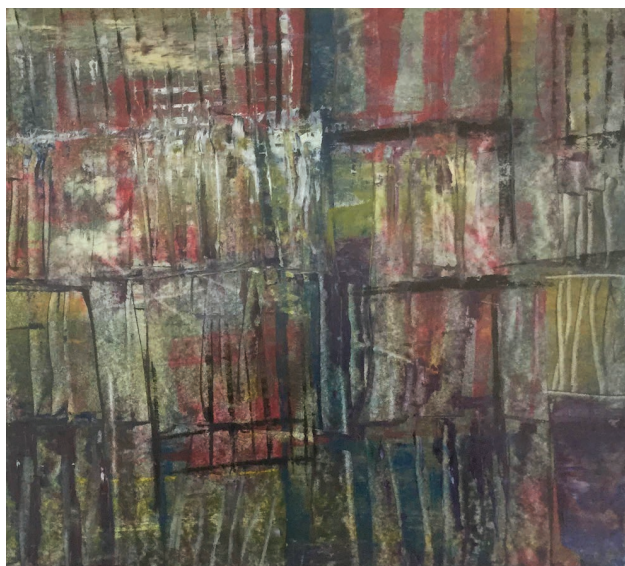


Victoria Bell

A RECEÇÃO DA PENICILINA EM PORTUGAL

na literatura médico-farmacêutica
e na imprensa diária
(anos 40-60 do século XX)



Diretores (Main Editors)

João Rui Pita e Ana Leonor Pereira
Universidade de Coimbra

Os originais enviados são sujeitos
a apreciação científica por referees.

Coordenação Editorial (editorial coordinator)

Maria João Padez Ferreira de Castro

Edição

Imprensa da Universidade de Coimbra
Email: imprensa@uc.pt
URL: http://www.uc.pt/imprensa_uc
Vendas online: <http://www.livrariadaimprensa.uc.pt>

Design

Imprensa da Universidade de Coimbra

Imagem da Capa

Reprodução parcial de quadro de Pedro Freitas(1953-2016)
intitulado "A biblioteca".
Coleção particular

Infografia

Bookpaper

Impressão e Acabamento

Simões e Linhares, Lda.

ISSN

2183-9832

ISBN

978-989-26-1311-6

ISBN Digital

978-989-26-1312-3

DOI

<https://doi.org/10.14195/978-989-26-1312-3>

Depósito Legal

456049/19

Obra publicada com a colaboração de:

2



CENTRO DE ESTUDOS
E PESQUISA
EM MATEMÁTICA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Os volumes desta coleção encontram-se indexados e catalogados
na Base de dados da Web of Science.

© MAIO 2019, IMPRENSA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

VICTORIA BELL

A receção da penicilina em Portugal
na literatura médico-farmacêutica
e na imprensa diária
(anos 40-60 do século xx)



• COIMBRA 2019

CONSELHO EDITORIAL (EDITORIAL BOARD)

Alain Touwaide

Institute for the Preservation of Medical Traditions, Smithsonian Institution,
Washington, USA

Anita Magowska

Poznan University of Medical Sciences, Poland

António Gonzalez Bueno

Universidad Complutense de Madrid, España

Emanuela Appetiti

Institute for the Preservation of Medical Traditions, Smithsonian Institution,
Washington, USA

Javier Puerto

Universidad Complutense de Madrid, España

Jean-Noel Missa

Université Libre de Bruxelles, Belgique

Juan António Rodriguez Sanchez

Universidad de Salamanca, España

Márcia Ferraz

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Brasil

Olivier Lafont

Université de Rouen, France

Patricia Aceves

Universidad Autónoma Metropolitana, Xoximilco, México

Pedro Ricardo Fonseca

Universidade de Coimbra, Portugal

Philip Rieder

Université de Genève, Suisse

Stéphane Tirard

Université de Nantes, France

Stuart Anderson

London School of Hygiene and Tropical Medicine, Great Britain

Tania Fonseca

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Victoria Bell

Universidade de Coimbra, Portugal

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2. A descoberta de penicilina em 1928 e suas consequências científicas e sanitárias.....	13
2.1. Introdução.....	13
2.2. A investigação pioneira de Alexandre Fleming	15
2.3. O papel decisivo de Howard Florey e Ernst Chain na transformação da penicilina em medicamento	34
2.4. Desenvolvimento da penicilina nos Estados Unidos da América.....	45
2.5. A II Guerra Mundial e o desenvolvimento de medicamentos à base de penicilina – a utilização em massa nas tropas aliadas.....	51
2.6. Utilização clínica da penicilina.....	55
2.7. A industrialização da penicilina no pós-guerra	76
3. A penicilina em Portugal.....	87
3.1. A receção da penicilina em Portugal.....	87
3.2. Divulgação dos resultados científicos e clínicos vindos do estrangeiro	90
3.3. Divulgação da receção da penicilina na imprensa diária	111
3.4. As investigações científicas realizadas em Portugal	120
3.5. Divulgação da penicilina em Portugal na literatura técnica	176
3.5.1. Simposium Terapêutico	177
3.5.2. Farmacopeia Portuguesa.....	188

4. Conclusão.....	193
5. Fontes e bibliografia	199
5.1. Fontes manuscritas, policopiadas e imagens.....	199
5.1.1. Arquivo da Universidade de Coimbra.....	199
5.1.1.1. Hospitais da Universidade de Coimbra.....	199
5.1.1.2. Processos de Professores.....	199
5.1.2. Arquivo da Cruz Vermelha Portuguesa (Lisboa).....	200
5.1.2.1. Cruz Vermelha Portuguesa – Livros da correspondência expedida	200
5.1.2.2. Livros de correspondência recebida pela Cruz Vermelha Portuguesa	200
5.1.2.3. Junta Consultiva de Distribuição de Penicilina em Portugal ...	200
5.1.2.4. Comissão Central da Cruz Vermelha Portuguesa	201
5.1.2.5. Livro de Condecorações da Cruz Vermelha Portuguesa.....	202
5.1.3. Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos	202
5.2. Documentos oficiais e legislação	202
5.3. Bibliografia e fontes impressas	204

**A RECEÇÃO DA PENICILINA EM
PORTUGAL NA LITERATURA MÉDICO-
-FARMACÊUTICA E NA IMPRENSA DIÁRIA
(ANOS 40-60 DO SÉCULO XX)**

Resumo: A descoberta da penicilina e a sua introdução na terapêutica veio alterar por completo o prognóstico do tratamento das doenças infecciosas modificando o percurso da medicina e salvando inúmeras vidas. Foi uma das descobertas científicas mais mediáticas da história da medicina e constituiu o ponto de partida para a investigação de novos antibióticos. Portugal foi um dos primeiros países europeus, sem envolvimento direto na II Guerra Mundial, a obter penicilina para utilização na população civil. As boas relações diplomáticas existentes entre Portugal, Brasil e Estados Unidos da América (EUA) foram decisivas na obtenção do antibiótico para o nosso país. 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.

Abstract: The discovery and introduction of penicillin into therapeutics changed the prognostic of infectious diseases, altered the path of medicine and saved innumerable lives. It was

a major discovery in the history of medicine and represented the starting point for research that led to the discovery of other antibiotics. Portugal was one of the first European countries, non-participant in the II World War, to obtain penicillin for civilian use. Good diplomatic relations between Portugal, Brazil and the United States of America (USA) were decisive in attaining penicillin for our country. Portuguese pharmacists and physicians immediately perceived the significance of the antibiotic and developed innumerable studies pertaining the clinical applications and quality of the antibiotic.

1. INTRODUÇÃO

A receção da penicilina no que respeita à sua investigação, sua produção industrial, sua aplicação clínica até à sua receção na literatura científica tem sido objeto de pesquisas em diversos países do mundo. Os estudos históricos sobre a penicilina têm ocupado diversos historiadores da medicina e da farmácia e sobre o assunto têm sido publicados livros, artigos científicos e estudos de natureza mais divulgativa.

A presente obra tem por base parte da investigação que realizámos sobre a receção da penicilina em Portugal nos anos 40 e 60 do século XX e da qual resultou a nossa tese de doutoramento “Introdução dos antibióticos em Portugal: ciência, técnica e sociedade (anos 40 a 60 do século XX). Estudo de caso da penicilina” (FCT - Bolsa de doutoramento - SFRH/BD/62391/2009) apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este trabalho teve 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. Recomendamos ao leitor a con-

sulta da nossa tese de doutoramento para uma abordagem mais global do tema e para consulta de fontes e referências muito mais para além do que aqui está exposto. Para este livro foi feita uma seleção bibliográfica e foram adotadas na escrita e na estruturação da obra critérios ajustados a uma edição comercial sem perder o rigor científico.

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.

Nesta obra fazemos referência à descoberta da penicilina e ao seu percurso até ser transformado em medicamento. Analisámos a importância da II Guerra Mundial no desenvolvimento da produção industrial do antibiótico e a relevância que a cooperação entre investigadores, governantes e indústria farmacêutica de nações aliadas exerceu na concretização do projeto.

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.

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 importação regular de penicilina em Portugal, a partir de Setembro de 1944, 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.

Com a 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*. No âmbito da normalização da produção de medicamentos, da padronização de matérias-primas e da instituição de procedimentos de garantia da qualidade de ambos é inevitável fazer-se referência à *Farmacopeia Portuguesa*. Estas obras, o *Simposium Terapêutico* e a *Farmacopeia Portuguesa*, com propósitos muito diferentes, contribuiram para valorizar os conhecimentos existentes sobre a penicilina junto dos profissionais de saúde portugueses.

ocupação nazi e trabalhando em segredo conseguiram produzir com sucesso o bacinol, nome de código que atribuíram à penicilina¹³⁶.

A técnica de fermentação profunda embora fácil de realizar levantava três problemas de difícil resolução: a agitação, o arejamento e assepsia. Os investigadores 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 penicilina¹³⁷.

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, investigador de Peoria¹³⁸. Este produto excedente da agricultura fornecia a fonte de azoto necessária ao meio de cultura e diminuiu grandemente o custo da matéria-prima empregue, tendo sido a chave para a produção barata de penicilina¹³⁹.

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 passo seguinte foi procurar uma estirpe de *Penicillium*

¹³⁶ Burns, M., Bennett, J., & van Dijke, P. W. M. (2003). Code Name Bacinol. *ASM News*, 69(1), 25–31.

¹³⁷ Veja-se sobre este assunto, Burns, M. (2009). Wartime research to post-war production: Bacinol, dutch penicillin, 1940-1950. Em A. Romero, C. Gradmann, & M. Santemases (Eds.), *Circulation of Antibiotics : Journeys of Drug Standards , 1930-1970* (p. 262). Madrid.

¹³⁸ Penicillin: A Wartime Accomplishment. (1945). *Chemical & Engineering News*, 23(24), 2310–2316.

¹³⁹ Cf. Bud. *Penicillin Triumph and Tragedy*, op. cit., 36.

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 capacidade¹⁴⁰. 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 mililitro¹⁴¹. 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. 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 G¹⁴².

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.

¹⁴⁰ Penicillin: A Wartime Accomplishment, *op. cit.*

¹⁴¹ Cf. Bud. *Penicillin Triumph and Tragedy*, *op. cit.*, 40.

¹⁴² Hoeprich. *The Penicillins*, Old and New, *op. cit.*

Em 1945 foi dado mais um passo importante na história da penicilina. Dorothy Hodgkin (1910-1994)¹⁴³ determinou, através da cristalografia de raios X, a estrutura química tridimensional da penicilina¹⁴⁴. O resultado dos seus trabalhos só foi publicado em 1949¹⁴⁵. Até ser clarificada a estrutura da penicilina supunha-se que a síntese química da molécula iria solucionar os problemas da produção em larga escala¹⁴⁶ 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 viável¹⁴⁷.

A primeira administração de penicilina nos Estados Unidos ocorreu em Março de 1942 no New Haven Hospital em Yale¹⁴⁸. 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,

¹⁴³ 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.

¹⁴⁴ Editorial Board of the Monograph on Chemistry of Penicillin. (1947). The Chemical Study of Penicillin: A brief history. *Science*, 105(2737), 563–659.

¹⁴⁵ Crowfoot, D., Bunn, C. W., Rogers-Low, B. W., & Turner-Jones, A. (1949). X-ray Crystallographic investigation of the structure of penicillin. Em H. T. Clarke, J. R. Johnson, & R. Robinson (Eds.), *Chemistry of Penicillin* (pp. 310–367). Princeton University Press.

¹⁴⁶ Santos, M. S. dos. (1944). Penicilina e produtos similares. *Notícias Farmacêuticas*, 10(9-10), 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.

¹⁴⁷ Brown. *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, op. cit., 227.

¹⁴⁸ Editoriais (1944). The history of penicillin. *The Journal of the American Medical Association*, 126(3), 170–172.

a tentar obter o novo medicamento – a penicilina¹⁴⁹. 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 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 horas¹⁵⁰. Poucas horas após a instituição da terapêutica a temperatura da doente baixou para valores normais, a urina da paciente foi recuperada para extração da penicilina¹⁵¹. Na segunda-feira seguinte a paciente encontrava-se desperta e já se alimentava¹⁵². Em 2008 Charles Grossman publicou no *Annals of Internal Medicine* o artigo “The first use of penicillin in the United States”¹⁵³ 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 1999¹⁵⁴.

¹⁴⁹ Tager, M. (1976). John F. Fulton, coccidioidomycosis, and penicillin. *The Yale journal of biology and medicine*, 49(4), 391–8.

¹⁵⁰ Grossman. The First Use of Penicillin in the United States, *op. cit.*

¹⁵¹ Cf. Goodman, L. S., & Gilman, A. (1955). *The pharmacological basis of therapeutics* (2 nd Editi.). New York: The MacMillan Company, 1325.

¹⁵² Cf. Queijo. *Breakthrough - How the 10 greatest discoveries in medicine saved millions and changed our view of the world*, *op. cit.*, 155.

¹⁵³ Grossman. The First Use of Penicillin in the United States, *op. cit.*

¹⁵⁴ Saxon, W. (9 de Junho de1999). Anne Miller, 90, first patient who was saved by penicillin. *The New York Times*. New York.

2.5. 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, os melhores meios de administração do medicamento e tempo ideal de tratamento¹⁵⁵. 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. A partir 27 de Agosto de 1942 com a publicação do artigo “Penicillium”¹⁵⁶ 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”¹⁵⁷ 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

¹⁵⁵ The Penicillin Position. (1943). *British Medical Journal*, 2(4312), 269–270.

¹⁵⁶ Penicillium. (Londres, 27 Agosto, 1942). *The Times*, p. 5. London, UK.

¹⁵⁷ Shama, G. (2008). Antibiotics: the BBC, penicillin, and the Second World War. *British Medical Journal*, 337(7684), 1464–1466. Trata-se de um estudo onde fica muito clara a importância da divulgação pelos *media* da penicilina.

de governantes, financiadores, investigadores, indústria farmacêutica e do próprio público tornando-a num fenómeno mediático que transformou profundamente o modo de pensar e agir¹⁵⁸. 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 penicilina¹⁵⁹. No entanto mesmo com o apoio governamental e da equipa de Oxford os poucos recursos da 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

¹⁵⁸ Cf. Coghill. *Penicillin-science's Cinderella*, *op. cit.*

¹⁵⁹ Cf. Brown. *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*, 143.

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 lucro¹⁶⁰.

As dificuldades impostas pela guerra inviabilizaram o desenvolvimento do projeto de produção de penicilina em grande escala pela indústria farmacêutica britânica. 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 partiu 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 Richards¹⁶¹.

Após a chegada aos EUA Florey contactou por intermédio de John Fulton, seu contemporâneo da Universidade de Cambridge, com o

¹⁶⁰ Cf. Masters. *Miracle drug: the inner history of penicillin*, op. cit., 136.

¹⁶¹ Stewart, I. (1948). *Organizing Scientific Research for War The Administrative History of the Office of Scientific Research and Development* (1st ed.). Boston: Little, Brown and Company, 98.

presidente do National Research Council, Ross Granville Harrison (1870-1959), 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.

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 penicilina¹⁶². 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 Northern 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 projeto¹⁶³. 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 escassa¹⁶⁴.

¹⁶² Brown. *Penicillin man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution*, *op. cit.*, 173.

¹⁶³ Coghill. *Penicillin-science's Cinderella*, *op. cit.*

¹⁶⁴ Wyatt. *Robert Pulvertaft's use of crude penicillin in Cairo*, *op. cit.*

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 produzida¹⁶⁵.

Nos primeiros 5 meses de 1943 foram produzidas 400 milhões de unidades de penicilina. Nos 7 meses seguintes produziram-se 20.5 bilhões de unidades um aumento de mais de 500 vezes. A partir de Maio de 1945 já eram distribuídas 620 bilhões de unidades de todos os meses¹⁶⁶.

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 disso¹⁶⁷.

2.6. Utilização clínica da penicilina

Em 1942 a penicilina foi disponibilizada para uso militar. As primeiras doses do antibiótico 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

¹⁶⁵ Lax. *The Mold in Dr. Florey's Coat. The story of the penicillin miracle*, *op. cit.*, 222.

¹⁶⁶ Penicillin: A Wartime Accomplishment, *op. cit.*

¹⁶⁷ Cf. Casper, S. T. (2008). The origins of the Anglo-American Research Alliance and the incidence of civilian neuroses in Second World War Britain. *Medical history*, 52(3), 327-46.

contribuirá “para a sua utilização *larga manu*, a bem da humanidade sofredora”³⁰⁵. 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”³⁰⁶ são as primeiras palavras do artigo “Aumento da produção de Penicilina”³⁰⁷ publicado em Abril de 1944 que informa, “[a penicilina] ainda não foi empregada, segundo as nossas informações, em Portugal”³⁰⁸ mas “os médicos portugueses esperam, com ansiedade, o momento de poderem utilizar essa tão reclamada droga”³⁰⁹. 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.

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”³¹⁰ 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. Na sessão o Dr. Torres Gost, chefe de

³⁰⁵ Ibid.

³⁰⁶ Aumento da produção de penicilina (1944). *Jornal do Médico*, 4(81), 279-280.

³⁰⁷ Ibid.

³⁰⁸ Ibid.

³⁰⁹ Ibid.

³¹⁰ Novidades médicas – Penicilina (1944). *Jornal do Médico*, 4(82), 319.

clínica do Hospital del Rey, apresentou um caso clínico 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 (não é referida 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 insuficiente³¹¹. Embora o clínico refira que “a descoberta de penicilina é a maior destes últimos tempos”³¹² 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 panacea”³¹³ e que não passa de um medicamento “entre os muitos remédios que a medicina utiliza”³¹⁴. A sua exposição foi comentada por vários médicos, um dos quais expõe a importância de testar a sensibilidade do agente infetante. Pressupomos que o caso clínico apresentado pelo Dr. Gost se trata do mesmo caso mencionado no artigo “La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica”³¹⁵ publicado em 2007 na *Revista Espanhola Quimioterapia*.

³¹¹ A revista *Portugal Médico*, em “Informações diversas sobre a penicilina” publicado na sua rubrica *Notas Várias* também faz referência a este artigo.

³¹² Novidades médicas – Penicilina, *op. cit.*.

³¹³ *Ibid.*

³¹⁴ *Ibid.*

³¹⁵ González, J. & Orero, A. (2007). La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica. *Revista Espanhola Quimioterapia* 20(4), 446-450.

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 inglesas³¹⁶, no entanto, ao consultarmos outras revistas científicas da época³¹⁷ verificamos que esta situação não mostrou ser impeditiva na divulgação de artigos originais traduzidos³¹⁸ 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*³¹⁹ 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 traduzidos³²⁰ de diversos artigos desta revista americana sobre a utilização clínica da penicilina e o sobre o tratamento de diversas enfermidades com o medicamento.

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 encontrámos publicado na *Lisboa Médica*

³¹⁶ Rico. Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias, *op. cit.*

³¹⁷ Veja-se a revista *Portugal Médico, Clínica, Higiene e Hidrologia e A Medicina Contemporânea*

³¹⁸ Revista dos jornais (1944). *Clínica, Higiene e Hidrologia*, 10(4), 113–132.

³¹⁹ Revista dos jornais de medicina (1944). *Lisboa Médica*, 21, 384–391.

³²⁰ O resumo e a tradução são da autoria de Paula Nogueira

foi o artigo “Uso clínico da penicilina: Observação em 100 casos”³²¹ 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”³²². 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”³²³ 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. Apesar do resumo publicado na revista *Lisboa Médica* omitir alguns factos historicamente importantes, veiculados no artigo original, entendemos que o seu objetivo era informar os clínicos portugueses sobre o modo de utilização deste novo medicamento e quais as patologias suscetíveis de serem tratadas com ele.

³²¹ Revista dos jornais de medicina - Uso clínico da penicilina: Observação em 100 casos (1944). *Lisboa Médica*, 21, 384–386.

³²² Dawson & Hobby. The clinical use of penicillin - Observations in one hundred cases, *op. cit.*

³²³ Revista dos jornais de medicina - Uso clínico da penicilina (1944). *Lisboa Médica*, 21, 386–387.

Três artigos de grande relevância 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 sífilis³²⁴. O primeiro resumo “Tratamento pela penicilina da sífilis precoce”³²⁵ é referente ao artigo “Penicillin treatment of early syphilis: II”³²⁶. 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”³²⁷, 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”³²⁸. O artigo original é mais pormenorizado, refere 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 1944³²⁹.

O artigo seguinte desta série, “The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases”³³⁰ encontra-se resumido de uma forma bastante sintetizada na revista *Lisboa Médica*,

³²⁴ Revista dos jornais de medicina (1944). *Lisboa Médica*, 21, 586–590.

³²⁵ Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce (1944). *Lisboa Médica*, 21, 586–588.

³²⁶ Mahoney et al.. Penicillin treatment of early syphilis: II, *op. cit.*

³²⁷ Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce, *op. cit.*

³²⁸ *Ibid.*

³²⁹ Mahoney et al.. Penicillin treatment of early syphilis: II, *op. cit.*

³³⁰ Moore et al.. The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases, *op. cit.*

com título “Tratamento da sífilis precoce pela penicilina”³³¹. 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 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. 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 1944³³².

O último artigo, desta série, sobre utilização de penicilina no tratamento da sífilis resumido pela revista *Lisboa Médica*, “Acção da penicilina na sífilis tardia”³³³, é uma síntese do artigo “The action of penicillin in late syphilis”³³⁴. 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

³³¹ Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce (1944). *Lisboa Médica*, 21, 588–589.

³³² Moore et al.. The treatment of early syphilis with penicillin - A preliminary report of 1418 cases, *op. cit.*

³³³ Revista dos jornais de medicina - Acção da penicilina na sífilis tardia (1944). *Lisboa Médica*, 21, 589–590.

³³⁴ Stokes, J. H., Sternberg, T. H., Schwartz, W. H., Mahoney, J. F., Moore, J. E., & Wood, W. B. (1944). The action of penicillin in late syphilis. *The Journal of the American Medical Association*, 126(2), 73–80.

no tratamento da sífilis”³³⁵. 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 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*³³⁶, Armando Narciso, expõe as razões que levaram o número de Abril a ser dedicado a esta matéria, segundo ele “a des-

³³⁵ Revista dos jornais de medicina - Acção da penicilina na sífilis tardia, *op. cit.*.

³³⁶ Narciso, A. (1944). Editorial. *Clínica, Higiene e Hidrologia*, 10(4), 93-94.

coberta 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”³³⁷. Sobre a penicilina continua “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”³³⁸. Neste sentido “resolvemos dar aos nossos leitores uma exposição, completa quanto possível, da matéria”³³⁹. Na opinião do autor isto não poderia ser feito “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 penicilinoterapia e redigido pelos célebres cientistas ingleses a quem a humanidade ficou devendo mais este valioso benefício”³⁴⁰. 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*. Os originais destes artigos foram publicados no primeiro número do *British Medical Bulletin* de 1944. 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 destes 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.

³³⁷ Ibid.

³³⁸ Ibid.

³³⁹ Ibid.

³⁴⁰ Ibid.

Os trabalhos publicados abordam diversas questões relacionadas com a penicilina. Surgem artigos com um âmbito mais generalista como o trabalho 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*³⁴¹. No artigo “Considerações gerais sobre a penicilina”³⁴², o autor aborda a descoberta das sulfamidas e as expectativas que, rapidamente, se desvaneceram sobre a conquista das infeções bacterianas, referindo que a descoberta da penicilina veio “resolver aquilo em que as sulfamidas haviam falhado”³⁴³, e que “o seu valor é tal que excede em muito a nossa imaginação”³⁴⁴. O autor alerta, no entanto, que o uso do medicamento não deve ser indiscriminado.

O artigo de Alexander Fleming “A descoberta da penicilina”³⁴⁵ 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.

³⁴¹ Obituary (1979). *British Medical Journal*, 2(6192), 740–741.

³⁴² Garrod, L. P. (1944). Considerações gerais sobre a penicilina. *Clínica, Higiene e Hidrologia*, 10(4), 95–98.

³⁴³ Ibid.

³⁴⁴ Ibid.

³⁴⁵ Fleming, A. (1944a). A descoberta da penicilina. *Clínica, Higiene e Hidrologia*, 10(4), 98–99.

cutivos da citada revista. Na primeira parte de “Penicilina – Revista geral”⁴⁶⁶ o autor faz uma abordagem histórica da 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”⁴⁶⁷.

Pimentel Barata esclarece que a necessidade de determinar a potência dos solutos de penicilina levou à criação de uma unidade

⁴⁶⁶ Barata, P. (1945b). Penicilina – Revista geral. *Jornal do Médico*, 6(131), 277-288.

⁴⁶⁷ Ibid.

biológica designada por unidade de Oxford⁴⁶⁸. 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. 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 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 válidos, 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 cada uma e expondo 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. Explica que o recurso a estes métodos se deve à escassez de medicamento puro. Relativamente à utilização de penicilina em associações medicamentosas o autor revela que existem opiniões contraditórias

⁴⁶⁸ Ibid.

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”⁴⁶⁹ Pimentel Barata menciona as vantagens decorrentes da absorção lenta da penicilina, referindo as técnicas utilizadas para a prolon-

⁴⁶⁹ Barata, P. (1945b). Penicilina - Revista geral. *Jornal do Médico*, 6(132), 313-321.

gar 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 Pimentel Barata 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. O autor 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”⁴⁷⁰ 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 conseqüentemente a sua concentração plasmática. O autor alerta que em infeções graves o tratamento deve ser prolongado por mais dois a cinco dias após a 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, ressalvando que nesta não foram incluídas aquelas que são eficazmente tratadas por “sulfamidas ou por outros agentes

⁴⁷⁰ Ibid.

quimioterápicos”⁴⁷¹. 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”⁴⁷² Pimentel Barata refere algumas indicações terapêuticas nas quais a utilização da penicilina ainda se encontra em estudo, como a sífilis. Aborda também a ação da penicilina em diversas especialidades médicas e expõe 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”⁴⁷³. 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

⁴⁷¹ Ibid.

⁴⁷² Barata, P. (1945b). Penicilina – Revista geral. *Jornal do Médico*, 6(133), 355-360.

⁴⁷³ Carvalho, L. S. (1949). *Penicilina – Propriedades, Ensaios e Preparações Galénicas*. Coimbra: Coimbra Editora, Limitada. Veja-se sobre L. Silva Carvalho o seu processo de Professor no Arquivo da Universidade de Coimbra (DIV-S1°D-E6-T2)

de um conhecimento global disperso por milhares de artigos”⁴⁷⁴ e que 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 “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

⁴⁷⁴ Carvalho. *Penicilina – Propriedades, Ensaios e Preparações Galénicas*, op. cit., V.

(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”⁴⁷⁵.

Após o lançamento do livro Luís da Silva Carvalho concedeu uma entrevista à revista *Eco Farmacêutico*⁴⁷⁶. 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”⁴⁷⁷ que facilitem a sua atualização profissional. Através do artigo também somos conhecedores que a imprensa estrangeira, espanhola e brasileira, divulgou “por forma cativante”⁴⁷⁸ 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”⁴⁷⁹ e informa-nos sobre o “preço, a pronto, 190\$00, mas facilita-se a sua aquisição em 4 prestações mensais de escudos 50\$00”⁴⁸⁰.

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”⁴⁸¹. O artigo, bastante técnico, foca a preparação de “pastilles” de penicilina.

⁴⁷⁵ Ibid.

⁴⁷⁶ Entrevista à volta de um livro (1950). *Eco Farmacêutico*, 12(103), 4-5.

⁴⁷⁷ Ibid.

⁴⁷⁸ Ibid.

⁴⁷⁹ Publicidade à obra «Penicilina - Propriedades, Ensaios e Preparações Galénica» (1950). *Eco Farmacêutico*, 12(103), 5.

⁴⁸⁰ Ibid.

⁴⁸¹ Carvalho, L. S. (1947). Noções de farmacotecnia das preparações penicilínicas. *Jornal dos Farmacêuticos*, 6(55), 5-21.

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 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 ser tidos 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 tema⁴⁸² tenha optado por dar continuidade ao seu trabalho através da publicação da obra “Penicilina – Propriedades, Ensaios e Preparações Galénicas”⁴⁸³.

Outra série de trabalhos pioneiros realizados no nosso país, sobre a utilização de penicilina, são os estudos 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 tromboflebitis do seio lateral” e o tema foi discutido na reunião de Janeiro de 1945 do Corpo Clínico⁴⁸⁴ do

⁴⁸² Entrevista à volta de um livro, *op. cit.*

⁴⁸³ Carvalho. *Penicilina – Propriedades, Ensaios e Preparações Galénicas, op. cit.*

⁴⁸⁴ Reuniões científicas – Clínica de oto-rino-laringologia – Hospital St António dos Capuchos n.º 25 e 26 (1945). *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Cívicos de Lisboa*, 6(25-26), 78-85.

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 tromboflebitis 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 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 facto 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*⁴⁸⁵ e a *Clínica, Higiene e Hidrologia*⁴⁸⁶, onde também surge 1943 como o ano em que foram observados os referidos casos tratados com penicilina.

⁴⁸⁵ *Clínica oto-rino-laringológica do Hospital de St. António dos Capuchos* (1945). *Jornal do Médico*, 5(106), 322.

⁴⁸⁶ Hospitais Civis de Lisboa (1945). *Clínica, Higiene e Hidrologia*, 11(2), 51-52.

- Reid, R. D. (1935). Some properties of a bacterial-inhibitory substance produced by a mold. *Journal of Bacteriology*, 29(2), 215-221.
- Reis, A. (1946). Sobre a penicilina em ginecologia e obstetrícia. *Portugal Médico*, 30(4), 147-151.
- Reuniões científicas - Clínica de oto-rino-laringologia - Hospital Stº António dos Capuchos nº25 e 26 (1945). *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Cíveis de Lisboa*, 6(25-26), 78-85.
- Reuniões científicas – Hospital St. António dos Capuchos – Clínica oto-rino-laringológica nº27 (1945). *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Cíveis de Lisboa*, 6(27), 73-76.
- Reuniões científicas – Hospital St. António dos Capuchos – Clínica oto-rino-laringológica n.º 28 (1945). *Boletim Clínico e de Estatística dos Hospitais Cíveis de Lisboa*, 6(28), 45-47.
- Revista dos jornais (1944). *Clínica, Higiene e Hidrologia*, 10(4), 113-132.
- Revista dos jornais de medicina (1944). *Lisboa Médica*, 21, 384-391.
- Revista dos jornais de medicina (1944). *Lisboa Médica*, 21, 586-590.
- Revista dos jornais de medicina – Acção da penicilina na sífilis tardia (1944). *Lisboa Médica*, 21, 589-590.
- Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce (1944). *Lisboa Médica*, 21, 586-588.
- Revista dos jornais de medicina – Tratamento pela penicilina da sífilis precoce (1944). *Lisboa Médica*, 21, 588-589.
- Revista dos jornais de medicina – Uso clínico da penicilina (1944). *Lisboa Médica*, 21, 386-387.
- Revista dos jornais de medicina – Uso clínico da penicilina: Observação em 100 casos (1944). *Lisboa Médica*, 21, 384-386.
- Richards, A. N. (1943). Penicillin – Statement released by the Committee on Medical Research. *The Journal of the American Medical Association*, 122(4), 235-236.

- Richardson, R. (2001). Heatley's vessel. *The Lancet*, 357(9264), 1298.
- Rico, J. T. (1944a). Progressos na quimioterapia: fungos e bactéria. *A Medicina Contemporânea*, 62(Fevereiro), 33-44.
- Rico, J. T. (1944b). Progressos na quimioterapia: fungos e bactérias. *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa*, 108(1-3), 5-37.
- Rieder, P., Pereira, A. L., & Pita, J. R. (2006). *História Ecológico-Institucional do Corpo* (1.^a edição). Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra.
- Rigal, C. S. (2008). 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), 511-34.
- Robinson, G. L. (1947). Penicillin in general practice. *Postgraduate Medical Journal*, 23(256), 86-92.
- Romansky, M., & Rittman, G. (1944). A method of prolonging the action of penicillin. *Science*, 100(2592), 196-198.
- Ruah, M. (1946). Resultados do tratamento da gonorreia aguda no homem pela associação penicilina-sulfamida - Sobre os primeiros 100 casos consecutivos. *Clínica Contemporânea*, 1(8), 477-478.
- Ruggy, H. G. (1946). Recent Advances in Pharmacology and Materia Medica. *The Ohio Journal of Science*, 46(4), 208-210.
- Santos, C. A. D. dos. (2011). *História da Universidade do Porto* (2.^a Edição). Porto: Universidade do Porto Editorial.
- Santos, M. S. dos. (1944a). Actualidades terapêuticas – Penicilina e produtos similares. *Boletim Geral de Medicina*, 26(1-12), 38-47.
- Santos, M. S. dos. (1944b). Penicilina e produtos similares. *Notícias Farmacêuticas*, 10(9-10), 505-521.
- Santos, M. S. dos. (1944c). Preparação de penicilina. *Notícias Farmacêuticas*, 11(3-4), 146-159.

- Santos, M. S. dos. (1945). Aferição da penicilina. *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, 5, 42-59.
- Santos, M. S. dos. (1947). *Formas farmacêuticas de penicilina* (1ª Edição.). Coimbra: Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra.
- Saxon, W. (1999). Anne Miller, 90, first patient who was saved by penicillin. *The New York Times*. New York.
- Schonwald, P. (1944). A New Era in the Fight Against Microbes. *Chest*, 10(1), 41-46.
- Schurr, P. H. (2005). The evolution of field neurosurgery in the British Army. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 98(9), 423-427.
- Shama, G. (2008). Antibiotics: the BBC, penicillin, and the Second World War. *British Medical Journal*, 337(7684), 1464-1466.
- Substancias bactericidas extraídas dos fungos (1943). *Jornal do Médico*, 3(61), 299.
- Silva, J. P. da. (2011). Recordando Maria Serpa dos Santos. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 17(98), 71.
- Stewart, I. (1948). *Organizing Scientific Research for War The Administrative History of the Office of Scientific Research and Development* (1st ed.). Boston: Little, Brown and Company.
- Stewart, J. (2008). The political economy of the British National Health Service, 1945-1975: opportunities and constraints? *Medical history*, 52(4), 453-70.
- Stokes, J. H., Sternberg, T. H., Schwartz, W. H., Mahoney, J. F., Moore, J. E., & Wood, W. B. (1944). The action of penicillin in late syphilis. *The Journal of the American Medical Association*, 126(2), 73-80.
- Surgeon general Kirk issues statement on penicillin. (1943). *The Journal of the American Medical Association*, 123(15), 974.
- Tager, M. (1976). John F. Fulton, coccidioidomycosis, and penicillin. *The Yale journal of biology and medicine*, 49(4), 391-8.

- The clinical use of penicillin. (1943). *Bumed News Letter*, 1(2), 10-11.
- The future of penicillin. (1946). *British Medical Journal*, 2(4476), 581-582.
- The Penicillin Position. (1943). *British Medical Journal*, 2(4312), 269-270.
- Thomas, E. W. (1949). Rapid treatment of syphilis with penicillin. I. A survey of the problem. *Bulletin of the World Health Organization*, 2(17), 233-248.
- Um caso de cura dum fleimão gasoso pela penicilina. (1944, Novembro 18). *Diário de Lisboa*, p. 5. Lisboa.
- Uma maravilha da medicina moderna – A Penicilina (1944). *Jornal do Médico*, 4(76), 121.
- Valier, H., & Timmermann, C. (2008). Clinical trials and the reorganization of medical research in post-Second World War Britain. *Medical history*, 52(4), 493-510.
- Veio de Inglaterra a primeira dose de penicilina chegada a Portugal (1944, Julho 15). *Diário de Lisboa*, p. 4. Lisboa.
- VI Curso de Férias da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra (1945). *Notícias Farmacêuticas*, 11(9-10), 393-403.
- Vida Universitária. O VI Curso de Férias da Escola de Farmácia. (1944, 5 de Agosto). *Gazeta de Coimbra*, p. 1. Coimbra.
- Vieira, J. V. (1956). Um problema nacional – A mortalidade infantil I. *Boletim dos Serviços de Saúde Pública*, 3(2), 199-219.
- Wainwright, M. (1987). The history of the therapeutic use of crude penicillin. *Medical History*, 31(1), 41-50.
- Wainwright, M. (1989). Moulds in ancient and more recent medicine. *Mycologist*, 3(1), 21-23.
- Wainwright, M. (1990). *Miracle cure – The story of penicillin and the golden age of antibiotics*. Oxford.
- Wainwright, M., & Swan, H. T. (1986). C. G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy. *Medical History*, 30(1), 42-56.

- Waller, J. (2004). *Fabulous science: fact and fiction in the history of scientific discovery*. Oxford: Oxford University Press.
- Wayne, E. J., Colquhoun, J., & Burke, J. (1949). The use of procaine penicillin with aluminium monostearate in adults. *British Medical Journal*, 2(4640), 1319-1322.
- Whitby, L. (1948). The Changing Face of Medicine. *British Medical Journal*, 2(4565), 2-6.
- Willcox, R. R. (1962). Treatment of early venereal syphilis with antibiotics. *British Journal Of Venereal Diseases*, 38(3), 109-125.
- Willcox, R. R. (1967). 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), 1-9.
- Woodhall, B., Neill, R. G., & Dratz, H. M. (1949). Ultraviolet radiation as an adjunct in the control of post-operative neurosurgical infection. II Clinical experience 1938-1948. *Annals of Surgery*, 129(6), 820-824.
- Worthen, D. (2003). American pharmaceutical patents from a historical perspective. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 7(6), 36-41.
- Wyatt, H. V. (1990). Robert Pulvertaft's use of crude penicillin in Cairo. *Medical History*, 34(3), 320-326.
- Zamith, L. de M. (1947). Aquisições recentes da urologia. *Coimbra Médica*, 14(7), 361-379.

ÚLTIMOS TÍTULOS PUBLICADOS

- 1 - Ana Leonor Pereira; João Rui Pita
[Coordenadores]
— *Miguel Bombarda (1851-1910) e as singularidades de uma época* (2006)
- 2 - João Rui Pita; Ana Leonor Pereira
[Coordenadores]
— *Rotas da Natureza. Cientistas, Viagens, Expedições e Instituições* (2006)
- 3 - Ana Leonor Pereira; Heloísa Bertol Domingues; João Rui Pita; Oswaldo Salaverry Garcia
— *A natureza, as suas histórias e os seus caminhos* (2006)
- 4 - Philip Rieder; Ana Leonor Pereira; João Rui Pita
— *História Ecológico-Institucional do Corpo* (2006)
- 5 - Sebastião Formosinho
— *Nos Bastidores da Ciência - 20 anos depois* (2007)
- 6 - Helena Nogueira
— *Os Lugares e a Saúde* (2008)
- 7 - Marco Steinert Santos
— *Virchow: medicina, ciência e sociedade no seu tempo* (2008)
- 8 - Ana Isabel Silva
— *A Arte de Enfermeiro. Escola de Enfermagem Dr. Ângelo da Fonseca* (2008)
- 9 - Sara Repolho
— *Sousa Martins: ciência e espiritualismo* (2008)
- 10 - Aliete Cunha-Oliveira
— *Preservativo, Sida e Saúde Pública* (2008)
- 11 - Jorge André
— *Ensinar a estudar Matemática em Engenharia* (2008)
- 12 - Bráulio de Almeida e Sousa
— *Psicoterapia Institucional: memória e actualidade* (2008)
- 13 - Alírio Queirós
— *A Recepção de Freud em Portugal* (2009)
- 14 - Augusto Moutinho Borges
— *Reais Hospitais Militares em Portugal* (2009)
- 15 - João Rui Pita
— *Escola de Farmácia de Coimbra* (2009)
- 16 - António Amorim da Costa
— *Ciência e Mito* (2010)
- 17 - António Piedade
— *Caminhos da Ciência* (2011)
- 18 - Ana Leonor Pereira, João Rui Pita e Pedro Ricardo Fonseca
— *Darwin, Evolution, Evolutionisms* (2011)
- 19 - Luís Quintais
— *Mestres da Verdade Invisível* (2012)
- 20 - Manuel Correia
— *Egas Moniz no seu labirinto* (2013)
- 21 - A. M. Amorim da Costa
— *Ciência no Singular* (2014)
- 22 - Victoria Bell
— *Penicilina em Portugal (anos 40-50 do século XX): receção, importação e primeiros tratamentos* (2016)
- 23 - Aliete Cunha-Oliveira
— *Para uma História do VIH/Sida em Portugal e dos 30 anos da epidemia (1983-2013)* (2017)
- 24 - Rui Manuel Pinto Costa
— *Ricardo Jorge. Ciência, humanismo e modernidade* (2018)

A presente coleção reúne originais de cultura científica resultantes da investigação no âmbito da história das ciências e das técnicas, da história da farmácia, da história da medicina e de outras dimensões das práticas científicas nas diferentes interfaces com a sociedade e os media.

Ciências e Culturas assume a complexidade das relações históricas entre as práticas científicas, o poder político e as utopias sociais.

A própria ciência é considerada uma cultura e fonte de culturas como a ficção científica, o imaginário tecnológico e outras simbologias enraizadas nas práticas científicas e fortemente comprometidas com os respetivos contextos históricos.

Em *Ciências e Culturas* o *e* não é apenas união; é relação conjuntiva, fonte de inovação pelo enlace de *diferentes*, como dois mundos abertos um ao outro em contínuo enamoramento.

ÚLTIMOS TÍTULOS PUBLICADOS

13 - Alírio Queirós — *A Recepção de Freud em Portugal* (2009)

14 - Augusto Moutinho Borges — *Reais Hospitais Militares em Portugal* (2009)

15 - João Rui Pita — *A Escola de Farmácia de Coimbra* (2009)

16 - António Amorim da Costa — *Ciência e Mito* (2010)

17 - António Piedade — *Caminhos de Ciência* (2011)

18 - Ana Leonor Pereira, João Rui Pita e Pedro Ricardo Fonseca (Eds.)
— *Darwin, Evolution, Evolutionisms* (2011)

19 - Luís Quintais — *Mestres da Verdade Invisível* (2012)

20 - Manuel Correia — *Egas Moniz no seu labirinto* (2013)

21 - A. M. Amorim da Costa — *Ciência no Singular* (2014)

22 - Victoria Bell — *Penicilina em Portugal (anos 40-50 do século XX):
recepção, importação e primeiros tratamentos* (2016)

23 - Aliete Cunha-Oliveira — *Para uma História do VIH/Sida em Portugal
e dos 30 anos da epidemia (1983-2013)* (2017)

24 - Rui Manuel Pinto Costa — *Ricardo Jorge . Ciência, humanismo e modernidade* (2018)