre tifoide." *Jornal do Médico* 14.345 (1949): 247–254.
- Raper, Kenneth B. e Robert D. Coghill. "'Home made' penicillin." *The Journal of the American Medical Association* 123.17 (1943): 1135.
- Reid, Roger D. "Some properties of a bacterial-inhibitory substance produced by a mold." *Journal of Bacteriology* 29.2 (1935): 215–221.
- Reis, Alberto. "Sobre a penicilina em ginecologia e obstetrícia." *Portugal Médico* 30.4 (1946): 147–151.
- Renichnick, Pierre. "Os acidentes provocados pelos antibióticos." *Jornal do Médico* 21.524 (1953): 318–326.
- Richards, A. N. "Penicillin - Statement released by the Committee on Medical Research." *The Journal of the American Medical Association* 122.4 (1943): 235–236.
- Rico, J. Toscano. "Progressos na quimioterapia: fungos e bactéria." *A Medicina Contemporânea* LXII.Fevereiro (1944): 33–44.
- . "Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias." *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* CVIII.1-3 (1944): 5–37.
- Ridley, Frederick. "Lysozyme : An Antibacterial Body present in Great Concentration in Tears, and its Relation to Infection of the Human Eye." *Proceedings of the Royal Society of Medicine* June (1928): 1495–1506.
- Ritchie, A. C., N. Smith e H. W. Florey. "Some biological properties of cephalosporin P1." *British Journal of Pharmacology* 6 (1951): 430–444.

-
- Robinson, G L. "Penicillin in general practice." *Postgraduate Medical Journal* February (1947): 86–92.
- Rocha, Edgar. "Portugal , anos 60 : crescimento económico acelerado e papel das relações com as colónias." *Análise Social* XIII.51 (1977): 593–617.
- Romansky, MJ e GE Rittman. "A method of prolonging the action of penicillin." *Science* 100.2592 (1944): 196–198.
- Ross, Sidney et al. "Aureomycin therapy of Rocky Mountain spotted fever." *The Journal of the American Medical Association* 138.17 (1948): 1213–1216.
- Ruah, Moysés. "Resultados do tratamento da gonorreia aguda no homem pela associação penicilina-sulfamida - Sobre os primeiros 100 casos consecutivos." *Clínica Contemporânea* 1.8 (1946): 477–478.
- Ruggy, H George. "Recent Advances in Pharmacology and Materia Medica." *The Ohio Journal of Science* 46.4 (1946): 208–210.
- Sampaio, Menéres, Arnaldo Sampaio e Noémia Ferreira. "Tratamento da sífilis recente pela PAM." *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 118.4 (1954): 171–202.
- Santos, J. Cid dos. "O aviso prévio do Prof. Cid dos Santos." *O Médico* 5.129 (1954): 112–118.
- Santos, Maria Serpa dos. "Actualidades terapêuticas - Penicilina e produtos similares." *Boletim Geral de Medicina* 26.1-12 (1944): 38–47.
- . "Aferição da penicilina." *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra* 5 (1945): 42–59.
- . *Formas farmacêuticas de penicilina*. vols. 1ª Edição. Coimbra: Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, 1947.
- . "Penicilina e produtos similares." *Notícias Farmacêuticas* X.9-10 (1944): 505–521.
- . "Preparação de penicilina." *Notícias Farmacêuticas* XI.3-4 (1944): 146–159.
- São Payo, Marquês De. "Elementos estatísticos da acção da Cruz Vermelha Portuguesa durante a guerra de 1939-1945." *Boletim Oficial Cruz Vermelha Portuguesa* II.41 (1946): 76–87.

- Schatz, A, E Bugle e SA Waksman. "Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 55.January (1944): 66–69.
- Schonwald, P. "A New Era in the Fight Against Microbes." *Chest* 10.1 (1944): 41–46.
- Selbie, M. A. "Resistência microbiana às drogas quimioterápicas." *Gazeta Médica Portuguesa* III.1 (1950): 79–87.
- Serviço de Saúde Militar. *Formulário dos medicamentos para uso dos Hospitais Militares*. vols. 2ª Edição. Ministério da Guerra, 1947.
- Silva, A. C. Correia da. "Grandeza e miséria do medicamento." *Revista Portuguesa de Farmácia* 13.2 (1963): 170–183.
- Silva, Henrique d'Assunção. "Indústria farmacêutica I." *Eco Farmacêutico* 15.145 (1953): 25–28.
- . "Indústria farmacêutica II." *Eco Farmacêutico* 16.149 (1954): 4–15.
- Smith, M I e E W Emmart. "The action of penicillin extracts in experimental tuberculosis." *Public Health Reports* 59.13 (1944): 417–423.
- Soares, Castro e L. Cayolla de Motta. "Evolução das taxas de mortalidade e morbidade, de algumas doenças infecto-contagiosas, em Portugal - 1902-1952." *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.3-4 (1954): 254–278.
- Stewart, Irvin. *Organizing Scientific Research for War The Administrative History of the Office of Scientific Research and Development*. 1st ed. Boston: Little, Brown and Company, 1948.
- Stokes, John H et al. "The action of penicillin in late syphilis." *The Journal of the American Medical Association* 126.2 (1944): 73–80.
- Teixeira, A. Moz. "Porque se não vende estreptomicina nas farmácias?" *Revista Portuguesa de Farmácia* 1.4 (1951): 173–174.
- Teles, Orlindo Soares. "Um novo antibiótico (terramicina) em oftalmologia." *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 115.1-2 (1951): 66–67.

-
- Thomas, E W. “Rapid treatment of syphilis with penicillin. I. A survey of the problem.” *Bulletin of the World Health Organization* 2.17 (1949): 233–248.
- Travassos, António da Silva. “A saúde pela educação.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.3-4 (1954): 187–192.
- Viana, F. Pereira. “Algumas ideias atuais sobre o tratamento pelos antibióticos.” *Jornal do Médico* 23.591 (1954): 657–661.
- . “Comentário - Panorama da terapêutica médica contemporânea.” *Cadernos Científicos* 2.4 (1950): 235–252.
- Vieira, João Vaz. “Um problema nacional - A mortalidade infantil I.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 3.2 (1956): 199–219.
- Waksman, Selman A. e Hubert A. Lechevalier. “Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms.” *Science* 109.2830 (1949): 305–304.
- Wayne, E J, J Colquhoun e J Burke. “The use of procaine penicillin with aluminium monostearate in adults.” *British Medical Journal* 2.4640 (1949): 1319–1322.
- Welsh, Henry, ed. *Principios y practica de la terapia antibiotica*. vols. New York: Medical Encyclopedia, 1955.
- Whitby, Lionel. “The Changing Face of Medicine.” *British Medical Journal* 2.4565 (1948): 2–6.
- Willcox, R R. “Treatment of early venereal syphilis with antibiotics.” *British Journal Of Venereal Diseases* 38 (1962): 109–125.
- Winternitz, C. “Fatal aplastic anemia following chloramphenicol (chloromycetin) therapy.” *California medicine* 77.5 (1952): 335–9.
- Wite, J. Stanley. “Cloromicetin o primeiro antibiótico de síntese.” *Anais Azevedos* III.3 (1951): 157–169.

- Woodhall, Barnes, Robert G Neill e Henry M Dratz. “Ultraviolet radiation as an adjunct in the control of post-operative neurosurgical infection. II Clinical experience 1938-1948.” *Annals of Surgery* 129.6 (1949): 820–824.
- Zamith, L. de Moraes. “Aquisições recentes da urologia.” *Coimbra Médica* 14.7 (1947): 361–379.
- Zeller, M. L. van et al. “Programa Nacional de Vacinação (P.N.V.)” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 12.2 (1968): 7–133.
- . “Vacinação contra a poliomielite em Portugal continental - Campanha de vacinação em massa (1965-1966).” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 15.2 (1968): 135–186.
- “1ª Reunião Luso-Espanhola sobre problemas de saúde e assistência.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 7.4 (1960): 479–488.
- “70 milhões de unidades de penicilina chegaram a Portugal oferecidas pelos Estados Unidos e quantidade igual virá todos os meses.” *O Século*. Porto, 20 Setembro. 1944: 1;3.
- “700 ampolas de penicilina vão ser enviadas todos os meses para Portugal.” *O Primeiro de Janeiro*. Lisboa, 14 Setembro. 1944: 1.
- “A aureomicina as suas aplicações terapêuticas.” *Jornal do Médico* 15.387 (1950): 943.
- “A aureomicina e a cloromicetina no tratamento da brucelose humana por *B. melitensis*.” *Jornal do Médico* 18.441 (1951): 21–22.
- “A cloromicetina.” *Portugal Médico* 33.5 (1949): 300–302.
- “A Cruz Vermelha brasileira remeteu à Cruz Vermelha Portuguesa doze ampolas de Penicilina, as quais chegaram no ‘Clipper.’” *Diário da Manhã*. Lisboa, 30 Maio. 1944: 1;6.
- “A estreptomicina.” *Portugal Médico* 30.4 (1946): 180–181.
- “A estreptomicina.” *Jornal do Médico* 13.312 (1949): 69.
- “A estreptomicina no tratamento das infeções.” *Clínica Contemporânea* 2.12 (1947): 700–710.
- “A fabrica Portuguesa da antibióticos Cipan está em laboração contínua e em pleno rendimento industria.” *Farmácia Portuguesa* XXIV.126 (1964): 20–23.

- “A Grã-Bretanha vai produzir estreptomicina.” *Jornal do Médico* 8.200 (1946): 665.
- “A maior fábrica de penicilina do mundo vai ser instalada em Inglaterra.” *Diário Popular*. Lisboa, 22 Setembro. 1944: 17.
- “A mortalidade por tuberculose no mundo desde 1937 a 1949.” *Jornal do Médico* 17.435 (1951): 877–878.
- “A neomicina - um novo antibiótico activo contra bactérias resistentes à estreptomicina incluindo o microrganismo da tuberculose.” *Jornal do Médico* 16.394 (1950): 233.
- “A penicilina chegada há dias a Lisboa não pode, por enquanto, começar a ser aplicada.” *República*. Lisboa, 30 Maio. 1944: 5.
- “A penicilina em socorro dum internacional de ‘football.’” *Diário Popular*. Lisboa, 21 Setembro. 1944: 8.
- “A penicilina isenta de direitos.” *Diário da Manhã*. Lisboa, 16 Novembro. 1944: 6.
- “A Penicilina salvou um ‘ás’ do futebol suíço.” *Diário da Manhã*. Lisboa, 22 Setembro. 1944: 6.
- “A preparação da penicilina - Vai construir-se na Inglaterra o maior laboratório mundial.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 22 Setembro. 1944: 3.
- “A primeira cedência mensal regular de penicilina.” *Comércio do Porto*. Porto, 20 Setembro. 1944: 1;4.
- “A quimioterapia em perspectiva.” *Gazeta Médica Portuguesa* II.1 (1949): 95–96.
- “A terramicina no tratamento da pneumonia pneumocócica e da pneumonia atípica primária.” *Jornal do Médico* 16.409 (1950): 800.
- “A última esperança de uma menina tuberculosa.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 9 Maio. 1947: 9.
- “A um médico português foi aplicada a penicilina que lhe salvou a vida.” *Gazeta de Coimbra*. Coimbra, 19 Setembro. 1944.
- “A venda ao público de estreptomicina.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 25 Abril. 1949: 11.

- “Acção da estreptomicina in vitro.” *Jornal do Médico* 8.180 (1946): 141.
- “Actas da sociedade - Sessão de 26 de Novembro de 1946.” *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa* 110.9 (1946): 424–426.
- Actas I Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, Volume II*. Lisboa: Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, 1968.
- “Action antibactérienne du Penicillium.” *Revue D’Hygiène et de Médecine Préventive* LII.6 (1930): 487.
- “Ainda a estreptomicina.” *Eco Farmacêutico* 9.84 (1948): 13.
- “Alexander Fleming Prémio Nobel de Medicina 1944.” *Jornal do Comércio*. Lisboa, 22 Outubro. 1944: 8.
- “Algunos aspectos de la industria portuguesa de productos químicos y farmaceuticos.” *Blanco y Negro*. Madrid, 1969: 16–17.
- “Anemia aplástica fatal depois do uso do cloranfenicol.” *Jornal do Médico* 20.515 (1952): 1000.
- “Antibióticos e acidentes tóxicos.” *Jornal do Médico* 22.556 (1953): 602–603.
- “Aumento da produção de penicilina.” *Jornal do Médico* 4.81 (1944): 279–280.
- “Aureomicina.” *Portugal Médico* 33.2 (1949): 114–115.
- “Breve revisão do tema: estreptomicina e tuberculose.” *Jornal do Médico* 13.310 (1949): 12–13.
- “Cessaram as restrições na venda da Penicilina.” *Eco Farmacêutico* 7.91 (1945): 19.
- “Chegaram a Lisboa setecentas ampolas de penicilina para uso civil.” *Diário de Notícias*. Lisboa, 20 Setembro. 1944: 1.
- “Chegou a Lisboa Nova dose de penicilina oferecida pela Cruz Vermelha Brasileira para tratamento urgente.” *Diário de Notícias*. Lisboa, 30 Maio. 1944: 1;2.

- “Chegou ontem, no ‘clipper’, a Lisboa, vinda do Brasil uma nova dose de penicilina.” *O Comércio do Porto*. Porto, 30 Maio. 1944: 1.
- “Clínica oto-rino-laringológica do Hospital de St^o António dos Capuchos.” *Jornal do Médico* 5.106 (1945): 322.
- “Comentários sobre o tratamento da febre de Malta pelos antibióticos.” *Jornal do Médico* 16.402 (1950): 515.
- “Curso sobre tuberculose - resumo dos trabalhos dos dias 24 a 28 de Abril.” *Jornal do Médico* 9.229 (1947): 696–697.
- “Discussion on cases treated by penicillin.” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* Abril (1944): 19–26.
- “Discussion on penicillin in neurology.” *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 40 (1947): 29–34.
- “Distribuição da penicilina em Portugal com instruções sobre as suas indicações.” *Boletim Geral de Medicina* 26.1-12 (1944): 48.
- “Dois assuntos.” *Eco Farmacêutico* 7.58 (1945): 1.
- “Ecos de Espanha - Normas para a venda da estreptomicina.” *Eco Farmacêutico* 10.88 (1949): 15.
- “Editorials - The history of penicillin.” *The Journal of the American Medical Association* 126.3 (1944): 170–172.
- “Entrevista à volta de um livro.” *Eco Farmacêutico* 12.103 (1950): 4–5.
- “Estreptomicina - Absorção, excreção e distribuição no organismo humano.” *Jornal do Médico* 8.180 (1946): 141.
- “Estreptomicina - Eco Farmacêutico.” *Eco Farmacêutico* 9.83 (1948): 9.
- Farmacopeia Portuguesa IV - Suplemento*. Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa, 1961.
- “Fifty years of penicillin.” *British Medical Journal* 1.6171 (1979): 1101–1102.

“Hackzell vai ser tratado com a penicilina.” *Jornal do Comércio*. Lisboa, 24 Setembro. 1944: 4.

“Hospitais Civis de Lisboa.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* XI.2 (1945): 51–52.

“I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas.” *Revista Portuguesa de Farmácia* XII.2 (1962).

“I Jornadas Farmacêuticas Portuguesas - Visitas.” *Revista Portuguesa de Farmácia* XII.2 (1962): 118.

“Informações diversas sobre a penicilina.” *Portugal Médico* 36.5 (1944): 224–227.

“Interesse profissional - a estreptomicina.” *Eco Farmacêutico* 9.81 (1948): 13.

“IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas.” *Revista Portuguesa de Farmácia* XV.3 (1965).

“IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas - Visita à Micofabrik.” *Revista Portuguesa de Farmácia* XV.3 (1965): 210.

“Mais informações sobre a Penicilina.” *Portugal Médico* 10 (1944): 422–423.

“Mais uma porção de penicilina chegou a Lisboa transportada por um ‘Clipper.’” *O Primeiro de Janeiro*. Porto, 30 Maio. 1944: 1.

“Mais uma vida salva pela penicilina.” *Gazeta de Coimbra*. Coimbra, 4 Novembro. 1944: 2.

“Mas que conclusão!!” *Eco Farmacêutico* 7.54 (1945): 4.

“Medical Notes in Parliament, Penicillin Bill.” *British Medical Journal* 1.4499 (1947): 428–431.

“Normas de vacinação.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 12 (1965): 79–85.

“Nota da redação.” *Boletim dos Serviços de Saúde Pública* 1.1-2 (1954): 7–8.

“Notícias e informações - Penicilina.” *Portugal Médico* 29.anexos (1945): 64.

“Novidades médicas - Novíssimo tratamento da sífilis.” *Jornal do Médico* 4.90 (1944): 606.

“Novidades médicas - Penicilina.” *Jornal do Médico* 4.82 (1944): 319.

- “Novidades médicas - substâncias bactericidas extraídas dos fungos.” *Jornal do Médico* 3.61 (1943): 299.
- “O cloranfenicol (cloromicetina) e a aureomicina nas infeções cirúrgicas.” *Jornal do Médico* 18.444 (1951): 164–165.
- “O embaixador dos Estados Unidos entregou à Cruz Vermelha Portuguesa uma remessa de setenta milhões de unidades de penicilina.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 19 Setembro. 1944: 4.
- “O Fabrico de penicilina em Espanha.” *Diário da Manhã*. Lisboa, 10 Novembro. 1944: 6.
- “O preço da estreptomicina e as suas variações desde o tempo do mercado negro.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 6 Abril. 1949: 3.
- “O prémio Nobel deve ser conferido este ano ao Prof. Fleming que descobriu a Penicilina.” *República*. Lisboa, 22 Setembro. 1944: 4.
- “O prémio Nobel para o descobridor da penicilina.” *Diário Popular*. Lisboa, 22 Setembro. 1944: 17.
- “O problema das recaídas nas febres tifóide e para-tifóide tratadas com cloromicetina.” *Jornal do Médico* 18.449 (1951): 372.
- “O que dizem as revistas.” *Notícias Farmacêuticas* 10.7-8 (1944): 442.
- “O Sr. Embaixador dos Estados- Unidos felicitou a Cruz Vermelha Portuguesa.” *O Primeiro de Janeiro*. Porto, 20 Setembro. 1944: 1.
- “O tratamento pela penicilina em Portugal.” *Novidades*. Lisboa, 20 Setembro. 1944: 4.
- “Obituary.” *British Medical Journal* 2.6192 (1979): 740–741.
- “Os acidentes cutâneos devidos à aureomicina no pessoal de enfermagem.” *Jornal do Médico* 18.455 (1951): 611.
- “Os acidentes sanguíneos dos antibióticos.” *O Médico* 5.138 (1954): 343.
- “Outra dose de penicilina veio do Brasil para se tratar um doente.” *O Século*. Lisboa, 30 Maio. 1944: 6.

- “Para menina tuberculosa.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 8 Maio. 1947: 9.
- “Para salvar um doente.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 6 Maio. 1949: 9.
- “Para salvar uma criança de sete meses de idade seguiu para Espinho um avião com quarto ampolas de penicilina cedidas pela Cruz Vermelha Portuguesa.” *Diário da Manhã*. Lisboa, 7 Outubro. 1944: 1.
- “Para tentativa de cura de dois doentes portugueses a Cruz Vermelha Brasileira enviou por via aérea à Cruz Vermelha Portuguesa 12 ampolas de ‘penicilina’.” *Jornal do Comércio*. Lisboa, 30 Maio. 1944: 1.
- “Penicilina.” *Actualidades e Utilidades Médicas* 2 (1943): 182–183.
- “Penicilina.” *Eco Farmacêutico* 7.59 (1945): 8.
- “Penicilina em Portugal.” *Jornal do Médico* 4.93 (1944): 709.
- “Penicilina em Portugal. Os Estados Unidos fornecerão mensalmente ao nosso país 70 milhões de unidades de penicilina.” *Jornal do Comércio*. Lisboa, 20 Setembro. 1944: 1;2.
- “Penicilina para Portugal.” *Diário da Manhã*. Lisboa, 20 Setembro. 1944: 1;6.
- “Penicilina: indicações, contra-indicações, modo de administração e posologia da penicilina.” *Notícias Farmacêuticas* XI.3-4 (1944): 160–164.
- “Penicillin in battle wounds.” *British Medical Journal* 2.4327 (1943): 750.
- “Penicillin: A Wartime Accomplishment.” *Chemical & Engineering News* 23.24 (1945): 2310–2316.
- “Penicillin: An Antiseptic of Microbic Origin.” *British Medical Journal* 2.4208 (1941): 310.
- “Penicillium.” *The Times*. London, UK, 1942.
- Pharmacopêa Portuguesa*. Lisboa: Imprensa Nacional, 1876.
- “Porque não se vende estreptomicina em todas as farmácias?” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 28 Dezembro. 1951: 7.

- “Primeiros ensaios de tratamento das infeções tifóidicas com cloromicetina, na Indochina.” *Jornal do Médico* 16.394 (1950): 233.
- “Publicidade - Micofabril - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L.” *Revista Portuguesa de Farmácia* XII.2 (1962).
- “Publicidade à Micofabril - Sociedade Industrial de Bioquímica, S.A.R.L.” *Revista Portuguesa de Farmácia* XV.2 (1965).
- “Publicidade à obra ‘Penicilina - Propriedades, Ensaios e Preparações Galénica.’” *Eco Farmacêutico* 12.103 (1950): 5.
- “Regulamento da venda da Penicilina.” *Eco Farmacêutico* 7.58 (1945): 8.
- “Reuniões científicas - Clínica de oto-rino-laringologia - Hospital Stº António dos Capuchos nº25 e 26.” *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Civis de Lisboa* 6.25-26 (1945): 78–85.
- “Reuniões científicas - Hospital Stº António dos Capuchos - Clínica oto-rino-laringológica nº27.” *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Civis de Lisboa* 6.27 (1945): 73–76.
- “Reuniões científicas - Hospital Stº António dos Capuchos - Clínica oto-rino-laringológica nº28.” *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Civis de Lisboa* 6.28 (1945): 45–47.
- “Revista dos jornais.” *Clínica, Higiene e Hidrologia* X.4 (1944): 113–132.
- “Revista dos jornais de medicina.” *Lisboa Médica* 21 (1944): 384–391.
- “Revista dos jornais de medicina” *Lisboa Médica* 21 (1944): 586–590.
- “Setenta milhões de unidades de penicilina foram entregues à Cruz Vermelha Portuguesa pelo embaixador dos Estados-Unidos.” *Diário Popular*. Lisboa, 19 Setembro. 1944: 1;8.
- “Sobre transporte e cor da penicilina.” *Jornal do Médico* 7.170 (1946): 570.
- “Surgeon general Kirk issues statment on penicillin.” *The Journal of the American Medical Association* 123.15 (1943): 974.
- Thérapeutique par la penicilline*. Paris: Masson et Cie, Éditeurs, 1947.

- “The clinical use of penicillin.” *Bumed News Letter* 1.2 (1943): 10–11.
- “The future of penicillin.” *British Medical Journal* 2.4476 (1946): 581–582.
- “The Penicillin Position.” *British Medical Journal* 2.4312 (1943): 269–270.
- “Tratamento com aureomicina da pneumonia atípica não bacteriana.” *Jornal do Médico* 16.400 (1950): 443.
- “Tratamento da tuberculose laríngea pelos aerossóis de estreptomicina.” *Jornal do Médico* 12.288 (1948): 116.
- “Um caso de cura dum fleimão gasoso pela penicilina.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 18 Novembro. 1944: 5.
- “Uma maravilha da medicina moderna - A Penicilina.” *Jornal do Médico* 4.76 (1944): 121.
- “Uma visita do embaixador dos Estados Unidos à sede da Cruz Vermelha.” *República*. Lisboa, 19 Setembro. 1944: 5.
- “Veio de Inglaterra a primeira dose de penicilina chegada a Portugal.” *Diário de Lisboa*. Lisboa, 15 Jul. 1944: 4.
- “VI - Curso de Férias da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra.” *Notícias Farmacêuticas* XI.9-10 (1945): 393–403.

3. Bibliografia

- Adams, David P. “The greatest good to the greatest number”. *Penicillin rationing on the American home front, 1940-1945*. New York: Peter Lang, 1991.
- Anderson, Stuart. *Making medicines: a brief history of pharmacy and pharmaceuticals*. London/Chicago: Pharmaceutical Press, 2005.
- Allen, Ethan E. “Gerhard Domagk. 1895-1964. German biochemist.” In *Notable Scientists from 1900 to the present. Vol. 2*, editado por Brigham Narins, 585–587. Farmington Hills: The Gale Group, 2001.

-
- Allison, V. D. “Personal recollections of Sir Almroth Wright and Sir Alexander Fleming.” *The Ulster Medical Journal* 43.2 (1974): 89–98.
- Álvares, Carolina Gregório Mendes. “Ternura e sensibilidade : os primeiros anos do Ninho dos Pequenos de Coimbra (1930-1939).” Universidade de Coimbra, 2011.
- Amaral, Anabela, e Margarida L. Felgueiras. “A educação no sanatório.” *Educação, Sociedade e Culturas* 30 (2010): 75–93.
- António, D. Caetano de Santo. *Pharmacopea Lusitana - Edição Fac-similada*. Edited by João Rui Pita. Coimbra: Minerva Coimbra, 1704.
- Arias, José Camacho. *La prodigiosa penicilina. Fleming*. Madrid: Novola libros y ediciones, S. L., 2001.
- Basso, Paula. *A farmácia e o medicamento. Uma história concisa*. vols. Lisboa: Edição do Clube dos Correios, 2004.
- Bell, Victoria. “A anestesia e os antibióticos como fatores dinamizadores da psicocirurgia.” In *III Jornadas de História da Psiquiatria e Saúde Mental*, 109–113. Coimbra, 2012.
- Bell, Victoria, João Rui Pita e Ana Leonor Pereira. “A importância do Brasil no fornecimento das primeiras doses de penicilina para Portugal (1944).” In *Congresso Luso-Brasileiro de História das Ciências*, editado por Carlos Fiolhais, Carlota Simões e Décio Martins, 878–891. Coimbra, 2011.
- Bentley, Ronald. “Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence beta-lactams).” *Journal of industrial microbiology & biotechnology* 36.6 (2009): 775–86.
- Bickel, Lennard. *Rise up to life. A biography of Howard Walter Florey who made penicillin and gave it to the world*. London: Angus and Robertson (U.K.) LTD, 1972.
- Birch, Beverley. *Alexander Fleming. O bacteriologista que descobriu a penicilina, um fármaco que salvou milhões de vidas*. Lisboa: Editora Replicação, 1991.
- Boldrin, M., e D.K. Levine. *Against intellectual monopoly*. Cambridge University Press Cambridge, 2008.

- Botelho, Luís da Silveira. *Francisco Gentil (1878-1964)*. Edição da LPCC., 1978.
- Bristow, Adrian. F., Trevor. Barrowcliffe e Derek. R. Bangham. “Standardization of biological medicines: the first hundred years, 1900-2000.” *Notes and Records of the Royal Society* 60.3 (2006): 271–289.
- Brown, Kevin. *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*. Gloucestershire: The History Press, 2013.
- Brumfitt, W. e J. M. T. Hamilton-Miller. “The changing face of chemotherapy.” *Postgraduate Medical Journal* 64 (1988): 552–558.
- Bud, Robert. “Innovators, deep fermentation and antibiotics: promoting applied science before and after the Second World War.” *Dynamis* 31.2 (2011): 323–41.
- . *Penicillin Triumph and Tragedy*. Oxford: Oxford University Press, 2007.
- Bueno, António González, Raúl Rodríguez Nozal, and Carlos José Pérez Teijón. “La penicilina en España: difusión, propiedad industrial y negocio, en clave autárquica (1944-1959).” *Estudios do Século XX* 12 (2012): 271–287.
- Burns, Marlene. “Scientific research in the Second World War: The case for Bacinol, Dutch penicillin.” In *Scientific Research in World War II - What scientists did in the war*, editado por Ad Maas e Hans Hooijmaijers, 44–61. London, 2009.
- . “Wartime research to post-war production: Bacinol, dutch penicillin, 1940-1950.” In *Circulation of Antibiotics : Journeys of Drug Standards , 1930-1970*, editado por Ana Romero, Christoph Gradmann e Maria Santemases, 262. Madrid, 2009.
- Burns, Marlene, J.W. Bennett e P.W.M. van Dijck. “Code Name Bacinol.” *ASM News* 69.1 (2003): 25–31.
- Bush, K. “Antibacterial drug discovery in the 21st century.” *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 10 Suppl 4 (2004): 10–7.
- Butler, Clive. “Surgery-before and after penicillin.” *British Medical Journal* 2.6188 (1979): 482–483.

-
- Capocci, Mauro. “‘A Chain is gonna come’. Building a penicillin production plant in post-war Italy.” *Dynamis* 31.2 (2011): 343–62.
- Casper, Stephen T. “The origins of the Anglo-American Research Alliance and the incidence of civilian neuroses in Second World War Britain.” *Medical history* 52.3 (2008): 327–46.
- Chain, Ernst. “A short history of the penicillin discovery from Fleming’s early observation in 1929 to the present time.” In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 15–29. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- Chast, François. *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris: La Découverte, 1995.
- . *História Contemporânea dos Medicamentos*. Lisboa: Instituto Piaget, 1999.
- Colebrook, Leonard. “Almroth Wright-pioneer in immunology.” *British Medical Journal* 2.4837 (1953): 635–640.
- . “The story of puerperal fever - 1800 to 1950.” *British Medical Journal* 1.4961 (1956): 247–252.
- Collins, James Charles. *Good to great: Why some companies make the leap... and others don't*. 1st Editio. New York: HarperCollins Publishers Inc, 2001.
- Cónim, Custódio N. P. da Silva. *Geografia do envelhecimento da população portuguesa - Aspectos Sociodemográficos 1970-2021*. editado por Departamento de Prospetiva e Planeamento. Lisboa: SCARPA, 1999.
- Cowen, David L., and William H. Helfand. *Pharmacy. An illustrated history*. New York: Henry Abrams Inc., 1990.
- Crellin, John. “Antibiosis in the nineteenth century.” In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 5–13. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- Davies, Julian. “Microbes have the last word.” *European Molecular Biology Organization Reports* 8.7 (2007): 616–621.

- . “Where have All the Antibiotics Gone?” *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 17.5 (2006): 287–90.
- Derderian, Stacie L. “Alexander Fleming’s miraculous discovery of penicillin.” *Rivier Academic Journal* 3.2 (2007): 1–5.
- Dias, J. P. Sousa. “A formação da indústria farmacêutica em Portugal: os primeiros laboratórios (1890-1914).” *Revista Portuguesa de Farmácia* 43.4 (1993): 47–56.
- . “Contributo para um dicionário das empresas da indústria farmacêutica portuguesa na primeira metade do Século XX.” *Medicamento, História e Sociedade* 12 (1997): 1–12.
- Doherty, Lorraine et al. “Syphilis : old problem , new strategy.” *British Medical Journal* 325.7356 (2002): 153–156.
- Dolman, Claude E. “Ehrlich, Paul.” In *Dictionary of Scientific Biography. Vol. 4*, editado por Charles Coulston Gillispie, 295–305. New York: Charles Scribner’s Sons, 1971.
- . “Fleming, Alexander.” In *Dictionary of Scientific Biography. Vol. 5*, editado por Charles Coulston Gillispie, 28–31. New York: Charles Scribner’s Sons, 1972.
- Douglas, John M. “Penicillin Treatment Syphilis - Clearing Away the Shadow on the Land.” *The Journal of the American Medical Association* 301.7 (2009): 769–771.
- Entralgo, Pedro Lain. *Historia de la medicina*. Barcelona: Salvat Editores, 1989.
- Ettlinger, L. “Wartime research on penicillin in Switzerland and antibiotic screening.” In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 57–67. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- Fenner, Frank. “Florey, Howard Walter.” In *Dictionary of Scientific Biography. Vol. 5*, edited by Charles Coulston Gillispie, 41–44. New York: Charles Scribner’s Sons, 1972.
- Ferreira, Maria de Lurdes de Carvalho. “A doença do peito - Contributo para o estudo histórico da tuberculose”. Universidade do Porto, 2005.
- Fletcher, Charles. “First clinical use of penicillin.” *British Medical Journal* 289.6460 (1984): 1721–1723.

- Fox, E. "Powers of life and death: aspects of maternal welfare in England and Wales between the wars." *Medical history* 35.3 (1991): 328–52.
- Francis, Andrew M. "The wages of sin: how the discovery of penicillin reshaped modern sexuality." *Archives of sexual behavior* 42.1 (2013): 5–13.
- Franco, José Eduardo, e Ana Simões. "Universidade - Uma utopia revisitada." *Revista Letras com Vida - Literatura, Cultura e Arte* 3.1 (2011).
- Gama, A. Dinis da. "A obra dos pioneiros portugueses da angiografia e cirurgia vascular evocada no Congresso Japonês de Cirurgia." *Revista Portuguesa de Cururgia Cardio-Torácica e Vasculuar* XII.2 (2005): 69–70.
- Gause, G. F. "Gramicidin S and early antibiotic research in the Soviet Union." In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 91–95. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- González, J., e A. Orero. "Historia La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una flecha histórica." *Revista Espanhola Quimioterapia* 20.4 (2007): 446–450.
- Gray, Ian R. "Infective endocarditis 1937-1987." *British Heart Journal* 57 (1987): 211–213.
- Greenwood, David. *Antimicrobial Drugs: Chronicle of a twentieth century medical triumph*. OUP Oxford, 2008.
- Grossman, Charles M. "The First Use of Penicillin in the United States." *Annals of Internal Medicine* 149 (2008): 135–136.
- Guillén, Diego Gracia. *Historia del medicamento*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1984.
- Hare, Ronald. "New light on the history of penicillin." *Medical History* 26 (1982): 1–24.
- . "The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin." *Medical History* 27.4 (1983): 347–72.
- Hawthorne, Fran. *The Merck druggernaut: The inside story of a pharmaceutical giant*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2004.

- Helfand, W. H. et al. "Wartime industrial development of penicillin in the United States." In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 31–56. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- Higby, Gregory J., e Elaine C. Stroud. *The inside story of medicines: a Symposium*. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1997.
- Hobbins, Peter Graeme. "'Outside the institute there is a desert': the tenuous trajectories of medical research in interwar Australia." *Medical history* 54.1 (2010): 1–28.
- Hoefle, Milton L. "The early history of Parke-Davis and Compant." *Bulletin of the History of Chemistry* 25.1 (2000): 28–34.
- Hoeprich, Paul D. "The Penicillins , Old and New." *California Medicine* 109.4 (1968): 301–308.
- Howie, James. "Penicillin : 1929-40." *British Medical Journal* 293.6540 (1986): 158–159.
- Hurt, Raymond. "Tuberculosis sanatorium regimen in the 1940s: a patient's personal diary." *Journal of the Royal S* 97.July (2004): 350–353.
- Irving, David, e T.G. Morell. *The secret diaries of Hitler's doctor*. Macmillan, 1983.
- Jesús Santesmases, María. "Screening antibiotics: industrial research by CEPA and Merck in the 1950s." *Dynamis* 31.2 (2011): 407–27.
- Lacaz, Carlos da Silva, e Ibanez de Carvalho, eds. *Simpósio sobre antibióticos*. São Paulo: Livraria Luso-Espanhola, 1958.
- Lachiondo, Florencio Bustinga. *De Pasteur a Fleming. Los antibióticos antimicrobianos y la penicilina*. Madrid: Editorial Plus-Ultra, 1945.
- . *La estreptomicina y la cultura contra el mycobacterium tuberculosis*. Madrid: Editorial Plus-Ultra, 1948.
- Lai, Jessica Christine. "Article Penicillins : Their Chemical History and Legal Disputes in New Zealand." *Chemistry in New Zealand* Julho (2009): 116–124.

-
- Lawn, Stephen D, e Alimuddin I Zumla. “Tuberculosis.” *Lancet* 6736.10 (2011).
- Lax, Eric. *The Mold in Dr. Florey’s Coat. The story of the penicillin miracle*. New York: Owl Books, 2005.
- Lechevalier, Hubert. “The research for antibiotics at Rutgers University.” In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 113–123. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- Ledermann, Walter D. “La historia de la penicilina y de su fabricación en Chile.” *Revista Chilena de Infectología* 23.2 (2006): 172–176.
- Lednicer, Daniel. *New drug discovery and development*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2007.
- Lesch, John E. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*. New York: Oxford Univ Press, 2007.
- Liebenau, Jonathan. “The rise of the British pharmaceutical industry.” *British Medical Journal* 301.6754 (1990): 724–729.
- Lopes, M. Ramos. “Galeria dos presidentes: João Porto, primeiro Presidente da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.” *Revista Portuguesa de Cardiologia* 18.3 (1999): 327–328.
- Loudon, I. “Deaths in childbed from the eighteenth century to 1935.” *Medical history* 30.1 (1986): 1–41.
- Macfarlane, John T., e Michael Worboys. “The changing management of acute bronchitis in Britain, 1940-1970: the impact of antibiotics.” *Medical history* 52.1 (2008): 47–72.
- Marschall, Liz. “Paul Ehrlich. 1854-1915. German bacteriologist and immunologist.” In *Notable Scientists from 1900 to the present. Vol. 2*, editado por Brigham Narins. Farmington Hills: The Gale Group, 2001.
- Mecoli-Kamp, Carla. “Alexander Fleming. 1881-1955. Scottish bacteriologist.” In *Notable Scientists from 1900 to the present. Vol. 2*, editado por Brigham Narins, 734–736. Farmington Hills: The Gale Group, 2001.

Mir, M Afzal. "Lysozyme: a brief review." *Postgraduate medical journal* 53.619 (1977): 257–259.

Monnet, Dominique L. "Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry." In *The global threat of antibiotic resistance: exploring roads towards concerted action*, 11. Uppsala, Sweden: Dag Hammarskjold Foundation, 2004.

———. "Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry." *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 17 (2005): 133–145.

Morris, J. N. "Recalling the miracle that was penicillin: two memorable patients." *Journal of the Royal Society of Medicine* 97.4 (2004): 189–90.

Parascandola, John. "John Mahoney and the Introduction of Penicillin to Treat Syphilis." *Pharmacy in History* 43.1 (2001): 3–13.

———, ed. *The history of antibiotics: A simposium*. Madison, Wisconsin: American Institute of the History of Pharmact, 1980.

Pereira, Ana Leonor e João Rui Pita. "Alexander Fleming (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)." *Revista da Faculdade de Letras* 6 (2005): 129–151.

———. "Alexandre Fleming na imprensa portuguesa." In *II Congresso Luso-brasileiro de Estudos Jornalísticos/IV Congresso Luso-galego de Estudos Jornalísticos*. edited by João Pedro Sousa, 432–437. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2005.

———. "Fleming e a penicilina. O trabalho pioneiro de cientistas farmacêuticos na sua divulgação em Portugal (I)." *Mundo Farmacêutico* 3.19 (2005): 64–66.

———. "Fleming e a penicilina. O trabalho pioneiro de cientistas farmacêuticos na sua divulgação em Portugal (II)." *Mundo Farmacêutico* 4.20 (2006): 64–66.

Pina, Madalena Esperança, e Manuel Correia. "Egas Moniz (1874-1955): cultura e ciência." *História, Ciências, Saúde - Manguinhos* 19.Abril-Junho (2012): 431–449.

Piñero, José Maria Lopez. *La medicina en la historia*. Madrid: La Esfera de los libros, 2002.

-
- Pita, João Rui. *A Escola de Farmácia de Coimbra (1902-1911)*. 1ª Edição. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2009.
- . “Dos manipulados à indústria dos medicamentos: ciência e profissão farmacêutica em Portugal (1836-1921).” In *História ecológico-institucional do corpo*, 29–50. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2006.
- . *História da Farmácia*. 3ª Edição. Coimbra: Edições Minerva, 2007.
- . “Sanitary normalization in Portugal: pharmacies, pharmacopoeias, medicines and pharmaceutical practices (19th -20th Centuries).” In *European Health and Social Welfare Policies*, edited by L. Abreu, 434–453. Phoenix: European Thematic Network on Health and Social Welfare Policies/Brno University of Technology-Vutium Press, 2004.
- . “Um livro com 200 anos: A Farmacopeia Portuguesa (Edição oficial). A publicação da primeira farmacopeia oficial: Farmacopeia Geral (1794).” *Revista de História das Ideias* 20 (1999): 47–100.
- Pita, João Rui, e Ana Leonor Pereira. “Doenças venéreas: do século XVIII ao século XX. Medicamentos de Ribeiro Sanches a Fleming.” In *XVI Colóquio de História Militar - O Serviço de Saúde Militar na Comemoração do IV Centenário dos Irmãos Hospitaleiros de São João de Deus em Portugal*, 1:359–380. Lisboa: Comissão Portuguesa de História Militar, 2007.
- . “Fleming: história da medicina e saber comum.” *Cadernos da Cultura - Medicina na beira interior da pré-história ao século XXI* 20 (2006): 97–100.
- Pita, João Rui, Ana Leonor Pereira e Paulo Granja. “A introdução da penicilina em Portugal.” *Revista Portuguesa de Farmácia* 51 (2001): 193–198.
- Posner, Erich. “Domagk, Gerhard.” In *Dictionary of Scientific Biography. Vol. 4*, edited by Charles Coulston Gillispie, 153–156. New York: Charles Scribner’s Sons, 1971.
- Powers, J. H. “Antimicrobial drug development--the past, the present, and the future.” *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 10 Suppl 4 (2004): 23–31.

- Queijo, Jon. *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*. New Jersey: Pearson Education, Inc., 2010.
- Quirke, Viviane, e Jean-Paul Gaudillière. “The era of biomedicine: science, medicine, and public health in Britain and France after the Second World War.” *Medical history* 52.4 (2008): 441–52.
- Richardson, Ruth. “Heatley’s vessel.” *The Lancet* 357. April (2001): 1298.
- Rieder, Philip, Ana Leonor Pereira e João Rui Pita. *História Ecológico-Institucional do Corpo*. 1ª ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2006.
- Rigal, Christelle S. “Neo-clinicians, clinical trials, and the reorganization of medical research in Paris hospitals after the Second World War: the trajectory of Jean Bernard.” *Medical history* 52.4 (2008): 511–34.
- Rodrigues, António Simões, ed. *História de Portugal em datas*. Círculo de Leitores, 1994.
- Rodrigues, Manuel Ferreira, e José M. Amado Mendes. *História da Indústria Portuguesa - Da Idade Média aos nossos dias*. Mem Martins: Europa-América, 1999.
- Rojas, José António. *El sembrador de salud. Alexander Fleming*. Periférico Sur / México, D.F: Pangea Editores, 1994.
- Rosas, Fernando. *História de Portugal - O Estado Novo - Vol. VII (1926 - 1974)*. Editado por José Mattoso. Editorial Estampa, 1994.
- Santos, Candido Augusto Dias dos. *História da Universidade do Porto*. 2ª Edição. Porto: Universidade do Porto Editorial, 2011.
- Saxon, Wolfgang. “Anne Miller, 90, first patient who was saved by penicillin.” *The New York Times*. New York, 1999.
- Schurr, P. H. “The evolution of field neurosurgery in the British Army.” *Journal of the Royal Society of Medicine* 98.9 (2005): 423–427.
- Serviço de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. *A Anestesia nos séculos XIX e XX e os Hospitais da Universidade de Coimbra*. Editado por Serviço de

-
- Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. 1ª edição. Coimbra: Impressões e Soluções, 2008.
- Shama, Gilbert. “Antibiotics: the BBC, penicillin, and the second world war.” *British Medical Journal* 337.7684 (2008): 1464–1466.
- . “Pilzkrieg : the German wartime quest for penicillin.” *Microbiology Today* 30.Agosto (2003): 120–123.
- Shlaes, David M. *Antibiotics: The Perfect Storm*. Springer, 2010.
- Silva, João Poiães da. “Recordando Maria Serpa dos Santos.” *Revista da Ordem dos Farmacêuticos* XVII.98 (2011): 71.
- Sonnedecker, Glenn. *Kremers and Urdang’s History of Pharmacy*. 4ª ed. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1976.
- Sousa, Jorge Pais de. *Bissaya Barreto: Ordem e Progresso*. Coimbra: Minerva, 1999.
- Sousa, Micaela Figueira de, João Rui Pita e Ana Leonor Pereira. “Ciência, técnica e indústria farmacêutica em Portugal: primórdios da regulação dos medicamentos, anos 40-50.” In *Congresso Luso-Brasileiro de História das Ciências. Universidade de Coimbra, 26 a 29 de Outubro de 2011. Livro de Actas*, editado por Carlos Folhais, Carlota Simões e Décio Martins, 929–942. Coimbra, 2011.
- Stewart, John. “The political economy of the British National Health Service, 1945-1975: opportunities and constraints?” *Medical history* 52.4 (2008): 453–70.
- Sykes, Richard. “Penicillin: from discovery to product.” *Bulletin of the World Health Organization* 79.8 (2001): 778–779.
- Synge, R. L. M. “Early work on gramicidin S.” In *The history of antibiotics. A Symposium*. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, editado por John Parascandola, 97–100. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- Tager, M. “John F. Fulton, coccidioidomycosis, and penicillin.” *The Yale journal of biology and medicine* 49.4 (1976): 391–8.

- Tomasz, Alexander. "Lessons from the first antibiotic era." In *Fighting infection in the 21st Century*, editado por P.W. Andrew et al., 198–216. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000.
- Torgal, Luís Reis. *Estados Novos – Estado Novo. 2 vols.* 2ª ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2009.
- Valier, Helen e Carsten Timmermann. "Clinical trials and the reorganization of medical research in post-Second World War Britain." *Medical history* 52.4 (2008): 493–510.
- Vieira, Ismael Cerqueira. "Conhecer , tratar e combater a ‘ peste branca ’. A tisiologia e a luta contra a tuberculose em Portugal (1853-1975)". Universidade do Porto, 2012.
- Wainwright, M. "The history of the therapeutic use of crude penicillin." *Medical History* 31.1 (1987): 41–50.
- Wainwright, Milton. "A Day with Fleming's Famous Petri Dish and the Case of the Missing Page." *Microbiologist* September (2006): 28–30.
- . "Fleming's Unfinished." *Perspectives in Biology and Medicine* 45.4 (2002): 529–538.
- . "How two antimicrobials altered the history of the modern world." *Microbiology Today* February (2007): 16–18.
- . *Miracle cure - The story of penicillin and the golden age of antibiotics.* vols. Oxford, 1990.
- . "Moulds in ancient and more recent medicine." *Mycologist* 3.1 (1989): 21–23.
- Wainwright, Milton e Harold T Swan. "C . G . Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy." *Medical History* 30 (1986): 42–56.
- Waller, J. *Fabulous science: fact and fiction in the history of scientific discovery.* Oxford: Oxford University Press, 2004.
- Ward, Patricia Spain. "Antibiosis and international relations at the close of world war II." In *The history of antibiotics. A Symposium.* Madison: American Institute of the History of Pharmacy, editado por John Parascandola. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.

- Whorton, James. “‘Antyibiotic Abandon’: the resurgence of therapeutic rationalism.” In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 125–136. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- Willcox, R. R. “Fifty Years since the Conception of an Organized Venereal Diseases Service in Great Britain: The Royal Commission of 1916.” *British Journal Of Venereal Diseases* 43.1 (1967): 1–9.
- Worthen, D.B. “American pharmaceutical patents from a historical perspective.” *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 7.6 (2003): 36–41.
- Wyatt, H V. “Robert Pulvertaft’s use of crude penicillin in Cairo.” *Medical History* 34 (1990): 320–326.
- Yagisawa, Yukimasa. “Early history of antibiotics in Japan.” In *The history of antibiotics. A Symposium. Madison: American Institute of the History of Pharmacy*, editado por John Parascandola, 69–90. Madison: American Institute of the History of Pharmacy, 1980.
- “Bibliografia do Professor Doutor João Porto.” *Coimbra Médica* 14.7 (1967): 645–650.
- Bissaya-Barreto, Um homem de causas*. Coimbra: Edição da Fundação Bissaya-Barreto, 2008.
- “Prof. Doutor João Porto. In Memoriam.” *Coimbra Médica* 14.7 (1967): 639–643.
- “Prof. Luís Zamith no dia do seu 70º aniversário.” *Coimbra Médica* 14.5 (1967): 391–397.
- “Professor Doutor João Porto (Homenagem por motivo da sua jubilação).” *Coimbra Médica* 8.7 (1961): 689–699.
- “Professor Luís Augusto de Moraes Zamith.” *O Médico* 44.829 (1967): 190–192.