

Casa de Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde

DENIS GUEDES JOGAS JUNIOR

**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM
PERSPECTIVA HISTÓRICA E GLOBAL (1876-1944)**

Rio de Janeiro

2019

DENIS GUEDES JOGAS JUNIOR

**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM PERSPECTIVA
HISTÓRICA E GLOBAL (1876-1944)**

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz-Fiocruz, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor. Área de Concentração: História das Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Larry Benchimol

Coorientadora: Prof. Dra. Simone Petraglia Kropf

Rio de Janeiro

2019

DENIS GUEDES JOGAS JUNIOR

**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM PERSPECTIVA
HISTÓRICA E GLOBAL (1876-1944)**

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz-Fiocruz, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor. Área de Concentração: História das Ciências.

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Jaime Larry Benchimol (Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde) – Orientador

Professora Dra. Simone Petraglia Kropf (Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde) – Coorientadora

Professora Dra. Isabel Amaral (Faculdade de Ciência e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa)

Professora Dra. Marta de Almeida (Museu de Astronomia e Ciências Afins)

Professora Dra. Magali Romero de Sá (Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde)

Professora Dra. Tamara Rangel Viana (Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde)

Suplentes:

Professora Dr. Nelson Rodrigues Sanjad (Museu Paraense Emilio Goeldi)

Professora Dr. Luiz Otávio Ferreira (Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde)

Ficha Catalográfica

Ficha Catalográfica

J64l Jogas Junior, Denis Guedes.

Leishmaniose tegumentar americana em perspectiva histórica e global
(1876-1944). – Rio de Janeiro: s.n., 2019.
281 f.

Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) – Fundação
Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz, 2019.
Bibliografia: 242-281f.

1. Leishmaniose Mucocutânea. 2. Saúde Global. 3. Medicina Tropical.
4. História do Século XIX. 4. História do Século XX.

CDD 616.9364

Catálogo na fonte - Marise Terra Lachini – CRB6-351

Para Gael e Camila, minha família e fontes de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Esta tese de doutorado é um trabalho autoral, mas não seria possível escreve-la sem a participação e o suporte de muitas pessoas com as quais mantive contato, ao menos, nos últimos quatro anos.

Não há outra maneira de iniciar esta sessão que não seja agradecendo Jaime Benchimol e Simone Kropf, meus orientadores, pelo papel desempenhado na trajetória que culminou com o presente trabalho. Jaime demonstrou que além de um profissional altamente gabaritado, é também uma excelente pessoa, cujo tive a sorte de ter cruzado meu caminho. Demonstrando-se extremamente interessado em minha temática de investigação, ele foi, sem dúvida, o maior apologista da minha pesquisa. Perdi as contas de quantas tardes passamos conversando sobre as leishmanioses e sua história, de maneira tão empolgada, que um observador desatento, talvez, nos julgasse como loucos. Perdi as contas também de quantas vezes fui buscar informações sobre algum assunto específico e encontrei seus escritos como principal referência. Jaime me deu todo suporte e apoio que um doutorando necessita para a realização de suas investigações e sem demagogia, a realização deste trabalho só foi possível devido sua astucia e a perícia. Simone é outra peça de essencial importância na construção deste trabalho. Como abordarei na introdução, foi ela que incentivou a dar continuidade as minhas pesquisas sobre as leishmanioses e sua história no doutorado, me apresentou a perspectiva global/transnacional e indicou a pertinência desta abordagem na minha pesquisa. Simone me ajudou na construção do projeto apresentado no processo seletivo para o doutorado e promoveu meu contato com Kapil Raj, pesquisador da École des Hautes Études en Sciences Sociales, que me recebeu durante o estágio de doutoramento no exterior (doutorado sanduíche). Durante todo o período de doutorado, Simone também esteve atenta as questões extra-academicas e com grande presteza sempre se demonstrou dispostas a ajudar não apenas a mim, como também a minha família.

Sinto-me honrado pela oportunidade de ter cursado o doutorado no Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz-Fiocruz, instituição sem igual no país, não apenas devido a altíssima qualidade, como também pelo ambiente, estrutura e apoio acadêmico que proporciona aos seus discentes. Gostaria de agradecer a todo o corpo docente e, em especial àqueles que acompanharam minha trajetória desde o mestrado: Nísia Trindade Lima, Dominichi Miranda de Sá, Magali Romero de Sá, Gilberto Hochman, Luiz Antonio da Silva Teixeira, Luiz Otávio Ferreira, Marcos Cueto, Nara Azevedo, Robert

Wegner, André Felipe Candido da Silva, Tamara Rangel Vieira, Maria Rachel Frós da Fosneca, Gisele Sanglad, Dilene do Nascimento e Ana Teresa Venancio. Todos os docentes citados contribuíram ativamente na minha pesquisa, seja através de disciplinas, grupos de estudos ou mesmo conversas em congressos e nos corredores do PPGHCS. Agradeço aos bibliotecários da biblioteca de História das Ciências e da Saúde e, em especial à Marise Terra e também ao corpo técnico da Casa de Oswaldo Cruz e, em especial, ao Sandro Hilário, Maria Claudia Cruz, Paulo Chaga e Nelson Nascimento Silva.

Agradeço ainda aos meus pais, Denis Guedes Jogas e Ely Moreira Branco Jogas e irmãos Diogo Moreira Branco Jogas e Natasha Moreira Branco Jogas por todo suporte e incentivo aos estudos desde minha infância. Agradeço também aos sogros Ari Barbosa Mendes e Maria Isabel Menegardo Mendes que há três anos passaram a integrar minha família e também proporcionaram grande suporte para realização deste trabalho.

Agradeço à Camila Menegardo Mendes Jogas, minha esposa, por todo companheirismo, apoio, incentivo durante minha trajetória no doutorado. Sem ela este trabalho não seria possível, não apenas no que tange a questões pessoais, como também por sê-la historiadora e doutoranda do PPGHCS, situação singular, que nos permite travar debates históricos em alto nível.

Agradeço às agencia de fomento CAPES e, em especial, a FAPERJ por financiar esta pesquisa e torna-la possível.

RESUMO

Esta tese de doutorado tem por objetivo examinar a construção de conhecimento sobre leishmânias e leishmanioses encontradas na América do Sul, durante a primeira metade do século XX, e a maneira pela qual elas tornaram-se um instigante desafio científico para os adeptos da medicina tropical nesta região. O ponto central é demonstrar que, apesar das disputas pela hegemonia científica sul-americana, os pesquisadores e as instituições médico-científicas situadas em diferentes países, como Brasil, Peru, Paraguai e Argentina, tiveram sucesso na proposição e validação de suas ideias e concepções sobre a doença e o parasito observados nesta região. A partir de suas investigações sobre as leishmanioses, os atores que analiso participaram ativamente da construção e globalização dos parâmetros e preceitos da medicina tropical ao estabelecerem vigorosos canais de comunicações (pelos quais circulavam não apenas as ideias, como também espécimes e pessoas) com centros médicos estabelecidos em outros continentes, sobretudo, o Europeu, à medida em que trabalhos originais eram produzidos a partir deste contexto regional e publicados em renomados periódicos científicos que serviam como instrumentos de legitimação e difusão das temáticas consideradas próprias deste campo médico. Conforme demonstrarei ao longo deste trabalho, quando pesquisadores sul-americanos e outros estrangeiros que trabalhavam na região se inseriram neste debate, as leishmanioses já eram uma temática bastante valorizada pelos próceres da medicina tropical e, por isso, proporcionava visibilidade internacional às investigações desenvolvidas nesta região.

ABSTRACT

This doctoral thesis aims to examine the construction of knowledge about *Leishmania* and leishmaniasis found in South America during the first half of the twentieth century, and how they became an exciting scientific challenge for tropical medicine enthusiasts in these regions. The central point is to demonstrate that, despite the disputes over South American scientific hegemony, researchers and medical-scientific institutions located in different countries, such as Brazil, Peru, Paraguay and Argentina, were successful in proposing and validating their ideas and conceptions about the disease and parasite observed in this region. From their investigations into leishmaniasis, the actors here analyzed actively participated in the construction and globalization of the parameters and precepts of tropical medicine by establishing vigorous channels of communication (through which not only ideas but specimens and people circulated) with renowned medical centers set at different continents, especially the European, through original works were produced from this regional context and published in renowned scientific journals that served as instruments of legitimation and diffusion of the themes considered proper to this medical field. As I will show throughout this work, when South American researchers and other foreigners working in the region joined in this debate, leishmaniasis was already a topic that was highly valued by tropical medicine and, therefore, provided international visibility to research carried out in this region.

SUMÁRIO

Introdução	pág. 01
Capítulo 1 - Botão do Oriente: um indesejável souvenir tropical	pág. 27
1.1. O Botão do Oriente, os caçadores de micróbios e as bases da medicina tropical.....	pág. 28
1.2. Um novo problema científico para a medicina tropical: o calazar indiano e a gênese das leishmanioses.....	pág. 44
Capítulo 2 - Leishmânias e leishmanioses encontradas no Novo Mundo ...	pág. 57
2.1.A ‘fase paulista’ dos estudos das leishmanioses: a Estrada de Ferro Noroeste do Brasil e as Úlceras de Bauru.....	pág. 59
2.2. Um flagelo de diferença? Os primeiros debates entre unicistas e pluralistas sobre as leishmânias do continente sul-americano.....	pág. 68
2.3. Um caso de kala-azar asiático na América do Sul?.....	pág. 80
2.4. Um parasitologista francês no Brasil.....	pág. 86
2.5. A defesa da <i>Leishmania Brasiliensis</i> como protozoário particularizado da América do Sul.....	pág. 91
2.6. A fundação do Instituto Bacteriológico de Buenos Aires e os primeiros diagnósticos de leishmaniose na Argentina.....	pág. 97
Capítulo 3 - As leishmanioses e seus vetores: Construção e circulação de conhecimentos em escala global	pág. 104

3.1. Como se propaga o botão do Oriente? Primeiras teorias sobre a disseminação da leishmaniose cutânea.....	pág. 105
3.2. Os flebótomos em primeiro plano.....	pág. 113
3.3. A criação do Instituto Pasteur da Argélia e os estudos dos irmãos Sergent sobre a transmissão do botão do Oriente.....	pág. 126
3.4. Saul Adler e definição do mecanismo de transmissão do botão do Oriente.....	pág. 137
3.5. A Leishmaniose Tegumentar Americana e seus possíveis modos de transmissão.....	pág. 140
3.6. De Túnis a Jujuy: Charles Nicolle, Salvador Mazza e fundação da Missão de Estudo de Patologia Regional Argentina.....	pág.150
Capítulo 4 - Caminhos para o tratamento: os compostos antimoniais e a terapêutica da Leishmaniose Tegumentar Americana.....	pág. 157
4.1. É necessário tratar o botão do Oriente? Entre a conduta expectante e os compostos arsenicais de Ehrlich.....	pág. 158
4.2. Gaspar Vianna, o tártaro emético e a terapêutica da Leishmaniose Tegumentar Americana.....	pág. 163
4.3. A leishmaniose de mucosas como problema chave para a terapêutica: o retorno dos compostos arsenicais?.....	pág. 177
4.4 Do Cairo para Jujuy: o Congresso Internacional de Medicina e Higiene e a <i>Fuadina</i>	pág. 184

Capítulo 5 - Samuel Pessoa e a Comissão de Estudos da Leishmaniose em São Paulo.....	pág. 188
5.1. A construção de uma série histórica. Pesquisa científica, assistência médica e distribuição geográfica das leishmanioses em São Paulo.....	pág. 188
5.2. A interiorização da assistência médica em São Paulo.....	pág. 202
5.3. Samuel Pessoa e os trabalhos da ‘Comissão’: o interior paulista transformado em laboratório a céu aberto.....	pág. 206
5.4. A Leishmaniose Tegumentar Americana.....	pág. 233
Considerações Finais.....	pág. 237
Referências.....	pág. 242

Introdução

Por que estudar a leishmaniose tegumentar americana em perspectiva histórica e global? Responder a esta pergunta que tantas vezes foi feita ao autor da presente tese de doutorado é o que motiva a escrita desta introdução. Nela, pretendo detalhar a trajetória de pesquisa que me fez chegar a este tema de investigação, destacando tanto sua pertinência para o campo da História das Ciências, como a conveniência em se adotar a chamada perspectiva global na construção narrativa.

De maneira retrospectiva, considero que o ‘marco zero’ desta pesquisa foi minha viagem a Manaus para participar do I Seminário de História das Ciências na Amazônia, ocorrido entre os dias 18 e 20 de julho de 2012, no Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD/Fiocruz). Nesta ocasião, acabara de ingressar no curso de mestrado do Programa de Pós-Graduação de História das Ciências e da Saúde da Casa de Oswaldo, da Fundação Oswaldo Cruz, e minha pesquisa inicial versava sobre a expedição que Carlos Chagas havia comandado ao vale do Amazonas, entre 1912 e 1913, com o objetivo de realizar um levantamento sobre as condições epidemiológicas e de vida dos principais centros produtores de borracha, buscando identificar os ‘gargalos sanitários’ que faziam o produto nacional perder competitividade no mercado externo, já seriamente abalada pela nova concorrência desencadeada pela produção de borracha inglesa, racionalmente plantada em suas colônias asiáticas (Brasil, 1912, p. 166). Até este momento, pouco conhecia sobre as leishmanioses (muitas vezes confundidas por leigos, como eu, com a esquistossomose, por serem palavras quase homófonas), sendo minhas únicas noções provenientes das lembranças das aulas de biologia, no ensino médio, quando o professor destacou o papel de Gaspar Vianna, um ‘brilhante’ cientista nacional que havia descrito a *Leishmania braziliensis* como parasito responsável pela doença encontrada no Brasil.

Na capital manauara, permaneci por mais uma semana para realizar um levantamento de fontes primárias no Instituto Geográfico e Histórico do Amazonas (IGHA), em busca das prováveis repercussões na imprensa manauara da ‘Comissão Oswaldo Cruz’, como também era chamada a expedição médico-científica comandada por Chagas. Nas poucas reportagens que encontrei, percebi que grande relevância foi dada à utilização de um novo medicamento, o tártaro emético (antimônio trivalente), no enfrentamento das leishmanioses. Posteriormente, descobri ter sido a primeira vez que o referido fármaco fora testado em campo. Ao examinar o *Relatório sobre as condições médico-sanitárias do vale do Amazonas* (1913), principal produto

da referida expedição, percebi que o espaço dedicado às leishmanioses era consideravelmente maior quando comparado às outras doenças relatadas durante a viagem. Havia uma densa reflexão, então incompreensível para mim, sobre as variadas manifestações anômalas da doença que se propagavam às partes mucosas do corpo e apresentavam cursos clínicos muito mais extenso e agressivo do que a doença conhecida como botão do Oriente, encontrada em partes da Europa, África e Ásia. Ficou claro, no entanto, que apesar de ter observado tais anomalias o pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz atribuiu a doença vista no interior do Amazonas aos “corpúsculos específicos de Wright” ou à “*Leishmania* específica”, isto é, ao mesmo patógeno responsável pelo botão do Oriente - ou leishmaniose cutânea - no Velho Mundo (Cruz, 1913, p. 141, 142).

Quando retornei ao Rio de Janeiro e relatei os meus resultados da pesquisa, Nísia Trindade Lima e Dominichi Miranda de Sá, que à época atuavam respectivamente como orientadora e coorientadora da minha pesquisa de mestrado, solicitaram que eu me aprofundasse neste debate e sugeriram a realização de um levantamento comparativo entre o número de artigos publicados sobre a malária e as leishmanioses, nos índices do periódico científico *O Brasil Médico*, durante as primeiras décadas do século XX. Após constatar o grande volume de publicações sobre esta temática, elas sugeriram que eu passasse a investigar a história da leishmaniose no Brasil.

Ao iniciar meu levantamento sobre o estado da arte em que se encontrava a minha nova temática de pesquisa, percebi que, assim como as leishmanioses são consideradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma doença negligenciada,¹ sua história poderia ser igualmente classificada como negligenciada. Existiam (e continuam a existir) pouquíssimos trabalhos acadêmicos que analisam o contexto histórico e a maneira pela qual o conhecimento sobre esse grupo de moléstia foi produzido, validado e estabilizado. Via de regra, os estudos dedicados a descrever o histórico das pesquisas sobre este grupo de doenças foram produzidos, em forma de artigos, por médicos e/ou outros profissionais das áreas biomédicas com claro objetivo memorialístico de enaltecer os grandes feitos e personagens do passado ou de traçar uma espécie de fio condutor entre antigas e atuais pesquisas, conceitos e práticas neste campo

¹ Segundo o “Trabalhando para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas - Primeiro Relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas” (2010), a leishmaniose faz parte de um grupo de doenças tropicais negligenciadas que, “embora sejam diversificadas do ponto de vista médico”, “constituem um grupo, uma vez que todas estão fortemente associadas à pobreza, todas proliferam em ambientes empobrecidos e todas sobrevivem melhor em ambientes tropicais, onde tendem a coexistir”. OMS. “*Trabalhando para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas - Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas*”, 2010. Disponível em <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44440> acessado em 10/12/2019.

de estudo, que por vezes tomavam o conceito das ‘leishmanioses’ como algo natural e pré-existente ao mundo do início do século XX. Tais narrativas descontextualizavam assim as relações existentes entre a criação e o estudo desse gênero de protozoário, as políticas imperialistas europeias e o processo social e histórico de construção do campo da medicina tropical. No entanto, estes estudos, apesar de apresentarem, por vezes, algumas inconsistências nas informações históricas, foram extremamente importantes para o desenvolvimento inicial da pesquisa por serem ricos em informações bibliográficas e dados das investigações que provavelmente se perderiam no tempo, se não fossem estes tipos de registros.²

O manual médico *Leishmanioses. Kala-Azar, Bouton d'Orient, leishmaniose Américane*, lançado em 1917 pelo parasitologista francês Alphonse Laveran, foi de extrema importância para o desenvolvimento da minha pesquisa, tanto por ser seu autor um dos principais orquestradores dos estudos sobre as leishmanioses em nível global, quanto pelo objetivo de analisar e reunir os trabalhos sobre esta temática que foram produzidos nos quatorze anos que antecederam o lançamento do compendio (Laveran, 1917, p. II). É interessante destacar que este livro foi um dos poderosos instrumentos de legitimação da particularização das leishmânias e leishmanioses encontradas na região sul-americana, uma vez que Laveran participava, junto com diversos autores sul-americanos, dos circuitos de produção de conhecimento que defendiam a possibilidade de distinção da doença encontradas nesta região, em contraposição àquelas observadas no velho mundo.

A tese de doutorado de Anastácio de Queiroz Sousa, intitulada *Leishmaniose cutânea no Ceará: Aspectos históricos, clínicos e evolução terapêutica* e defendida em 2009 no Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, merece menção especial por apresentar um amplo levantamento de fontes históricas sobre os principais marcos da produção de conhecimento sobre este grupo de doenças, desde os estudos protagonizados por cientistas europeus até as pesquisas relacionadas à leishmaniose tegumentar americana, feita em grande medida por médicos que atuavam nos diferentes países sul-americanos. Sousa também construiu notas biográficas sobre personagens que considerou importantes nesta história, como Willian Boog

² Dentre tais trabalhos, podemos citar: Basano e Camargo, 2004; Jacobson, 2003; Killick-Kendrick, 2010; Silva, 2005; Do Vale e Furtado, 2005; Costa, 1992. Como exemplo de trabalhos que tomaram o conceito das leishmanioses como algo natural e pré-existente ao mundo do início do século XX, cito Furusawa e Borges, 2014. Já sobre a leishmaniose visceral existem os trabalhos do Dutta, 2005; 2009 e Gibson, 1983. Já sobre a problemática da leishmaniose visceral na região sul-americana e as tentativas, sobretudo, de Evandro Chagas de particularizá-las sob denominação de leishmaniose visceral americana (LVA), ver a dissertação de mestrado de Gualandi, 2013 e o artigo de Benchimol et al, 2019.

Leishman, Charles Donovan, Charles Louis Alphonse Laveran, James Homer Wright, Juliano Moreira, Antônio Carini, Gaspar de Oliveira Vianna, entre outros, que foram úteis para o mapeamento inicial dos personagens da história que me propus a construir.

Outro trabalho acadêmico que merece menção é a dissertação de mestrado de Roberta Rego de Souza Garção Magalhães intitulada *A leishmaniose tegumentar: estudo do 1º foco ocorrido na cidade do Rio de Janeiro*, defendida em 2001, na Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Magalhães analisou o ‘surto’ de leishmaniose tegumentar ocorrido no bairro das Laranjeiras, no Rio de Janeiro, em 1922, cenário epidêmico no qual Henrique de Beaurepaire Roham Aragão, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, conseguiu capturar flebótomos naturalmente infectados e, em seguida, reproduzir, em laboratório, feridas contendo protozoários do gênero *Leishmania*, em focinho de cachorros. Além do trabalho de Magalhães, os artigos “Les découvertes d’Edmond SERGENT sur la transmission vectorielle des agents de certaines maladies infectieuses humaines et animales”, publicado em 2007 no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, e “Stages in the identification of Phlebotomie sandflies as vectors of leishmaniasis and other tropical diseases”, publicado em 2005 na revista *Parassitologia*, ambos escritos pelo microbiologista francês Jean Paul Dedet, foram importantes para me fornecer uma ‘moldura’ global dos estudos que buscavam identificar os flebótomos como transmissores das leishmanioses no Velho Mundo, possibilitando que eu inserisse e contextualizasse as pesquisas no Brasil por Henrique Aragão.

Em 2014, defendi minha dissertação de mestrado no Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde, que posteriormente foi publicada como livro sob o título *Uma doença americana? A leishmaniose tegumentar e a medicina tropical no Brasil (1909 – 1927)*.³ Neste trabalho, que pode ser considerado o primeiro trabalho no campo de História das Ciências a retratar o debate médico-científico sobre as leishmanioses ocorrido no Brasil durante as primeiras décadas do século XX, destaquei a contribuição de pesquisadores brasileiros e, em menor parte, de outros países da América do Sul ao processo de construção de conhecimentos sobre manifestações anômalas de leishmanioses encontradas nesta região, no período compreendido entre 1909, quando foram feitos os primeiros diagnósticos parasitológicos da doença no sudeste brasileiro, e 1927, quando Henrique Aragão publicou seu segundo artigo atribuindo aos *Phlebotomus intermedius* (atualmente *Lutzomyia intermedius*) a transmissão da leishmaniose, através de seus estudos durante o surto epidêmico no Rio de Janeiro, acima

³ Agradeço ao amigo Leonardo Dallacqua de Carvalho pela indicação da editora Prismas e por facilitar meu contato com a editora Prismas para publicação do meu livro.

referido, momento em que, segundo argumentei, ‘fechou-se’ o primeiro ‘ciclo’ de pesquisas pela definição da tríade doença-parasito-vetor da ‘doença americana’.

Em minha banca de defesa de mestrado, Simone Kropf, que participou como arguidora interna do PPGHCS, sugeriu que no doutorado eu continuasse a dedicar-me à história das leishmanioses, aumentando o recorte temporal, abrangência territorial e o escopo da pesquisa proposta. Ela aconselhou que me informasse sobre o recente debate historiográfico concernente à história global/transnacional⁴, por acreditar sê-lo profícuo para análise do meu objeto de pesquisa, uma vez em que as leishmanioses apresentavam (e continuam apresentando) uma distribuição geográfica quase ‘global’⁵ e por representarem uma instigante temática de pesquisa que atraiu a atenção dos adeptos do campo da medicina tropical desde o início do século XX.

Apesar dos diferentes usos e definições que se têm atribuído à chamada ‘perspectiva global’, acredito que a imensa maioria - se não a totalidade - dos autores que se propõe a utilizá-la concordariam que o seu argumento norteador é o de que determinadas temáticas não podem ser compreendidas em sua totalidade através de uma análise que se atenha aos limites impostos pelo o que chamam de ‘nacionalismo metodológico’, isto é, a utilização do conceito de Estado nacional como categoria básica e organizadora de análise.⁶ Trata-se de empreender análises que ultrapassem as fronteiras nacionais e sigam os fluxos, interações, circulação, conexões, circuitos, transformações e também as clivagens e assimetrias existentes nos processos de construção das ciências.

Dessa forma, as maneiras pelas quais os conhecimentos científicos foram produzidos e estabilizados vêm constituindo um terreno particularmente fértil para este tipo de análise. Nos últimos anos, diferentes autores estão demonstrando a participação e o protagonismo de personagens localizados em regiões ‘não centrais’ na construção das mais diversas áreas do conhecimento, isto é, para além do que Bruno Latour denominou de ‘centrais de cálculos’ (Latour, 2000, p. 349-420; Raj, 2007; Fan, 2004). Contudo, aqueles que decidem trabalhar com esses preceitos devem tomar o duplo cuidado de não produzir uma narrativa “nativista” simplificadora, que busque meramente ‘revelar’ o protagonismo de um sábio não reconhecido

⁴ Existe uma grande pluralidade de termos, como história global, história transnacional, histórias conectadas, cruzadas, entre outros que balizam este debate historiográfico. Para um bom debate sobre esta questão, ver: SAUNIER, 2013. PRADO, 2013.

⁵ De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) as leishmanioses são endêmicas em mais de 98 países e territórios dos quatro continentes, com estimativas de, aproximadamente, 2 milhões de novos casos por ano e de 350 milhões de pessoas vivendo em áreas com risco de contraí-la (OMS, 2010, p. 95).

⁶ Sobre este debate, ver: Weinstein, 2013; Macleod, 2000.

– como uma espécie de apologia às regiões não-europeias –, nem cair na tentação de uma narrativa que presuma um mundo conectado como algo “natural”, onde pessoas, objetos, ideias e habilidades circulem de maneira livre, quando na realidade tais conexões são marcadas por assimetrias e tensões. Neste sentido, Fa-ti Fan (2012) adverte para a importância de se complexificar a própria ideia de circulação, pois ela pode induzir ao erro se sugerir que pessoas, informações e objetos materiais possam fluir por redes mundiais e canais de comunicações livremente, quando, na verdade, o que é chamado de ‘circulação’ só se dá mediante uma série de negociações, lutas (Fan, 2012, p. 252).

Outra importante questão para se ter em mente em uma análise que utilize do viés transnacional é a sua relação com as histórias nacionais e regionais. Apesar da reivindicação pela não centralidade de conceitos referidos à nação nessa estruturação analítica, os seus defensores não negam a existência ou a importância da dimensão nacional para o mundo moderno e/ou contemporâneo e para os processos que se constituem para além destes marcos. Ao contrário, os trabalhos realizados sob esta perspectiva advogam que a análise global de determinados processos deve complexificar e aprofundar as análises nacionais e regionais (Weinstein, 2013, p. 26; McCook, 2013, p. 773; Clavin, 2005, p. 436). Kapil Raj, por exemplo, busca analisar a natureza do conhecimento científico produzido a partir do contato e trocas entre europeus e sul-asiáticos, entre os finais dos séculos XVII e XIX, no contexto da expansão imperialista, examinando, para isso, as interações entre especialistas dessas diferentes culturas na produção de novos conhecimentos. Para Raj, estes encontros (marcados por assimetrias) pressupõem a transformação do que se coloca em contato, ou seja, a circulação é, em si própria, uma dimensão constitutiva da produção e certificação do conhecimento (Raj, 2007, p. 10, 11).

De acordo com Raj, tal perspectiva permite questionar o eurocentrismo da noção de “ciência moderna”, que desconsidera que a própria construção da dita “ciência ocidental” dependeu de encontros e interações (ainda que assimétricas) com espaços e culturas não-ocidentais e não-europeias (Raj, 2007, p.11). Sob tal perspectiva, Raj examina vários exemplos que mostram como o sul da Ásia não era um espaço de simples aplicação do conhecimento europeu, nem um vasto espaço para coletar informações a serem processadas na metrópole, mas uma região ativa e partícipe da emergência da ciência dita “moderna” (Raj, 2007, p.13). (Raj, 2007, p.11).⁷

⁷ Outro interessante exemplo, em um contexto completamente diferenciado, da maneira pela qual as análises transnacionais complementam, complexificam e fortalecem as histórias nacionais e regionais é o artigo Zuoyue

Contestando os modelos estruturais e difusionista da ciência, o viés transnacional habilita o analista a ir além das tradicionais narrativas que apontam os países da Europa e os Estados Unidos como “fazedores de história”, enquanto destinam às outras regiões um papel fundamentalmente receptivo (McCook, 2013, p. 774). Estes esforços, entretanto, têm se concentrado majoritariamente nas relações e zonas de contatos existentes entre países europeus e/ou o Estados Unidos com regiões asiáticas, como a China e a Índia.⁸ Há ainda muito a se produzir quanto às experiências colonialistas e pós-colonialista dos diferentes países da América Latina com suas respectivas metrópoles e também com os outros países da Europa ou ainda mesmo as trocas ocorridas no continente americano.⁹ Stuart McCook, na introdução da sessão *Focus* da revista *Isis*, de dezembro de 2013, destinada a estimular novos estudos transnacionais no contexto latino-americano, afirmou que “como região, a América Latina oferece um laboratório e modelo para explorar como a história global pode enriquecer histórias nacionais e regionais”. Considerando a ciência como parte importante do processo de construção da nação, McCook postulou que o período compreendido entre as metades dos séculos XIX e XX seria o momento chave da história global, pois mudanças no transporte, comunicações, políticas, economias e, claro, na ciência e na tecnologia transformaram o escopo e a intensidade das conexões entre diferentes partes do globo (McCook, 2013, p. 774).

Os processos de emergência, institucionalização e globalização do paradigma da medicina tropical, ocorridos justamente no período definido por McCook como “momento chave” para história global, são particularmente oportunos para a aplicação dos conceitos propostos por esta perspectiva, uma vez que a questão do contato/interação entre diferentes sociedades esteve intrinsecamente associada à própria gênese deste campo médico. Na verdade, desde 1996, David Arnold já sinalizava a pertinência de realizar análises que se apropriassem

Wang, que analisa a experiência de cinco mil de estudantes/cientistas chineses nos Estados Unidos após os comunistas assumirem o controle do continente chinês, em 1949 (Wang, 2010).

⁸ Entre os recentes trabalhos sobre as relações entre a Ásia e países da Europa e/ou dos Estados Unidos, cito: Raj, 2007.; Fan, 2004; Evangelista, 1999; Wang, 2010. Além destes trabalhos, destaco também a sessão *Focus* da revista *ISIS*, vol. 104, n. 2, de Junho de 2013, que tem o título de “*Science, History and Modern India*”, com introdução de Jahnvi Phalkey e artigos de Kapil Raj, Jonardon Ganeri, David Arnold e Indira Chowdhury. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/670944>. Acesso em: 18/01/2019. Há também os trabalhos que questionam a própria ideia unívoca de “ciência europeia”, problematizando as assimetrias na região, produzidos pelo grupo Science, Technology in the European Periphery (STEP). Para mais, ver: GAVROGLU, 2012

⁹ Desde a década de 1990, historiadores vêm refletindo sobre os “encontros interculturais” na América Latina, dos quais alguns trabalhos foram clássicos, como: Joseph, Gilbert et al, 1998; Cueto, 1989. Para um panorama recente das análises transnacionais no contexto latino-americano, ver o volume 104, número 4, da revista *Isis*, de dezembro de 2013, na qual a sessão “*Focus*” tem por objetivo investigar o “*Global turn*” dentro da História das Ciências na América Latina, trazendo introdução de Stuart McCook e artigos de Regina Horta Duarte, Leida Fernández Prieto, Mariola Espinosa e Julia Rodriguez. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/674937>. Acesso em: 18/01/2019. Ver também: Palmer, 2015.

da perspectiva transnacional para a construção de narrativas que permitissem “ver os empreendimentos médicos europeus ultramarinos como [algo] mais do que apenas uma série de narrativas nacionais independentes” e também demonstrar “como as redes médicas transcenderam divisões nacionais e imperiais ou como o conhecimento médico foi transmitido, ao longo do tempo e do espaço, de uma potência europeia para outra” (Arnold, 1996, p. 11).¹⁰

No trabalho acima referenciado, Arnold relacionou a emergência deste campo médico a uma lenta transformação da percepção europeia sobre as regiões tropicais, que, particularmente a partir de meados do século XVIII, começou a tornar-se comum na literatura médica ocidental. Substituindo-se as imagens paradisíacas dessas regiões por uma visão de “espaço pestilento”, o clima dos trópicos passou a ser considerado como o responsável primordial pelos problemas de saúde dos europeus em suas empreitadas imperialistas e elemento distintivo entre as doenças encontradas nestes territórios coloniais e aquelas das zonas temperadas (Arnold, 1996, p. 7).

A preocupação europeia com as doenças prevalentes em territórios tidos como tropicais esteve intimamente associada às dificuldades enfrentadas no processo de fixação do homem branco em suas colônias e foi se intensificando, ao longo do século XIX, devido ao crescimento das práticas mercantis e militares nestas regiões. Mais do que um sentido geográfico, no entanto, o conceito de trópicos foi sendo definido culturalmente, politicamente e ambientalmente em contraposição aos parâmetros europeus. Muitas das doenças associadas a essas regiões, apesar de prevalentes, não estavam confinadas a esses territórios, como era o caso da malária, velha conhecida dos médicos das zonas temperadas e, associada, na prática, à pobreza, privação social, desnutrição e a condições insalubres de vida (Arnold, 1996, p. 4 e 6; Worboys, 1996a, p. 512).

Michael Worboys, que também já sinalizava em 1996 a importância da realização de novas investigações sobre esse campo médico a partir dos contextos africano, asiático e americano (p.518), observou que antes da segunda metade do século XIX não existia o conceito de doenças tropicais entendidas como doenças particularizadas *dos* trópicos, mas sim o de doenças *nos* trópicos. As diferenças observadas entre as moléstias ao redor do mundo eram entendidas mais por sua intensidade do que pelo seu tipo. Nos anos finais do século XIX,

¹⁰ Ao criticar a visão simplificadora da ideia de “circulação”, Anderson reitera justamente a necessidade de se trazer para a análise as relações de poder e assimetrias herdadas dos processos de dominação colonial, questões que sempre foram centrais ao campo da história da medicina (Anderson, 2014, p. 372–384).

especialmente devido aos avanços nos campos da etiologia e da parasitologia associados à teoria dos germes das doenças infecciosas, a compreensão sobre as doenças *nos* trópicos, derivada da geografia médica, foi se enfraquecendo face a novas concepções que afirmavam as especificidades das doenças *dos* trópicos, sobretudo a partir da teoria inseto-vetor, que, como veremos, foi o eixo primordial da nova especialidade da medicina tropical mansoniana (Worboys, 1996a, p. 518).

De acordo com Sandra Caponi, foi ficando claro, por outro lado, que os protocolos de pesquisa, estabelecidos por Louis Pasteur e Robert Koch (baseados no isolamento do agente patógeno para produção de soros e vacinas), não apresentavam o mesmo grau de eficácia nessas regiões quando comparados aos experimentos realizados na Europa. Muitas dessas doenças ofereciam resistências tanto à identificação do seu agente causal como à produção de soros e vacinas, fazendo com que os médicos europeus fossem compreendendo que nos trópicos teriam que desenvolver novas técnicas, procedimentos e protocolos, associando a teoria dos germes a outros campos de conhecimento como a entomologia, a parasitologia e a história natural (Caponi, 2003, p. 119).

Nancy Stepan destacou que foi somente após trezentos anos de experiência europeia com as regiões de clima quente e úmido que o conhecimento sobre as doenças prevalentes nesses territórios deu origem a uma radical diferenciação entre as moléstias existente nas regiões temperadas e tropicais, na qual teve grande relevância a criação uma “nova configuração visual da doença”, com imagens de manifestações mórbidas completamente diferenciadas daquelas observadas na Europa que ajudaram a reforçar “associações simbólicas” entre determinadas doenças e as regiões tidas como ‘tropicais’ (Stepan, 2001, p. 170).

A partir da década de 1870, o mundo tropical passou a representar um destino desejável para jovens médicos em razão das reais possibilidades de desenvolvimento de relevantes pesquisas sobre as doenças que grassavam endêmica ou epidemicamente nesta parte do globo terrestre, pois:

nos trópicos, cientistas e médicos tiveram a oportunidade de observar os horrores de doenças altamente exóticas para os europeus, obter os animais experimentais e materiais humanos necessários para o trabalho de laboratório e experimentar ousadamente novas terapias químicas, como os arsênicos tóxicos. (Stepan, 2001, p. 166)

Diversos próceres da medicina tropical desenvolveram importantes investigações em zonas de climas tórridos. Em 1880, o médico militar francês Charles Louis Alphonse Laveran, trabalhando na Argélia, divulgou os primeiros resultados de suas pesquisas que buscavam

identificar o agente patogênico da malária e haviam sido iniciadas dois anos antes. Literalmente denominada *mal ar*, essa doença causava preocupações, há bastante tempo, em diferentes metrópoles europeias devido aos altos índices endêmicos em suas respectivas regiões coloniais. Por força de analogias com os agentes microbianos descritos até então, acreditava-se que seria uma bactéria. Entretanto, Laveran identificou um protozoário com diversas fases evolutivas e que em nada se parecia com os agentes patogênicos já conhecidos, que denominou *Oscilaria malariae* e posteriormente foi renomeado como *Plasmódio* (Benchimol e Sá, 2005, p. 114; Worboys, 1996b, p. 188).¹¹

O próprio Patrick Manson, muitas vezes reconhecido como ‘pai’ da moderna medicina tropical, trabalhou 23 anos como médico do British Customs Service em diferentes colônias inglesas no Oriente, antes de retornar à Inglaterra em 1889 e iniciar um deliberado esforço junto às autoridades inglesas a fim de convencê-las da necessidade de um ensino específico para aqueles que viriam a atuar em regiões coloniais. Durante sua estadia na cidade de Amoy, na China, entre 1876 e 1878, ele demonstrou a participação do mosquito conhecido como *Culex*, inseto hematófago muito comum na região, no ciclo de vida do agente etiológico da filariose, doença que também era popularmente conhecida como *elefantíase dos árabes*. Apesar ter interpretado que a infecção humana advinha do consumo de água que supostamente havia sido contaminada por esses insetos ao morrerem durante suas posturas nas proximidades dos reservatórios aquíferos das regiões endêmicas, suas conclusões criaram uma aproximação, até então inexistente, entre os estudos microbiológicos e a entomologia, fornecendo um princípio e/ou modelo para que outros pesquisadores de diferentes nacionalidades associassem a transmissão de outras moléstias a insetos chupadores de sangue (Benchimol e Sá, 2006, p 115, 116; Worboys, 1996a, p. 518; Stepan, 2001, p. 116).

A partir do modelo proposto por Manson, outros pesquisadores espalhados pelo mundo passaram a investigar a possível participação de artrópodes no mecanismo de transmissão das doenças que estudavam. Em 1880-1881, o médico cubano Carlos José Finlay defendeu a ideia de que febre amarela era transmitida pelo mosquito *Stegomyia fasciata*, teoria que seria comprovada 20 anos mais tarde pela comissão norte-americana comandada pelo general Walter

¹¹ As conclusões de Laveran, entretanto, foram recebidas com relativo descrédito nos centros médicos europeus. Apesar da surra e da disenteria terem sido relacionadas a seres unicelulares, ainda não existiam evidências conclusivas de que protozoários causassem doenças humanas e Laveran ainda não possuía autoridade científica suficiente para bancar proposta tão arrojada, gerando-se então uma controvérsia científica que perduraria por mais de uma década antes que sua hipótese fosse finalmente validada. (Benchimol e Sá, 2005, p. 114; Worboys, 1996, p. 188).

Reed. Em 1893, os pesquisadores norte-americanos Theobald Simith e Fred Kilbrone associaram as picadas de carrapatos à transmissão de uma doença bovina denominada febre do Texas e, no ano seguinte, o escocês David Bruce associou a moscas do gênero *Glossinas*, popularmente conhecidas como tsé-tsé, a transmissão do tripanossoma responsável pela doença vulgarmente denominada *nagana* (Benchimol e Sá, 2006, p. 116, 117, Worboys, 1996a, p. 522).

Sintonizado com a teoria do médico francês Alphonse Laveran sobre a etiologia da malária, Patrick Manson incentivou um dos seus discípulos, o jovem médico escocês Ronald Ross (que trabalhava no Indian Medical Service desde 1881), a se dedicar aos estudos sobre o modo de transmissão desta doença. Partindo dos mesmos pressupostos e modelo pelos quais havia estudado a filariose, Manson acreditava que a malária também poderia ser uma doença transmitida por mosquitos. Em finais de 1894, apresentou sua hipótese a Ross e colocou-o em contato com diversos trabalhos que fundamentavam sua teoria. Ao retornar à Índia, em 1895, Ronald Ross iniciou suas pesquisas no regimento de soldados da cidade de *Secunderabad*, que sofriam constantes ataques de malária. Inicialmente obteve sucesso em identificar os parasitos no sangue dos militares e, na inexistência de uma classificação precisa e estável de insetos hematófagos, começou o exaustivo trabalho de reconhecimento dos mosquitos que encontrava nos barracões e no hospital militar desta cidade, subdividindo-os em categorias como “tigrados”, “cinzentos” e “alados manchados” (Benchimol e Sá, 2006, p. 19; Ross, 1902, p. 38).¹²

Um ano após o início de suas pesquisas, e ainda sem resultados concretos, os trabalhos de Ross foram interrompidos pelas autoridades governamentais britânicas devido a uma forte epidemia de cólera que assolava Bangalore, a cidade mais populosa da Índia. Além de combatê-la, Ross teve a incumbência de preparar um relatório sobre as condições sanitárias desta cidade, que contava com cerca de 80.000 habitantes, e dar sugestões sobre possíveis melhoramentos higiênicos, trabalho que lhe custou cerca um ano e meio (Ross, 1896)¹³. Neste período, somente conseguia conduzir suas investigações sobre a malária em seu tempo livre, pois, mesmo se dedicando com grande entusiasmo, era necessário convencer as autoridades colônias da

¹² Vale lembrar que neste momento o campo da entomologia médica era praticamente inexistente e aqueles que se dedicavam à identificação e classificação da fauna natural realizavam tal trabalho no âmbito de gabinetes de curiosidades, sem conceber os insetos como possíveis transmissores de doenças. Como abordarei no capítulo 3 destinado ao estudo dos vetores e hospedeiros intermediários das leishmanioses, esta empreitada teve início quando se criou uma rede mundial de coleta e classificação de insetos hematófagos que possivelmente poderiam agir como transmissores de moléstias. Ver: Benchimol e Sá, 2006.

¹³ Ross, Ronald. *Report on Cholera, General Sanitation, and the Sanitary Department and Regulations*. The C. & M. Station of Bangalore, 1896.

importância de suas pesquisas, tarefa difícil devido à ausência de resultados palpáveis. Com a ajuda de Patrick Manson, Ross conseguiu ser transferido para a cidade de Calcutá, capital imperial, no início de 1897 e teve autorização para prosseguir com suas pesquisas sobre a malária. Após sucessivos insucessos e ter contato com os trabalhos que o pesquisador William George Mac Callum estava desenvolvendo sobre o parasita da malária aviária na Johns Hopkins Medical School, Ross reformulou sua pesquisa e, finalmente, conseguiu rastrear e comprovar a transmissão da malária aviária pelo mosquito *Culex*, em 1897 (Sá, 2011, p. 502). Na impossibilidade de publicar seus resultados sem autorização prévia da Secretary of State for India (o que atrasaria consideravelmente e poderia fazê-lo perder a primazia da descoberta), solicitou a Patrick Manson que os divulgasse no recém-fundado *British Medical Journal* (Manson, 1898a)¹⁴ e apresentou-os pessoalmente no ano seguinte durante a 66ª reunião anual da British Medical Association, realizada em Edimburgo. Isso abriu caminho para que os pesquisadores italianos Giovanni Grassi, Amico Bignami e Giuseppe Bastinelli, que já vinham se dedicando ao estudo do mecanismo de transmissão desta moléstia, conseguissem rastrear a transmissão da malária humana pelo mosquito *Anopheles*, no ano seguinte (Benchimol e Sá, 2005, p. 140).

Foi somente então que, com a reformulação do conceito de hospedeiro intermediário,¹⁵ o campo da medicina tropical ganharia força explicativa o suficiente para tornar-se paradigmática e se definir como novo campo de pesquisa e ensino, com conceitos, protocolos e espaços institucionais com visibilidade própria e com considerável capacidade de influir na definição de políticas e ações em saúde a nível local, nacional e global (Benchimol e Sá, 2005, p. 128, 129; Caponi, 2004, p. 126).

Na passagem do século XIX para o XX, observa-se um dinâmico período de estudos e descobertas feitas por esses médicos despachados por diferentes metrópoles europeias para o mundo colonial, período este frequentemente associado ao nascimento e à própria mitologia triunfalista da medicina tropical. Serviços ligados à Coroa britânica enviaram dezenas de médicos aos recantos mais longínquos de seu império naval. A França, após a fundação do Instituto Pasteur de Paris, em 1887, passou a fundar filiais (Saigon, 1891, Tunis, 1893, Argel, 1894, Nah Trang, 1895) e a enviar médicos militares para suas regiões coloniais. Alemanha,

¹⁴ Manson, Patrick. Surgeon Major Ronald Ross's recent investigations on the mosquito malaria theory. *British Medical Association*, n.18, 1898a.

¹⁵ De acordo com Edler, o conceito de hospedeiro intermediário foi criado no início do século XIX, a partir dos trabalhos desenvolvidos pelo naturalista dinamarquês Japetus Streenstrup, entretanto, inconsciente do seu alcance na parasitologia (EDLER, 2011, p. 125).

Bélgica, Portugal e Itália despacharam também quadros médicos para seus respectivos domínios, e Robert Koch, diretor do Institut für Infektionskrankheiten (Instituto de Doenças Infecciosas) e consagrado pelos seus estudos sobre o bacilo da tuberculose e a elaboração dos postulados de Koch, fez sucessivas à África e Ásia, entre os anos de 1896 e 1907, com o objetivo central de estudar doenças que eram consideradas empecilhos aos projetos germânicos nesta região, como malária, moléstia bovina (*cattle diseases*) e doença do sono (Stepan, 2001, p. 166; Worboys, 1996a, p. 519, 520).

Na Inglaterra, com apoio do Secretário de Estado para as Colônias Joseph Chamberlain, Patrick Manson foi nomeado, em 1897, Medical Officer to the Colonial Service, iniciando neste mesmo ano um ciclo de palestras denominado *On the necessity for special education in tropical medicine*, nas quais postulava a necessidade do estudo sistemático sobre as doenças prevalentes em regiões quentes e úmidas em todas as escolas de medicina inglesa devido ao fato de este país ser “o centro de um grande e crescente império tropical” (Wilkinson e Power, 1998, p. 282). Em 1898, lançou a primeira edição de *Tropical Diseases – a Manual of Diseases of Warm Climates* que, nos anos seguintes, contou com diversas reedições que tornar-se-iam uma das principais referências do campo da medicina tropical.¹⁶ Ao reconhecer que o conceito de doenças tropicais era “mais conveniente do que acurado”, ele explicitava que tal conceito, apesar de vir se delineando com base nos novos conhecimentos sobre as particularidades das doenças ditas “tropicais” face às enfermidades ditas “cosmopolitas”, estava diretamente associado aos interesses colonialistas. De acordo com Manson, se seu objetivo fosse abordar apenas doenças “peculiares e confinadas” aos trópicos, meia dúzia de páginas seria o suficiente para o seu manual; por outro, se incluísse todas as doenças que ocorrem nos trópicos, então quase toda gama da medicina deve ser coberta (Manson, 1898, p. xi).

Neste mesmo ano, a London School of Tropical Medicine e, seis meses antes, a Liverpool School of Tropical Medicine – esta última por iniciativa do grupo mercantil desta cidade portuária – iniciaram suas atividades, que faria desta nova especialidade médica uma das áreas biomédicas mais dinâmicas nas décadas seguintes, entusiasmando jovens médicos a

¹⁶ Hoje em sua 23ª edição, o manual de Manson teve a primeira edição em maio de 1898, com reimpressões em julho e setembro daquele ano e em janeiro de 1899; a segunda edição revista veio a lume em 1900 e foi reimpressa em janeiro de 1901; a terceira edição é de abril de 1903, com reimpressões em agosto do mesmo ano e em outubro de 1904; a quarta edição, ampliada, foi lançada em agosto de 1907, tendo sido reimpressa em março de 1908, agosto de 1909, março de 1911 e março de 1912; em maio de 1914 saiu a quinta edição, também aumentada; e a sexta, revista e aumentada, veio a lume em outubro de 1917, com reimpressões em janeiro do ano seguinte e em fevereiro de 1919; em 1921, foi lançada a sétima edição; as dez seguintes foram preparadas por Sir Philip Manson-Bahr.

adotarem os preceitos e práticas próprios deste novo campo de pesquisa. A partir de então, como observou Stepan, nota-se um acelerado processo de institucionalização e a criação aparato profissional de dimensão transnacional (como jornais, sociedades e congressos), nos quais opiniões, ideias e juízos de valores circulavam para além de fronteiras nacionais (Stepan, 2011, p. 167; Neill, 2012, p. 8).

Somando-se a uma vertente de estudos históricos sobre a medicina tropical, que engloba os trabalhos até aqui citados, Deborah Neill publicou em 2012 o livro *Networks in tropical medicine: Internationalism, Colonialism and the Rise of a Medical Specialty (1890-1930)*, no qual buscou analisar as redes científicas formadas por um grupo de pesquisadores europeus relativamente pequeno, mas bem conectado, dedicado à medicina tropical e atuante nos territórios coloniais do continente africano e asiático (2012, p. 3 e 10). De acordo com a autora, apesar das fortes disputas existentes entre as nações europeias no início do século XX, os adeptos da então jovem especialidade médica compartilhavam agendas de pesquisa, treinamento e certa “herança europeia” similares, levando-os a ter sucesso na construção de sua autoridade científica, no desenvolvimento de trabalhos compartilhados e complementares que frequentemente idealizados e compartilhados além das fronteiras nacionais (Neill, 2012, p. 25 e 48).

No entanto, a despeito de fortemente influenciado pela perspectiva global/transnacional, o trabalho de Neill ainda é marcado por uma visão eurocêntrica da construção, globalização e institucionalização da medicina tropical. Para a autora, esses processos, e mesmo a construção de sociabilidade entre seus membros, foram eventos marcados por um “forte senso de cooperação intereuropeia”, e, por isso, ocorridos, quase exclusivamente, dentro do continente europeu (p. 32). Ao focar nas atuações de pesquisadores de França, Alemanha, Inglaterra e Bélgica, Neill enumerou três motivos para justificar, em sua visão, as razões pelas quais a gênese e o desenvolvimento deste campo médico ocorreram tão somente dentro das fronteiras dos maiores países colonizadores da Europa e não nas regiões tropicais. Em primeiro lugar, o orçamento colonial era pequeno e não suportava custo com construções e o *staff* das instituições locais. Além disso, segundo ela, os cientistas viam como mais importante a proximidade com outros cientistas do que proximidade com material e pacientes. E, finalmente, ao apresentar o terceiro e “mais importante” motivo, a autora reproduziu uma citação do médico francês de George Treilles (1924-2006) em que este defendia que a Europa era o único lugar onde era possível formar médicos coloniais pois não seria “possível atribuir sólido valor a centros de instrução isolados nos trópicos” (p. 32, 33).

É interessante destacar que à exceção do primeiro aspecto, relacionado diretamente à política e gestão imperialista europeia, os outros dois podem ser facilmente replicados ao ‘resto do mundo’, ou seja, nos argumentos de Neill fica subentendido que apenas dentro da Europa era possível aos adeptos deste recém criado campo médico interagir uns com outros e que, de acordo com a visão dos seus personagens, apenas as instituições médico-científicas situadas em territórios europeus gozavam de prestígio e autoridade no campo da medicina tropical. Tal posição evidencia a resiliência da autora em incluir atores não-europeus em sua análise.

Deborah Neill desconhece ou desconsidera a literatura produzida sobre a história da medicina tropical na América do Sul. Como diversos autores no campo da História das Ciências vêm demonstrando, as elites médicas de diferentes países latino-americanos não só estiveram atentas a esses desenvolvimentos iniciais no campo médico europeu, como inseriram-se nesse debate e foram coparticipantes e desbravadores de importantes fronteiras da microbiologia e da medicina tropical. Pautando seus métodos, procedimentos e práticas nos novos pressupostos deste campo em formação, determinados grupos de médicos ganharam proeminência ao produzir conhecimentos inovadores, realizar campanhas profiláticas, propor cursos e disciplinas em institutos de pesquisas e universidades e dar respostas aos próprios e, por vezes, particulares problemas de saúde pública específicos de suas realidades locais (Kropf, 2009; Benchimol, Sá, 2005, 2006; Benchimol, 1999; Benchimol e Silva, 2008; Silva, 2011; Almeida, 2011; Lima e Hochman, 1996; Cueto, 1989, entre outros). Neste trabalho, me somarei aos trabalhos que vêm justamente confrontar essa visão de que os países “tropicais” foram meros receptores das ideias e protocolos da medicina tropical europeia.

Diferente do que ocorreu nas metrópoles europeias, onde a medicina tropical tinha por objetivo garantir a permanência dos colonizados em suas regiões de domínio, na América Latina, a nova especialidade foi vista como decisiva para garantir a saúde da própria população destes países e dar respostas aos desafios representados pelas doenças como obstáculos aos projetos de modernização nacionais, como ferrovias e hidrelétricas. Como demonstraram Lima e Hochman, as campanhas em prol do saneamento rural no Brasil das primeiras décadas do século XX, conduzidas segundo os preceitos e as práticas da medicina tropical, foram vistos como instrumentos de redenção nacional, difundindo-se por diferentes regiões do território brasileiro e proporcionando uma mudança na maneira pela qual eram entendidos os “males” do país. Se, até os anos finais do século XIX, acreditava-se que os problemas nacionais estavam relacionados às questões raciais e climáticas, a medicina encontrou um novo “réu”: as endemias rurais. De acordo com essa perspectiva, a improdutividade e a suposta “indolência” dos

brasileiros eram resultados de sua condição enquanto doente e a da situação de abandono à qual estavam relegados pelo Estado e as elites políticas. Segundo os autores, “redimir o Brasil seria saneá-lo, higienizá-lo, uma tarefa obrigatória dos governos” (p. 23). Centrando seus esforços na rejeição do determinismo racial e climático, qualificando as doenças como o problema crucial para a construção da nacionalidade e responsabilizando o Estado pela situação de pobreza, abandono e doença em que se encontrava, sobretudo, o interior do país, os médicos participantes desse debate passaram a enxergar nos preceitos e práticas da medicina tropical uma maneira de reverter os quadros desfavoráveis encontrados em grande parte do território nacional (Lima e Hochman, 1996, p. 23).

A chegada da terceira pandemia de peste bubônica na América do Sul, em 1899, foi um ‘evento-chave’ nos processos de institucionalizações da bacteriologia e da medicina tropical nesta região (Faccini-Martínez e Sotomayor, 2013).¹⁷ Em alguns países, como Brasil e Paraguai, instituições médico-científicas foram criadas com objetivo de fornecer imediatas respostas à referida pandemia e que, após seu controle, continuaram a exercer suas atividades e, em muitos casos, a participar dos circuitos transnacionais de produção de conhecimentos sobre doenças humanas e animais existentes nesta região que desafiavam a ciência biomédica.

Como veremos com mais detalhes no capítulo 2, no Paraguai, a chegada da peste bubônica motivou a criação da primeira repartição sanitária a nível federal, o Conselho Nacional de Higiene, que, atrelado ao Ministério do Interior, já nasceu com a incumbência de realizar rápidas e improvisadas desinfecções nos lares dos pestosos com os poucos recursos humanos disponíveis (Boccia Román e Boccia Paz, 2011, p. 198). Por recomendação de Emile Roux, então diretor do Instituto Pasteur de Paris, o governo paraguaio contratou o médico armênio Miguel Elmassian para fundar o Instituto Nacional de Bacteriologia, teve como primeira (e urgente) tarefa a fabricação do soro antipestoso. Após debelada a epidemia no Paraguai, Elmassian tornou-se professor da Faculdade de Medicina de Assunção, onde recrutou, dentre os alunos da primeira turma da faculdade, seu principal discípulo, o ainda estudante, Luis Enrique Migone, com quem trabalhou durante todo o tempo em que permaneceu neste país, continuando a produzir trabalhos no campo da microbiologia e da medicina tropical que tiveram grande projeção internacional, como, por exemplo, a identificação do agente causal de doença equina conhecida como mal de cadeiras, que denominaram *Trypanosoma*

¹⁷ De acordo com Faccini-Martínez e Sotomayor, a terceira pandemia de peste bubônica chegou ao continente sul-americano através de um navio indiano que trazia um carregamento de arroz para os mercados desta região. (FACCINI-MARTÍNEZ, Álvaro e SOTOMAYOR, Hugo, 2013).

elmassiani-migonei, e sobre a qual publicaram nos *Annales de l'Institut Pasteur* (Elmassian e Migone, 1903, p. 241-267).

No Brasil, a pandemia de peste bubônica irrompeu no porto de Santos, em São Paulo, sendo diagnosticada, pela primeira vez, por Adolpho Lutz e Vital Brasil, do Instituto Bacteriológico de São Paulo, instituição fundada em 1892 com o objetivo de responder às questões de saúde pública que assolavam a cidade com maior crescimento industrial do país e pujante urbanização através da aplicação das novas técnicas e pressupostos da microbiologia. Para comandá-la, as autoridades paulistas haviam procurado um diretor altamente capacitado e ligado às recentes inovações microbianas. Por indicação do próprio Louis Pasteur, escolheram Felix Le Dantec, jovem médico francês de 22 anos que havia prometido implementar um programa ambicioso para inaugurar a bacteriologia em São Paulo (Benchimol e Sá, 2005, p. 86, 87).

Entretanto, após apenas quatro meses de serviço, Le Dantec repentinamente retornou à Europa sem ter feito muita coisa, além de levar consigo algumas coletas e preparações relacionadas à febre amarela, o que gerou fortes críticas das autoridades nacionais e abriu espaço para que Adolpho Lutz, médico brasileiro com formação germânica, fosse promovido de subdiretor para o posto mais alto desta instituição.¹⁸ A peste bubônica ainda motivou a criação do Instituto Serunterápico de São Paulo como um apêndice do Instituto Bacteriológico destinado à fabricação do soro antipestoso, que sob o comando do médico Vital Brasil logo extrapolaria suas funções e, em 1901, se desmembraria do seu precursor, passando a destinar-se, sobretudo, à produção de soro antiofídico (Benchimol e Teixeira, 1993).

O medo de que a peste bubônica chegasse à capital federal da República brasileira motivou o prefeito carioca Cesário Alvim a criar o Instituto Soroterápico Federal. Comandado pelo barão de Pedro Afonso, proprietário do Instituto Vacínico Municipal (onde se produzia a vacina antivariólica), e com direção técnica do jovem médico Oswaldo Cruz (que acabava de retornar de sua especialização no Instituto Pasteur de Paris), este instituto tinha como objetivo fornecer o soro antipestoso à Diretoria Geral de Saúde Pública (DGSP) em caso de alastramento da epidemia paulista (Benchimol, 1990, p. 18).

¹⁸ Na carta que enviou ao embaixador Gabriel Toledo Piza e Almeida (quem intermediou o contrato), estabelecendo as condições para aceitar o cargo, Le Dantec descortinava um projeto que incluía a organização de um curso de técnicas de microbiológicas, complementado por um curso teórico de biologia geral, análogos aos do Instituto Pasteur, visando formar bacteriologistas capazes de caminhar com suas próprias pernas. Entretanto Le Dantec repentinamente retornou à Europa sem ter feito muita coisa, além de levar consigo algumas coletas e preparações relacionadas à febre amarela (Benchimol, 1990, p. 16).

Em pouco tempo de funcionamento, o barão de Pedro Afonso se afastou de suas atividades, dando lugar para que Oswaldo Cruz assumisse a direção plena do instituto. Apesar de ter sido criado com o objetivo específico de fabricar e fornecer o soro antipestoso, Cruz, desde o seu início, buscou a ampliação das fronteiras desta instituição. Ao assumir a direção do DGSP, em 1903, tentou reestruturar os serviços de saúde pública da capital e enviou ao Congresso Nacional um projeto do qual “constava a transformação do instituto num centro de estudos de doenças tropicais que, à semelhança do Instituto Pasteur de Paris, englobaria também a fabricação de soros, vacinas e demais produtos biológicos, além do ensino da bacteriologia”¹⁹ (Benchimol e Teixeira, 1993, p. 19).

Com apoio do presidente da República Francisco de Paula Rodrigues Alves - que havia assumido o cargo em 15 de novembro de 1902 e, em manifesto à nação, qualificou o saneamento do Rio de Janeiro como “uma das suas mais sérias preocupações” -, Oswaldo Cruz deu início ao programa de saneamento da cidade do Rio de Janeiro por meio de estratégias que diferiam daquelas empregadas por seus antecessores no DGSP e, ao mesmo tempo, refletiram “a retificação de curso e mentalidade” na sua gestão. Elegendo um número limitado de doenças a atacar, Cruz privilegiou o combate aos seus vetores (mosquitos e ratos) e a vacinação obrigatória (no caso da varíola), o que, de acordo com Jaime Benchimol, demonstrou que sua gestão estava em sintonia com os recentes trabalhos no campo da microbiologia e da medicina tropical que estavam sendo produzidos no cenário internacional (Benchimol, 2006, p. 80, 81; 2003, p. 271).

A campanha sanitária de Oswaldo Cruz contra a febre amarela, a varíola e a peste bubônica no Rio de Janeiro, a repercussão dos primeiros trabalhos dos pesquisadores Alcides Godoy (vacina contra a doença bovina conhecida como carbúnculo sistêmico) e de Henrique Aragão (sobre o ciclo evolutivo do parasito da malária aviária) e, sobretudo, o reconhecimento internacional do instituto no XIV Congresso Internacional de Higiene e Demografia de Berlim em 1907 criaram as condições para que o laboratório Soroterápico ampliasse suas atribuições e se transformasse no Instituto de Patologia Experimental, logo rebatizado como Instituto Oswaldo Cruz, destinado não apenas à produção de imunobiológicos mas à pesquisa e ao ensino em microbiologia e medicina tropical (Benchimol, 1990, p. 36, 37).

¹⁹ Em Benchimol e Teixeira (1993, p. 19) lê-se “O Congresso vetou este item. Mesmo assim, à revelia do executivo e legislativo, com as sobras de verbas da Diretoria Geral de Saúde Pública, Oswaldo Cruz proporcionou as condições para que Manguinhos rapidamente sobrepujasse sua conformação original.”.

Com fortes vínculos com os centros de pesquisas europeus (sobretudo, germânicos) e atentos às tendências da ciência internacional, os pesquisadores do IOC buscaram, desde o seu início, identificar a ciência produzida em seu instituto como uma atividade comprometida publicamente com os destinos da nação, oferecendo, através dos cânones e preceitos da microbiologia e da nascente medicina tropical, soluções práticas para os desafios sanitários enfrentados por órgãos públicos e privados no desenvolvimento de obras de infraestrutura e de modernização republicana. Nestas ocasiões, os cientistas de Manguinhos realizavam trabalhos profiláticos requeridos para o desenvolvimento de projetos modernizantes, ao mesmo tempo em que desempenhavam um trabalho científico destinado ao estudo da forma de transmissão de importantes doenças e, em especial, da presença e comportamento de seus vetores, enriquecendo suas coleções científicas “com exemplares de mosquitos, barbeiros e moluscos, fundamentais para as linhas de pesquisa que então se desenvolviam” (Kropf, 2009, p. 40; Lima, 1999, p. 80).

Como demonstraram Benchimol e Silva (2008), os canteiros destas obras de infraestrutura foram palco de ações profiláticas, sobretudo, contra a malária que “foram relativamente eficazes com relação aos objetivos que se propunham alcançar” e, ao mesmo tempo, “catalisadoras de importantes avanços nos conhecimentos sobre as doenças e a medicina qualificadas então de tropical”. Defendendo a ideia de que os pesquisadores brasileiros foram “coparticipantes do desbravamento de fronteiras em vários campos do saber”, os autores argumentam que esses cientistas se empenhavam “com toda criatividade, em equilibrar relações que são, de fato, profundamente desiguais.”, referindo-se às relações com os centros europeus (Benchimol e Silva, 2008, p. 755, 756).

Em 1909, durante a execução de trabalhos profiláticos contra a malária nos canteiros de obras de prolongamento da Estrada de Ferro Central do Brasil, Carlos Chagas, jovem pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz e que havia realizado em Manguinhos estudos sobre esta doença para seu trabalho de conclusão do curso médico, , , realizou o que de acordo com Simone Kropf foi comemorado como “uma das maiores proezas da ciência nacional” e tornou-se vitrine do projeto de Oswaldo Cruz em produzir conhecimentos inovadores e ao mesmo tempo associados à resolução de problemas sanitários da nação. Além de descrever uma nova doença tropical, que que ganharia seu nome, Chagas identificou seu agente etiológico, por ele batizado de *Tripanosoma cruzi* (em homenagem a Oswaldo Cruz) e o seu vetor, um triatomíneo, popularmente conhecido como barbeiro (Kropf, 2009, p. 26). Graças à proximidade com

pesquisadores alemães que desenvolviam estudos no IOC, Chagas acompanhava os estudos sobre a tripanossomíase africana, um problema central na agenda da medicina tropical europeia.

Foi imediato o impacto da descoberta da tripanossomíase americana ou doença de Chagas. Além de ser admitido de forma excepcional na Academia Nacional de Medicina e promovido a “chefe de serviço” do IOC, Chagas obteve reconhecimento internacional ao ser agraciado, no início de 1912, com o prêmio Schaudinn, que era concedido a cada quatro anos ao autor do melhor trabalho produzido no ramo da protozoologia pelo conceituado Instituto de Doenças Marítimas e tropicais de Hamburgo. Ao retornar da Alemanha, onde recebeu o prêmio, foi recebido como herói da ciência brasileira e os jornais de grande circulação noticiaram amplamente esse reconhecimento internacional, celebrado como um grande feito nacional (Kropf, 2009, p. 101).

Como observado por Kropf:

Ocorrida num momento de difusão internacional e institucionalização da chamada ‘medicina experimental’ (mais particularmente, da medicina tropical), e num período em que se criavam, sob as condições específicas do contexto brasileiro, espaços institucionais referidos a este campo, a descoberta da nova tripanossomíase foi representada, de imediato, como tendo uma dimensão bem mais ampla do que a realização científica de um indivíduo. Ela se constituiu como evento simbolicamente expressivo e legitimador do projeto de ciência materializado no projeto institucional de Manguinhos (Kropf, 2009, p. 53, 54).

Nos seguintes à descoberta de Chagas, seus enunciados sobre a caracterização clínica da tripanossomíase americana e sua importância social como problema de saúde pública no país foram postos em xeque por médicos que atuavam na Argentina. O principal ‘vocalizador’ desta controvérsia foi o pesquisador austríaco Rudolf Kraus que fora contratado, em 1912, para fundar e dirigir o Instituto Bacteriológico de Buenos Aires, instituição médico-científica que, vinculada ao Departamento Nacional de Higiene (DNH), tinha por objetivo estudar os problemas sanitários humanos e animais, além da preparação de soros e vacinas.²⁰ Kraus e outros médicos argentinos confrontaram, especialmente, a associação, proposta por Carlos Chagas, entre a doença e o bócio endêmico existente nas regiões em que havia a infecção pelo *T. cruzi*. As críticas advindas da Argentina conduziram a uma ampla polêmica em torno da doença de Chagas na Academia Nacional de Medicina no Brasil. Como analisou Kropf, para

²⁰ Para mais sobre a trajetória de Rudolf Kraus, ver: Cavalcanti, 2013; 2013a.

além da controvérsia em torno dos enunciados científicos sobre a doença, que ainda enfrentava desafios em termos de diagnóstico e mapeamento epidemiológico, a controvérsia dizia respeito às resistências de muitos médicos (dentre os quais Afranio Peixoto) à noção de medicina tropical e à criação da especialidade no âmbito do ensino médico. Carlos Chagas viria a ser o primeiro catedrático de medicina tropical da Faculdade de Medicina da Universidade do Brasil (Kropf, 2009a, p, 190 - 194).²¹

A despeito dos primeiros estudos sobre as doenças tropicais na Argentina terem sido realizados por Rudolf Kraus e sua equipe do Instituto Bacteriológico de Buenos Aires, foi apenas em meados na década de 1920 que as doenças tropicais existentes nas províncias do norte e nordeste do país passariam a ser objeto de constante investigação, em razão da fundação da Missão de Estudos de Patologia Regional Argentina (MEPRA) pelo médico Salvador Mazza. Como demonstrou Sandra Caponi, diferente de outros países sul-americanos, como Brasil e Paraguai, nos quais os preceitos e técnicas da medicina tropical rapidamente foram assimilados às conquistas da bacteriologia, na Argentina, a concentração da classe médica em Buenos Aires e em suas provinciais centrais com clima predominantemente temperado, fez com que a tradição médica local fosse construída através da identificação de seus problemas sanitário como semelhantes àqueles enfrentados por países europeus, fazendo com que continuassem a reproduzir fielmente os protocolos de investigação pasteurianos e a enfrentar problemas sanitários eminentemente urbanos, tais como a tuberculose, a varíola e a sífilis, empregando os mesmos meios dos centros de investigação metropolitanos: reconhecimento do micróbio específico, atenuação para produção de vacinas e desinfecção (Caponi, 2002, p. 125, 126).

Foi, inclusive, Mazza e sua equipe da MEPRA que constaram a grande incidência da tripanossomíase americana nas províncias do norte e nordeste da Argentina, como Salta, Formosa, Jujuy e Santiago Del Estero e foram também os responsáveis por encontrar um “novo sinal clínico, de fácil e imediata identificação, indicativo da fase aguda da infecção chagásica”, o ‘sinal de Romaña’.

Tratava-se da ‘conjuntivite esquizotripanósica unilateral’, um inchaço das pálpebras superior e inferior do olho que, segundo Romaña (1935), indicava a ‘porta de entrada’ da infecção, ao constituir uma reação inflamatória à penetração do parasito na conjuntiva, mediante as fezes contaminadas do barbeiro (Kropf, 2009, p. 341)

²¹ Sobre a referida controvérsia, ver: Kropf, 2009a.

A partir da validação do ‘sinal de Romaña’ como um instrumento diagnóstico da fase aguda da tripanossomíase americana, aumentou substancialmente o número de casos da doença diagnosticados, levando a novos estudos sobre sua distribuição geográfica em diferentes países da região, confirmando-se a afirmação inicial de Carlos Chagas de que a doença era um problema de saúde pública de grandes proporções no continente americano.

A presente tese de doutorado, ao analisar a produção e circulação de conhecimentos sobre leishmânias e leishmanioses encontradas na região sul-americana, tem por objetivo central somar-se a esta tradição historiográfica que busca pensar os processos de construção, institucionalização e globalização do paradigma da medicina tropical na América do Sul, destacando o protagonismo de médicos e outros pesquisadores situados em diferentes países desta região.. Vale lembrar que, na primeira metade do século XX, este grupo de doenças era considerado uma temática extremamente complexa, que se encontrava na ‘fronteira’ do conhecimento científico e, por isso, requeria extrema habilidades e refinadas técnicas próprias deste campo médico para aqueles que se dedicavam a estudá-los.

Este trabalho não é uma tentativa de negar a importância do conhecimento produzido na Europa, mas de demonstrar que os pesquisadores naturais da América do Sul e outros estrangeiros que elegeram territórios desta região para o desenvolvimento de suas carreiras profissionais foram coparticipantes do processo de globalização do campo da medicina tropical e tiveram sucesso na construção de duradouros canais de comunicações com centros médicos localizados em outros continentes, sobretudo, o europeu.

No que diz respeito às fontes utilizadas para na construção desta tese, o manual *Leishmaniose Tegumentar Americana*, escrito por Samuel Barnsley Pessoa e Mauro Perreira Barretto em 1944 com objetivo de divulgar os resultados da pesquisas e ações de saúde pública desenvolvidas pela ‘Comissão de Estudos da Leishmaniose’, merece destaque especial por ter servido, diversas vezes, como base de consultas e informações sobre importantes marcos do processo de particularização da ‘doença americana’ e indicação de valiosas fontes primárias e secundárias que guiaram os rumos deste trabalho. Apesar de o objetivo central de Pessoa e Barretto ter sido analisar “o problema da leishmaniose tegumentar americana sob todos os aspectos principais” e comparar “os resultados por nós obtidos com os conseguidos por outros pesquisadores, brasileiros, ou estrangeiros, a fim de saber se o comportamento da moléstia é idêntico nos diversos pontos em que tem sido estudada” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 7, 8), eles realizaram um exaustivo levantamento bibliográfico dos trabalhos produzidos mundo a fora e,

em especial na América Latina, que, acrescido dos resultados de suas pesquisas no interior paulista, transformou seu livro em um vasto e atualizado compendio de conhecimento sobre as leishmanioses encontradas na região sul-americana.

A busca pela elaboração de uma análise sob o viés transnacional pressupõe a busca por fontes que igualmente ultrapassem as barreiras nacionais. Com tal objetivo, foram realizados levantamentos de fontes primárias em arquivos físicos de quatro países diferentes. No Brasil, foram consultados os acervos do Museu Histórico da Faculdade de Medicina de São Paulo (São Paulo), do Instituto Pasteur de São Paulo (São Paulo), do Centro de Apoio a Pesquisa Histórica “Sergio Buarque de Hollanda” (São Paulo), da Biblioteca de Manguinhos (Rio de Janeiro) e da biblioteca Gonçalo Moniz da Universidade Federal da Bahia (Bahia). Na Argentina, realizei pesquisas no volumoso acervo da biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires. No Paraguai, apesar das muitas dificuldades enfrentadas para a realização de pesquisas históricas, consultei os acervos da Academia de História Paraguaia, do reitorado da Universidade Nacional de Assunção, da Direção Histórica do Ministério da Saúde e Bem-Estar e da Sociedade Científica do Paraguai.

Além dos acervos supracitados, merecem menções especiais os arquivos consultados em Paris, durante minha estadia de seis meses (outubro de 2017 a março de 2018) na capital francesa, proporcionada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), mediante a bolsa de estágio de doutoramento no exterior (doutorado sanduíche). Nesta ocasião, realizei profícuas pesquisas nos acervos da Academia de Medicina de Paris, na Biblioteca Nacional da França e, sobretudo, no Instituto Pasteur de Paris, que me renderam centenas de fontes primárias de extrema importância para o desenvolvimento desta tese de doutorado. É ainda digno de nota que durante minha estadia em Paris, sob a orientação de Kapil Raj, reconhecida liderança no campo dos estudos transnacionais e um dos responsáveis pela formação doutoral em História das Ciências na *École des Hautes Études en Sciences Sociales*, tive a oportunidade de cursar as disciplinas “Une histoire globale des sciences? À quel prix?” e “*Histoire et historiographie transnationales*” por ele oferecidas, que contribuíram de maneira decisiva para o refinamento do meu entendimento sobre a perspectiva global/transnacional.

O recorte temporal para construção desta tese se estende de 1876, quando, pela primeira vez, o botão do Oriente foi analisado através dos parâmetros e preceitos da então recém-concebida doutrina microbiana, até 1944, quando Samuel Pessoa comandou a ‘Comissão de Estudos da Leishmaniose’ no interior paulista, cujos resultados deram origem ao livro *Leishmaniose Tegumentar Americana* que, conforme defendo, foi o responsável pelo êxito da

particularização da ‘doença americana’ e, sobretudo, pela validação de seu agente patogênico, a *Leishmania braziliensis*.

Os capítulos que compõem esta tese, não seguem necessariamente uma ordem cronológica rígida, pois tive por objetivo demonstrar que a construção dos conhecimentos sobre as leishmanioses encontradas na América do Sul sempre foi feita contrapondo-as ao botão do Oriente, em todas as dimensões da doença - caracterização clínica, vetores, epidemiologia e terapêuticas – de modo a estabelecer a ideia da especificidade da doença americana e apontar que médicos associados à centros de pesquisas localizados em diferentes países da região participaram ativamente dos processos de construção dos enunciados sobre a leishmaniose tegumentar americana, defendendo sê-la uma manifestação patogênica própria e individualizada do continente sul-americano.

No primeiro capítulo, examinarei as sucessivas ressignificações das úlceras cutâneas, encontradas em diferentes regiões endêmicas e que, a partir de 1876, foram englobadas sob a denominação de botão de Oriente e, no início do século XX, passaram a representar uma das formas de leishmanioses. Abordarei como essas manifestações clínicas eram entendidas pelo paradigma miasmático, o processo de transição e enquadramento no paradigma microbiológico e sua posterior ressignificação nos termos e parâmetros da medicina tropical, quando, em razão de uma suposta anomalia científica, tornaram-se em uma instigante questão de pesquisa que despertou a atenção e o interesse de diversos percursoros deste campo médico. O marco final deste capítulo é o ano de 1910, quando começaram a aparecer os primeiros relatos sobre a existência de leishmanioses no continente sul-americano.

No segundo capítulo, analisarei o processo pelo qual as distintas manifestações clínicas encontradas nos países da América do Sul foram sendo reconhecidas e enquadradas como leishmanioses, a partir do diagnóstico feito no interior paulista que associou as ‘úlceras de Bauru’ a este grupo de doenças. Nesta ocasião, foram identificados, pela primeira vez no hemisfério Ocidental, protozoários do gênero *Leishmania*, dando início a uma nova fase de pesquisa sobre esse grupo de doenças, devido tanto à constatação de uma abrangência territorial muito maior do que era imaginado, como também em razão das distintas manifestações da doença observadas na região. A partir de 1911, um influente grupo de pesquisadores naturais da América do Sul e estrangeiros que exerciam suas práticas profissionais em países desta região começaram a defender a necessidade da particularização tanto da doença como do parasito ali encontrados, alegando características específicas como o curso clínico muito mais

extenso e agressivo quando comparado ao botão do Oriente e a particular predileção do patógeno em atacar as partes mucosas do corpo. Essa proposição deu origem a um longo debate entre ‘unicistas’ e ‘pluralistas’, que proporcionou visibilidade e possibilidade de ascensão profissional a pesquisadores e instituições médico-científicas situadas nos países sul-americanos.

O terceiro capítulo é dedicado ao exame da construção do conhecimento em escala global sobre os flebótomos, diminutas moscas hematófagas que até o início do século XX eram praticamente desconhecidas pelos adeptos da entomologia médica. Examinarei o grande esforço de sistematização das espécies desses insetos encontrados mundo afora e os desafios enfrentados no complexo e prolongado processo que os associou como únicos e exclusivos transmissores das diferentes formas de leishmanioses. Buscarei demonstrar que os principais personagens implicados nesta tarefa realizaram suas investigações em institutos científicos localizados fora das fronteiras europeias. Ainda considero relevante destacar que a associação destas moscas como propagadoras da ‘doença americana’ não foi uma mera apropriação passiva dos resultados obtidos nas pesquisas sobre a leishmaniose cutânea no velho mundo, mas fruto de amplos inquéritos epidemiológicos e investigações sobre as diferentes espécies encontradas nesta região e seus distintos hábitos alimentares e de vida.

O quarto capítulo é dedicado a analisar as muitas terapêuticas propostas para o enfrentamento das leishmanioses mundo afora, sobretudo a partir do início do século XX. Especial ênfase será dada à trajetória e aos trabalhos de Gaspar Vianna, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz que preconizou a utilização do antimônio trivalente, o tártaro emético, no enfrentamento das leishmanioses encontradas na região sul-americana. Como defenderei, apesar de não ser o capítulo final da história sobre a terapêutica desta doença, como alguns postulam, a proposição de Vianna, que rapidamente se disseminou internacionalmente, representou um ‘divisor de águas’ no enfrentamento das diferentes formas clínicas inclusas neste grupo de doenças. Como também veremos, a verificação da ineficácia do emético em tratar alguns casos de manifestações de mucosas fomentou grande busca, protagonizada por médicos paulistas, por um fármaco que fosse tão eficaz nas lesões de mucosas como o antimônio trivalente era nas manifestações cutâneas.

O quinto e último capítulo que compõe esta tese de doutorado terá sua análise centrada nos trabalhos executados pela Comissão de Estudos da Leishmaniose, comandada por Samuel Pessoa, entre 1939 e 1941, no interior paulista e que, apesar de ter como objetivo central a

realização de pesquisas científicas sobre “diversos problemas ainda não suficientemente esclarecidos” da doença americana, como o estudo da incidência, localização e meios de propagação da moléstia, tornou-se, em seu final, o maior empreendimento médico-social contra a doença já ocorrido em toda a América Latina (Pessoa e Barretto, 1944, p. 7), cujo resultados foram cruciais para caracterização da leishmaniose tegumentar americana e da *Leishmania braziliensis* como doença e patógeno particularizados da região sul-americana.

Capítulo 1. Botão do Oriente: um indesejável souvenir tropical

Parece que *Delhi boil*, *Alepo evil*, *Biskra bouton*, etc., sejam essencialmente uma e a mesma doença. Pensamos que seria conveniente empregar alguma designação genérica comum e nós nos aventuramos a sugerir *oriental sore* (Fox e Farquhar, 1876, p19).

A doença conhecida, desde 1906, como ‘leishmaniose cutânea’, já foi denominada por uma grande pluralidade de nomes que em geral eram associados às regiões em que a dermatose era adquirida, como *botoun de Biskra* e *clou Mila*, na Argélia, *Delih boil*, na Índia, *Alepo evil*, na Síria e *Penjdeh sore*, no Turquemenistão ou outras características relacionadas ao seu curso clínico, como *Habt il senne* (doença de um ano), na Síria e *salek* (antiga denominação persa para designar o período de ano), na Pérsia (Killick-Kendrick, 2010, p. 4; Loghman-ed-Dowleh, 1908, p. 22 e 25). Na Europa, essas úlceras cutâneas eram conhecidas, ao menos, desde meados do século XVIII, quando foram relatadas por exploradores durante expedição realizadas às áreas endêmicas, como a viagem do naturalista britânico Alexander Russel a Alepo, em 1756 (Russel, 1756, p. 262-266) e a do francês Constantin-François Volney a Síria e do Egito, entre 1783 e 1785 (Volney, 1787, p. 140).

A partir de meados do século XVIII, passaram a ser consideradas um *souvenir* quase inevitável ao viajante que visitasse as regiões saariana e mediterrânea, no norte da África, e determinadas localidades do continente asiático, como Mesopotâmia, Tunísia e, sobretudo, à Índia. À luz das teorias miasmáticas, essas lesões cutâneas que brotavam misteriosamente nas partes descobertas do corpo, mesmo naqueles que pernoitavam poucos dias nos lugares endêmicos, eram entendidas como manifestações clínicas particularizadas das regiões em que eram encontradas e, em geral, associadas “as condições meteorológicas ou a má qualidade da água potável” consumidas pela população local (Killick-Kendrick, 2010, p. 4; Bouquet, 1887, p. 29 e 52; Laveran, 1917, p. I). Em Alepo, foram atribuídas ao consumo de água enlameada do rio Coik (Villeman, 1854). Já em Biskra, ao excesso de sedimentos calcários na água coletada no oásis oued-Kantara (Netter, 1856). Outras explicações mais generalistas as relacionavam à inflamação das glândulas sudoríparas devido ao excessivo calor do verão saariano seguido do rápido esfriamento no inverno ou ainda às partículas em suspensão na atmosfera, irritantes para pele, especialmente na época do *siroco*, quando fortes ventos quentes

e muito secos sopram do deserto saariano em direção ao litoral do Norte da África, muitas vezes acompanhados de tempestades de areia (Sonrier, 1857). As populações nativas, como árabes, turcos, persas e indianos, acreditavam sê-la resultado direto do consumo excessivo de algumas frutas, como tâmaras e mangas (Fox e Faquhar, 1876, p. 88; Galy-Briulat, 1882, p. 13; Bouquet, 1887, p. 14; Fox e Faquhar, 1871, p. 11).

Durante a segunda metade do século XIX, em processo *pari passu* a intensificação das atividades imperialistas europeias rumo aos trópicos, essas manifestações dermatológicas passaram a ser vistas como um problema real do ponto de vista da ocupação territorial, sobretudo, das regiões de clima quente e úmido. Durante as batalhas de conquista do território argelino pelo exército francês, em maio de 1844, quase todos 450 homens do 3º Bataillon d’Afrique contraíram a dermatose em Biskra, que pensaram ser lepra, fazendo com que rapidamente evacuassem a região (Laveran, 1917, p. 306; Loghman-ed-Dowleh, 1908, p. 23). Em Bagdá, quem visitasse a cidade mesmo que por poucos dias, dificilmente escapava da doença cutânea, que não fazia distinção de idade, gênero ou ocupação profissional. Já em Deli, padeciam dela, em 1864, de 40 a 70% da população inglesa residente (Manson, 1898, p. 443). Observa-se, neste momento, um grande aumento da produção de conhecimentos sobre estas dermatoses, não apenas devido ao incremento do imperialismo, como também ao surgimento de uma nova concepção, advinda da microbiologia, sobre a causalidade das doenças infectocontagiosas, que passaram a ser atribuídas a ação de microrganismos patogênicos aos seres humanos e outros animais.

Neste capítulo tenho por objetivo analisar o processo de construção de uma ‘identidade nosológica’ para botão do Oriente e sua posterior reconfiguração como ‘leishmanioses’, como resposta a uma aparente anomalia do paradigma pasteuriano, fazendo deste grupo de doenças, uma instigante temática de pesquisa que mobilizou, ao longo do século XX, a atenção e os esforços de pesquisa de profissionais que se tornariam importantes lideranças no processo de criação e institucionalização da medicina tropical, como nova especialidade médica.

1.1. O Botão do Oriente, os caçadores de micróbios e as bases da medicina tropical

A moderna teoria microbiana elaborada a partir dos anos 1860 por Louis Pasteur, Robert Koch e muitos outros investigadores da Europa e de outras partes do mundo abriu novo e promissor horizonte de possibilidades para os médicos e pesquisadores (cada vez mais numerosos) que adotavam seus preceitos e práticas tanto na medicina de laboratório como na clínica e em esferas conexas, como a patologia clínica e a anatomia patológica. A partir de então, as manifestações mórbidas passaram a ser entendidas como o resultado de interações entre microrganismos e os organismos de humanos e outros vertebrados, inaugurando (uso aqui a expressão consagrada de Paul de Kruif) verdadeira “caça” a micróbios suspeitos de serem os agentes etiológicos de moléstias humanas, animais e vegetais (Kruif, 1954).

As regiões não europeias, sobretudo aquelas localizadas em climas quentes e úmidos, tornavam-se destinos atraentes para jovens médicos ávidos por contribuírem significativa ou até gloriosamente para a construção da nova medicina que se impunha. Muitos não encontravam possibilidades de fazê-lo em seus países de origem, seja por falta de oportunidades profissionais ou por julgarem que era no ultramar que estavam as patologias mais desafiadoras para a ciência biomédica ocidental (Caponi, 2003, p. 114, 115; Cavalcanti, 2013a, p. 222).

A relevância médico-científica dos trópicos aumentava em sincronia com o incremento do imperialismo europeu, o estreitamento dos contatos entre colonizados e colonizadores e a maior interiorização espacial desses empreendimentos. As doenças destas regiões, modificadas em suas manifestações e epidemiologias pelas intervenções havidas em seus ambientes de origem, transformavam-se em graves ameaças aos projetos de conquista e ocupação na África, Ásia e nas Américas. As metrópoles imperiais passaram a enviar investigadores e a instalar laboratórios nas regiões que buscavam dominar ou ocupar de maneira a melhorar tanto quanto possível não apenas a lucratividade, mas a própria viabilidade dos empreendimentos colonialistas (Stepan, 2001, p. 155; Worboys, 1996, p. 521).

Nesta conjuntura, em 1876, o dermatologista inglês William Tilbury Fox (1836-1879), do Departamento de Doença de Pele do University College Hospital e o cirurgião-major escocês Thomas Farquhar (1825-1891), aposentado do Bengal Medical Service, apresentaram *On certain endemic skin and other diseases of India and hot climates generally* (figura 1). Era o resultado de um amplo inquérito encomendado pela Army Sanitary Commission, com objetivo de obter e “depois fazer circular” um melhor conhecimento sobre as doenças cutâneas mais relevantes da Índia, além de tentar estabelecer um acordo “que está longe de existir no presente”, entre os profissionais que atuavam na colônia asiática e na Inglaterra quanto à

nomenclatura, às características típicas e às causas prováveis ou demonstradas das doenças em questão (Fox e Farquhar, 1872, p. 3).

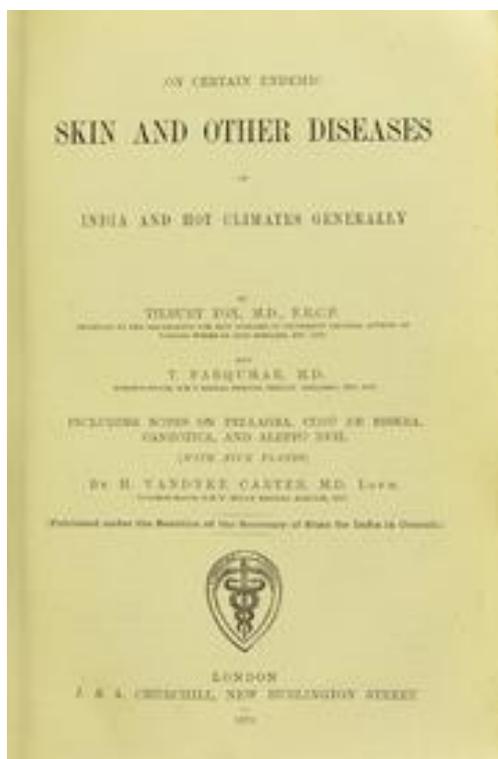


Figura 1: FOX, Willian e FARQUHAR, Thomas. *On certain endemic skin and other diseases of India and hot climates generally*. J & A Churchill, new burlington street, Londres, Inglaterra, 1876

Iniciado quatro anos antes, a metodologia utilizada para obtenção das informações e ilustrações do tratado dermatológico, consistiu na elaboração e distribuição de 500 cópias de um documento, o *Scheme for obtaining a better knowledge of the endemic skin diseases of India*, que a princípio se limitaria aos profissionais atuassem na Índia, mas, acabou sendo enviado também a médicos residentes na China, Japão, Egito, Argélia, Noruega, Suécia, Canadá, Índias Ocidentais e Honolulu, aumentando, consideravelmente, o escopo do trabalho final ao incluir informações advindas de outras regiões de “clima quente” (Fox e Faquhar, 1876, p. vii). Além de conter informações sumárias sobre as quatorze doenças selecionadas para o estudo,²² o *Scheme* trazia instruções detalhadas sobre como deveria ser executada a pesquisa e preenchidos os formulários e tabelas propostos pelos autores. Eles solicitavam a seus

²² As quatorze doenças selecionadas neste levantamento foram 1. Morféia 2. Escleroderma, 3. Framboesia, 4. Delhi sore, 5. Keloid, 6. Fibroma, 7. “The Elephant leg, or Elephantiasis Arabum or tropical big leg”, 8. “The Fungus foot of India, or Madura foot”, 9. “The true Leprosy, or Elephantiasis Graecorum”, 10. Leucoderma, 11. “Pityriasis versicolor in unusual forms”, 12. “Burmese ringworm”, 13. “Malabar itch”, 14. “Lichen tropicus, or prickly heat” (Fox e Faquhar, 1872, p.5).

colaboradores informações detalhadas sobre distribuição geográfica da doença, relação entre sua incidência e estações do ano e influências climáticas, características microscópicas dos produtos mórbidos, ocupação profissional dos pacientes, natureza e peculiaridade da alimentação e água consumidos pelas populações afetadas, suas tribos e castas, práticas religiosas, vestimentas, diferenças de prevalências entre nativos, europeus e “raças negras” (Fox e Farquhar, 1876, p. 4, 5).

Willian Fox e Thomas Farquhar consideraram “particularmente oportuno” incluir o *Deli boil*, em seu programa de pesquisa, pois, essa doença era muito pouco conhecida, antes 1857, quando, pela primeira vez, as tropas inglesas ficaram alocadas dentro dos limites desta cidade e foram atacadas pela dermatose na proporção de 50 a 70%, sem “aumento correspondente entre os residentes” locais (Fox e Farquhar, 1872, p. 10; *Idem*, 1876, p. 12). Já sabia-se, no entanto, que apesar da denominação regional, a doença não se limitava a Deli, sendo também encontrada “em diferentes partes do Oriente”, como nas cidades de Scinde, Agra Mecrut, Roorkee, Umballa, na Índia, Lahore e Moulton, atualmente no Paquistão, e Aden, no Iêmen e que também era conhecida pela população local há bastante tempo, pois era denominada *Aurangzeb*, em alusão ao antigo imperador mongol Abul Muzaffar Mohiuddin Muhammad Aurangzeb Alamgir (1618 -1707) que governou a região de 1685 a 1705 e, segundo crença local, faleceu em decorrência a doença (Fox e Farquhar, 1872, p. 10; Lewis e Cunningham, 1877, p. 2, 3).

Quando Willian Fox e Thomas Farquhar já contavam com farta documentação e estavam prestes a imprimir o tratado sobre as doenças dermatológicas, o *India Office* enviou-lhes os resultados da expedição comandada em 1875 pelo cirurgião-major Henry Vandyke Carter (1831-1897) à “certas partes da África e da Europa a caminho da Índia” para serem usados como lhes aprouvesse (Fox e Farquhar, 1876, p. vii). Apesar do objetivo central da expedição ter sido “estudar a história clínica, distribuição geográfica e etiologia da lepra”,²³ sua grande contribuição para o trabalho de Fox e Farquhar – que lhe rendeu, inclusive, o nome na capa e palavras de agradecimento na primeira página da introdução – foi ter observado e descrito em diferentes regiões, como Biskra na Argélia, Alepo na Síria, Creta na Grécia e Deli na Índia, úlceras cutâneas, sempre semelhantes e bem conhecidas das populações nativas, em geral, com uma ou mais designações populares (Figura 2). Apesar de ter notado algumas

²³ O principal produto desta expedição foi: Carter, Henry. *Modern Indian leprosy: being the report of a tour in Kattiawar* (with addenda on Norwegian, Cretan and Syrian leprosy). Bombay: Times of India Steam Press, 1876.

peculiaridades locais,²⁴ essas dermatoses pareciam constituir um quadro clínico específico e individualizável. As conclusões de Carter confirmavam as suspeitas já levantadas pelos autores no *Scheme* de 1872, levando-os a sugerir a “designação genérica” de *Oriental sore* em substituição das diversas denominações regionais (Fox e Farquhar, 1876, p.12; 1872, p. 11).



Figura 2: ilustrações de úlceras cutâneas típicas das regiões endêmicas encontradas durante expedição de Henry Carter, 1875; CARTER, Henry. Special report on bouton de Biskra, bouton de Crete and bouton d'Alpe (A note). In: FOX, Willian e FARQUHAR, Thomas. *On certain endemic skin and other diseases of India and hot climates generally*. J & A Churchill, new burlington street, Londres, Inglaterra, p. 62-101,1876

De Bombaim, na Índia, Henry Carter continuou suas pesquisas sobre o botão do Oriente. Lá, ele recebeu do cirurgião-major Edgar Weber, do 3º Battalion African Light Infantry, alocado em Biskra, pedaço de uma úlcera cutânea, em estado inicial, no qual identificou “presença de um verdadeiro organismo parasitário”: um fungo de origem vegetal, que denominou *Mycosis cutis chronica* e acreditava sê-lo agente causal do botão do Oriente. A proposição de Carter, no entanto, encontraria grande resistência nos anos seguintes. Nem os próprios autores do tratado de 1876, defenderam sua asserção. Ao noticiar a proposição de Carter no tratado, já afirmavam não reconhecer o papel do fungo, por ele indicado, como agente etiológico da doença cutânea (Fox e Farquhar, 1876, p.19, 20).

²⁴ Em Deli a dermatose atacava os cães, fato que não tinha sido observado em Alepo e em Biskra. O bouton de Biskra, no entanto, já havia sido encontrado em cavalos (Fox e farquhar, 1872, p. 11).

Apesar posteriormente verificado errônea, a proposição de Carter é interessante por inaugurar uma nova maneira de explicar a causalidade dessas úlceras cutâneas ao estabelecer uma relação entre esses quadros clínicos e a ação de um microrganismo patogênico específico. Existiam, é verdade, variadas suspeitas sobre o processo de patogenia da doença que, inclusive, aludiam o papel de moscas (Fox e Faquhar, 1876, p. 13), mas as principais teorias à época apontavam para a má qualidade dos reservatórios aquíferos ou a insalubridade das áreas endêmicas, isto é, dois dos três canais de transmissão privilegiados pela teoria microbiana (água, ar e alimento) (Benchimol, 1999, p. 396). *On certain endemic skin and other diseases of India and hot climates generally* não foi o primeiro manual médico europeu a sistematizar o conhecimento sobre essas úlceras cutâneas e nem o primeiro a assinalar as semelhanças entre elas, como a epigrafe deste capítulo pode parecer sugerir. Médicos franceses já haviam relatado epidemias nas populações nativas e nas tropas aquarteladas na Argélia e Síria, comparando-as e concluindo tratar-se da mesma doença, em razão da comunicabilidade entre os principais rios que abasteciam as regiões endêmicas (Villeman, 1854; Poggioli, 1847; Hamel, 1860).

O que é, de fato, interessante no tratado que estou analisando é que ele se encontra no limiar entre duas concepções médicas distintas. Se por um lado, as instruções de pesquisa fornecidas aos informantes são típicas dos paradigmas da geografia médica e da medicina naval/militar, relacionando a causalidade das doenças a fatores como estações do ano, influências climáticas, localidades, costumes etc., por outro, Henry Carter demonstrou filiação a teoria recém-proposta koch-pasteuriana, ao propor a agência de um microrganismo patógeno na gênese do botão do Oriente.

As autoridades imperialistas britânicas estavam bastante interessadas em conhecer a dermatose que grassava epidemicamente em sua colônia oriental. Prova disso é que no mesmo ano em que foi lançado *On certain endemic skin and other diseases of India and hot climates generally* (1876), os médicos Timothy Richard Lewis (1841-1886), do *British Medical Department* e David Douglas Cunningham (1843-1914), do *Indian Medical Department* que residiam em Calcutá desde 1869 foram nomeados assistentes especiais da Comissão Sanitária Inglesa com objetivo específico de realizar investigações *in loco* sobre o *Deli boil*. A fim de determinar a distribuição geográfica e prevalência dessas úlceras cutâneas nas diferentes regiões da Índia, a dupla recorreu aos registros militares de admissão em hospitais, tanto dos sipaios (denominação dada aos soldados nativos que serviram ao exército inglês), quando dos militares de origem europeia. Mas, logo perceberam que esta não seria uma tarefa nada fácil. Na maioria dos registros referente a saúde das tropas, “as feridas [*sores*], como as que ocorrem

em Deli” eram registradas na categoria genérica de “abscessos e úlceras” ou ainda na mais abrangente “todas as outras causas”. Além disso, consideravam que os “observadores não estavam preparados” para reconhecer a dermatose “fora dos locais que lhe davam os nomes”, como em Deli, Moultan e Scinde (Lewis e Cunningham, 1877, p.4).

Apesar do contratempo, Lewis e Cunningham montaram uma série histórica dos registros de admissão em hospitais, entre 1861 e 1874, rotulados como “abscessos e úlceras” e logo perceberam uma considerável diminuição dos casos nos regimentos guarneceados por militares europeus e sipaios, que não foi igualmente acompanhada nos regimentos compostos exclusivamente por nativos. Aos melhoramentos sanitários realizados após a chegada dos ingleses, foi atribuída a discrepância. Procurando esclarecer a natureza etiológica da doença, Lewis e Cunningham passaram a analisar a composição microscópica e química das águas consumidas nos regimentos de Deli, mesmo considerando “pouco provável as opiniões que consideram a natureza do abastecimento de água como causa imediata da ocorrência da doença” (Lewis e Cunningham, 1877, p. 29).

Em geral, os nativos consumiam água de poços artesianos, enquanto os ingleses preferiam captá-la diretamente do rio Juma, que cortava a cidade. Se os estudos microscópicos nada revelaram de importante, o mesmo não se deu com a análise química: a oxidação das substâncias orgânicas mostrou grande quantidade de nitritos e nitratos nas águas salobras proveniente de poços artesianos, resultado que os pesquisadores consideraram ‘sugestivo’, mas, ponderavam ser necessário pesquisas mais abrangentes sobre a composição química das águas potáveis de outras regiões endêmicas, como no Egito e na Síria, para comprovar sua real influência na gênese da doença (Lewis e Cunningham, 1877, p. 36 e 58).

Ao estudarem as características patológicas da dermatose, Lewis e Cunningham não encontraram “evidências de nenhuma agência parasitária na produção da doença” e consideraram “provável que os efeitos deletérios sejam devidos aos constituintes químicos da água”. Comparando o curso clínico e a anatomia patológica da *Delhi boil* com as doenças conhecidas no continente europeu, eles chegaram à conclusão que poderiam identificá-la a afecção cutânea, ainda pouco conhecida pela medicina ocidental, denominada ‘lúpus’. As diferenças observadas nos dois continentes, como seu caráter endêmico no Oriente, foram atribuídas a peculiaridades de ambiente e clima da colônia britânica e, buscando diferenciá-la de sua congênera europeia, propuseram denominação de *Lupus endemicus* (Lewis e Cunningham, 1877, p. 59).

É interessante destacar que no momento em que Lewis e Cunningham chegaram a esta conclusão, ainda se operava uma lenta transformação no modo de perceber as doenças que passavam a representar desafios cada vez mais graves à fixação do homem branco em regiões cobiçadas pelo colonialismo europeu. Como indicado por Michael Worboys (1996, p. 515) e visível na conclusão apresentada em 1877, ainda não existia o conceito de doenças tropicais entendidas como doenças particularizadas *dos* trópicos, mas sim o de doenças *nos* trópicos. As diferenças observadas entre as moléstias ao redor do mundo eram entendidas mais por sua intensidade do que pelo seu tipo e, por isso, a partir do repertório conhecido, a dupla de pesquisadores associou o *Delhi boil* ao lúpus europeu, apesar das discrepâncias acima assinaladas. Foi apenas nas últimas décadas do século XIX que as imagens ainda positivas dessas regiões foram substituídas por uma visão de “espaço pestilento” e o clima dos trópicos passou a ser considerado o responsável primordial pelos problemas de saúde e elemento distintivo dos processos mórbidos conhecidos nas regiões tropicais. No entanto, como mostram os autores que me servem de referência, ‘trópicos’ tinham mais sentidos que o puramente geográfico, denotando características culturais, raciais e ambientais contrapostas àquelas vigentes nas zonas temperadas do globo, tidas como superiores na escala da civilização humana (Arnold, 1996, p. 7; Worboys, 1996, p. 515; Stepan, 2001, p. 155).

Nesta conjuntura de transição das percepções europeia sobre as regiões de clima quente e úmido, o médico militar e professor agregado do hospital militar Val-de-Grâce, Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922) foi enviado, em agosto de 1878, para cidade de Bône (atual Annaba) no noroeste da Argélia para comandar o Hospital Militar da guarnição francesa estacionada naquela cidade. Natural de Paris, Alphonse Laveran é um dos personagens centrais da história que pretendo contar. Não apenas pelo mérito em ter identificado, durante esta viagem a Argélia, o *Oscillaria malariae* (posteriormente renomeado para *Plasmodium*) como agente causal da malária que, anos mais tarde se constituiria como um dos principais pilares do processo de institucionalização da medicina tropical, como também, devido a seu papel de orquestrador à nível global dos estudos sobre as leishmanioses, sobretudo, após 1908, quando fundou junto ao zoólogo Felix Mesnil, a Société de Pathologie Exotique. Adiante retornaremos à análise de Laveran, Mesnil e a fundação desta sociedade médica.

Na Argélia, antes mesmo do seu primeiro comunicado à Academia de Ciências de Paris sobre a etiologia das febres palustres, Alphonse Laveran relatou observações, feitas entre o final de 1879 e início de 1880, sobre o *bouton de Biskra* quando esteve naquela cidade argelina. Defendendo a manutenção da nomenclatura tradicional, apesar de reconhecer que a doença não

estava restrita a cidade,²⁵ ele estabeleceu um diálogo com os resultados de pesquisas apresentados por Henry Vandyke Carter, no qual, contestou a validade do *Mycosis cutis chronica* como agente causal da enfermidade. Mesmo procurando-o “com o maior cuidado e em um número muito grande de doentes”, não foi capaz de encontrá-lo. Chegou à conclusão que a sua presença nas amostras analisadas pelo inglês devia-se a contaminação acidental ocorrida durante o envio do material de Biskra para Bombaim (Laveran, 1880, p. 196). Tampouco acreditava Laveran na origem parasitária da doença. Sua “evolução regular” e “o insucesso de todos os medicamentos parasiticidas” em seu tratamento pareciam estar em contradição com esta teoria. Para ele, o agente causal da dermatose pertencia à ordem dos ‘vírus’²⁶ e assim devia ser classificado junto com doenças virulentas como “o cancro mole e a oftalmia purulenta, que dão origem apenas a manifestações locais”. Sobre a possibilidade de existir, “como no caso do antraz”, um agente etiológico específico, ponderou o médico militar francês que encontrava sempre no pus e nas crostas das úlceras “um número muito grande de bactérias” e que talvez alguma dessas fosse “especial” ao botão de Biskra, mas se existisse, ela devia ser muito parecida com as espécies já conhecidas, “porque nos foi impossível distingui-la” (Laveran, 1880, p. 196).

Durante as duas últimas décadas do século XIX, época caracterizada como um dinâmico período de estudos e descobertas feitas por pesquisadores que viajavam em caráter mais ou menos permanente para o mundo colonial, médicos mundo afora deram publicidade aos resultados de suas ‘caças’ ao patógeno do botão do Oriente. Em fevereiro de 1884, os franceses Charles Depéret e Edmond Boinet, em sessão da Sociedade Médica de Lyon, anunciaram que estavam encontrando “de maneira constante” bactérias do gênero *micrococcus* com formato “esférico ou ligeiramente ovular”, em amostras de úlceras cutâneas provenientes de Gafsa, cidade do sul da Tunísia. Utilizando o “método de Pasteur”, eles conseguiram obter culturas puras que ao serem inoculadas em homem e outros animais de experimentação (coelho, cobaia, cachorro e cavalo) deram origem a lesões semelhantes ao botão do Oriente (Depéret e Boinet, 1884, p. 275). Também na França, Émile Duclaux comunicou a Academia de Medicina de Paris, em 10 de junho do mesmo ano, sucesso em isolar no sangue de um paciente internado no serviço de dermatologia do Hospital Saint-Louis, um *micrococcus*, que se verificou patógeno

²⁵ Laveran defendia a nomenclatura tradicional por julgar necessário “trocar o menos possível os nomes das doenças” e porque em Biskra, “essa endemia reina com mais intensidade e persistência” (Laveran, 1880, p. 174).

²⁶ Para uma contextualização dos diferentes significados de ‘vírus’ ao longo da história e o surgimento da virologia enquanto campo de estudo, ver: Benchimol e Sá, 2006, p. 185-199.

ao coelho, mas que não considerava ser o mesmo indicado por Depéret e Boinet. (Duclaux *apud* Laveran, 1917, p. 307, 308; Depéret e Boinet, 1884, p. 275, 276).

A hipótese do agente causal do botão do Oriente ser uma bactéria teve longa vida nos centros médicos europeus. Em 1886, o dermatologista austríaco Gustav Riehl constatou em um doente de Alepo a existência de muitos corpúsculos, por vezes, superior a vinte em uma única célula que considerou tratar-se “*micrococcus* encapsulados, ligeiramente ovais”. Em 1887, o médico francês André Chantemesse associou o botão do Nilo (Egito) ao mesmo *micrococcus* que havia sido descrito por Duclaux (Chantemesse, 1887, p. 477) e ainda nos anos finais do século XX, Maurice Nicolle e Osmar Noury-Bey durante pesquisas em Alepo, assinalaram a existência de estreptococos “por vezes munido de uma capsula” no sangue de doentes daquela cidade (Nicolle e Noury-Bey, 1897, p. 777).

Em 1885, David Cunningham que, como vimos anteriormente, identificou, ao lado de Timothy Lewis, o *Delhi boil* ao lúpus europeu intensificado devido à peculiaridades no ambiente e clima da colônia britânica, apresentou novo estudo sobre as úlceras cutâneas que grassavam endemicamente em Deli. Ao que tudo indica, ele não teria ficado nada satisfeito com os resultados do relatório de 1877, no qual figurava como segundo autor, ou teria mudado radicalmente seu entendimento sobre a doença nos oito anos que separaram os dois trabalhos. Apresentando conclusões diametralmente opostas às do primeiro relatório, Cunningham passou a considerar que o *Delhi boil* constituía um quadro clínico peculiar a esta cidade indiana, de origem parasitária que, de acordo com suas novas pesquisas, estava relacionado a “um organismo simples de natureza micetozoária”²⁷, que se multiplicava por divisão e formava esporos, com estrutura semelhante à de plasmódios e amebas (Cunningham, 1885, p. 29). Para evitar críticas semelhantes às aquelas feitas por Laveran sobre a contaminação das amostras analisadas por Carter, Cunningham atestou, logo de início, que após a extração da amostra em Deli isolou-a em solução de álcool antes de enviá-la a seu laboratório a Calcutá, a cerca de 1.500 quilômetros de distância do local da coleta. Ele ainda demonstrava dúvidas se este microrganismo era, de fato, a única causa da doença em Deli e por isso, considerava urgente a necessidade de estudar culturas de organismos ainda vivos e nos “vários estágios de sua história

²⁷ Micetozoários são protistas com forma de uma ameba que em certas condições podem desenvolver corpos e produzir esporos, advindos de um esporângio similar a organismos do reino Fungi. MYCETOZOA. Verbete da Biblioteca Virtual em Saúde, Descritores em Ciências da Saúde, s.d. Disponível em: http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&task=exact_term&previous_page=homepage&interface_language=p&search_language=p&search_exp=Micetozo%Elrios. Acesso: 01/11/2019.

de vida”. David Cunningham não deu nome aos “corpos parasitas peculiares” que encontrou em Deli, mas dedicou as últimas três páginas de seu trabalho a ilustrar este organismo que encaixava no reino *Protista* para que outros pesquisadores pudessem compará-lo com os seus achados em outras cidades assoladas por úlceras similares (figura 3) (Cunningham, 1885, p.30-31).

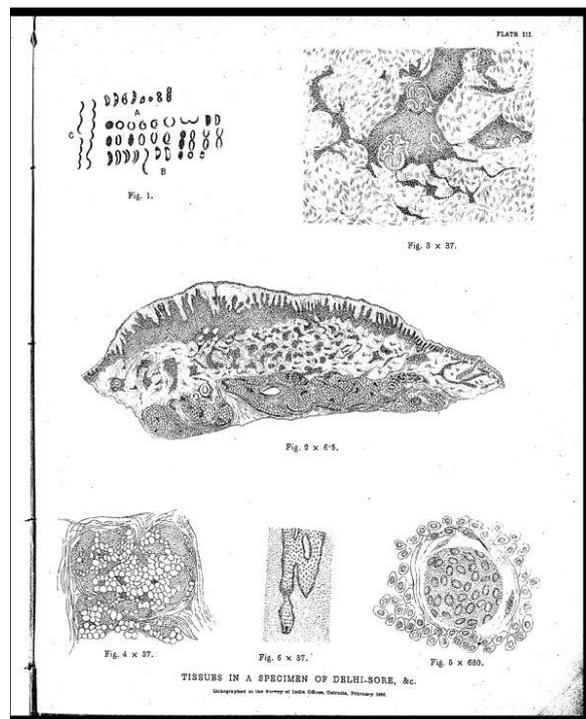
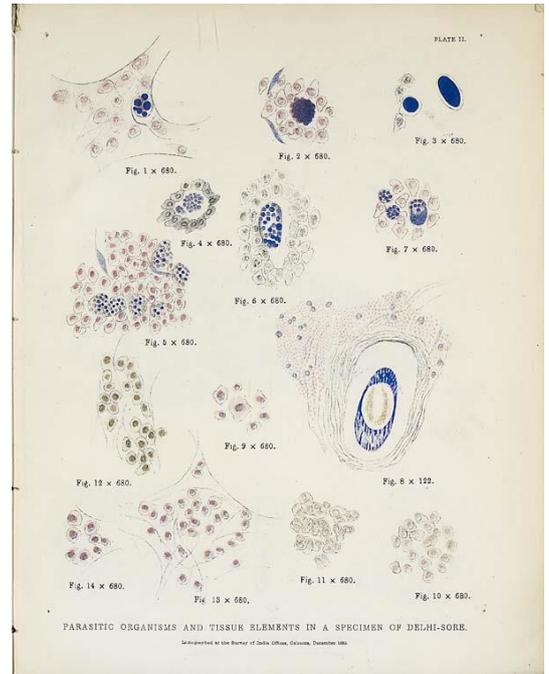
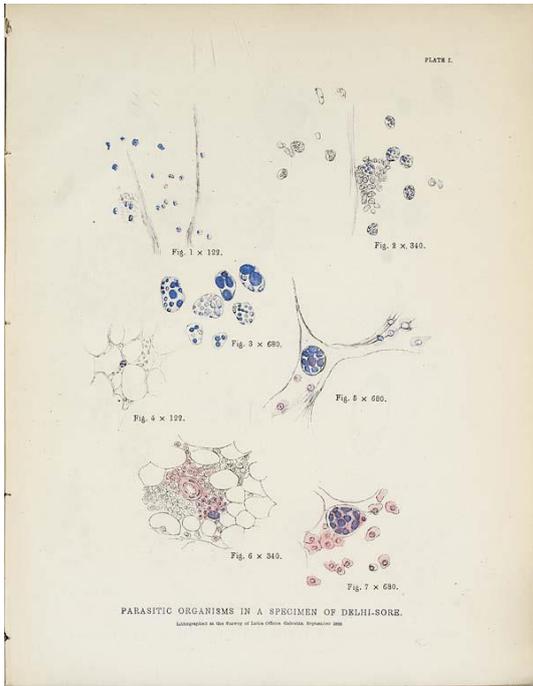


Figura 3: imagens do parasito identificado por David Cunningham Delhi Boil. CUNNINGHAM, David. On the presence of peculiar parasitic organisms in the tissue of a specimen of Delhi Boil. In: *Scientific Memoirs by medical officers of the army of India*. The superintendent of government printing. Calcutá, Índia. P. 21-31, 1885

Ao tomar conhecido do novo trabalho de David Cunningham, o cirurgião do Exército britânico Robert Hammil Firth (1858-1931) publicou pequena nota no *British Medical Journal*, de janeiro de 1891, na qual explicitava desejo não apenas de confirmar, como também ampliar as observações de Cunningham que qualificou como “mais habilidoso e mais claro relato da moderna patologia sobre essas úlceras já publicado” (Firth, 1891, p. 62). Segundo Firth, quando o David Cunningham divulgou seu trabalho, ele e Shirley Deakin, cirurgião-major do *Indian Medical Service* e editor do *Indian Medical Journal*, encontravam patógenos semelhantes em numerosos militares que retornavam, com úlceras cutâneas, dos campos de batalhas das regiões de Sibi, Rindi e outras partes de Seide (atual Paquistão) durante o episódio conhecido como “crise Búlgara”²⁸. Mas, quando estavam prestes a concluir organização do material para publicação, Deakin contraiu febre entérica e faleceu na Índia, em 1889. Grande parte dos dados, amostras e ilustrações extraviaram-se, frustrando assim os planos de publicação, uma vez que Firth havia regressado à Inglaterra. As novas conclusões de Cunningham, no entanto, incentivaram-no a dar publicidades as suas observações que concluiu sugerindo o nome de *Sporozoa furunculosa* para o causador da doença cutânea indicado por Cunningham que, mais uma vez, foi associado ao consumo de águas estagnadas ou poluídas (Firth, 1891, p. 61).

Em 1898, o médico russo Peter Fokich Borovsky (1853-1932) publicou na *VoennaMedicinskij Zurnal*, uma revista de medicina militar, artigo cuja tradução em português seria “Sobre a úlcera de Sart”, no qual, descrevia o curso clínico e a histopatologia da doença e apresentava minuciosa descrição de um parasita que classificava como protozoário (Sousa, 2009, p. 40-41). Seu trabalho escrito em russo e veiculado num periódico de alcance limitado permaneceu desconhecido da comunidade científica internacional até 1938, quando o protozoologista Cecil Arthur Hoare traduziu-o para o inglês e o publicou em *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Hoare, 1938, p. 67-92). De maneira

²⁸ A Crise Búlgara (1885-1888) designa uma série de conflitos nos Bálcãs entre 1885 e 1888 que abalaram o equilíbrio de poder entre as grandes potências, colocando em lados opostos os impérios austro-húngaro e russo. Povos vassalos ao primeiro lutavam pela independência e deram origem a um mosaico de estados-nações emergentes (balcanização), cujas alianças instáveis contribuiriam para a eclosão da Primeira Guerra Mundial. A esse respeito ver: Crampton, 2007.

anacrônica, considerou Hoare que cabia ao médico russo a prioridade na descoberta do parasita que viria a ser classificado como *Leishmania*.

No mesmo ano que Borovsky publicou seu trabalho na revista militar Rússia, Patrick Manson lançou, na Inglaterra, a primeira edição de *Tropical Diseases – a Manual of Diseases of Warm Climates*, manual médico que ao longo do século XX contaria com uma série de reedições e passaria a ser considerado paradigmático para compreensão da categoria de ‘doenças tropicais’ que, como o próprio autor reconhecia era “mais conveniente do que acurado”.²⁹ Nas quatro páginas dedicadas ao botão do Oriente, incluída no grupo de doenças granulomatosas infecciosas, ele associou sua ocorrência às condições de salubridade e higiene de determinadas localidades e considerava que melhoramentos sanitários poderiam reduzir significativamente a sua incidência. Em relação ao agente causal, reconhecia como importantes os trabalhos feitos por Cunningham (1885), Riehl (1886) e Firth (1891), mas ponderava que o problema etiológico continuava sem solução pois não se conseguira ainda demonstrar completamente a associação entre os pretensos microrganismos e a doença; inclusive, postulava ainda a ideia de haver “uma pequena dúvida” sobre a existência um “germe específico” ao botão do Oriente (Manson, 1898, p. 442, 443).

Ao detalhar a distribuição geográfica, enumerou diversas regiões a Oriente, notadamente no Norte da África e no Oriente Médio, como “Marrocos, o Saara (Biskra, Gafsa), Egito, Creta, Chipre, Ásia Menor, Síria (Alepo), Mesopotâmia (Bagdá), Pérsia, Cáucaso, Turquestão, Índia (Laore, Multan, Deli etc.)”, mas demonstrou incomodo com a designação de *Oriental sore*, uma vez em que a doença acabara de ser reconhecida “como comum na Bahia, Brasil”, o que tornava a denominação de Fox e Farquhar, inadequada (Manson, 1898, p. 442). Patrick Manson referia-se ao artigo “Du Bouton Endémique observé a Bahia (Brésil)”, publicado no segundo semestre de 1895, no *Jornal des Maladies Cutanées et Syphilitiques*, pelo jovem médico baiano por Juliano Moreira (1872-1933), no qual, identificou clinicamente afecções cutâneas encontradas em Salvador, sua cidade natal, ao Botão do Oriente e sugeriu a denominação de ‘botão endêmico dos países quentes’. Era a primeira vez que um periódico europeu relatava a existência desta dermatose no continente sul-americano e, por conseguinte,

²⁹ De acordo com Patrick Manson se seu objetivo fosse abordar apenas doenças “peculiares e confinadas” aos trópicos, meia dúzia de páginas seria o suficiente para o seu manual; por outro, se incluísse todas as doenças que ocorrem nos trópicos, então quase toda gama da medicina deve ser coberta (Manson, 1898 p. xi).

no hemisfério Ocidental, motivo pelo qual a proposição de 1876, passou a causar incomodo Patrick Manson.

No que tange as características etiologias da doença cutânea encontrada na Bahia, Juliano Moreira afirmou que apesar de ter empreendido “uma série de ensaios de inoculação, estudos anatomopatológicos e bacteriológicos”, ainda não havia obtido sucesso na resolução desta questão, por estarem, seus estudos, ainda “muito incompletos”, mas prometia publica-los tão logo, fossem concluídos (Moreira, 1895, p. 598).

A descrição parasitológica do agente causal do botão do Oriente, consensualmente aceita, foi realizada em 1903 pelo médico norte-americano James Homer Wright (1869-1928), diretor do laboratório clínico-patológico do Hospital Geral de Massachusetts quando descreveu o caso de uma criança armênia, recém-emigrada para os Estados Unidos, que contraíra a doença em sua terra natal, dois ou três meses antes de viajar (Wright, 1903, p. 487). Deu entrada no hospital em 28 de julho e foi encaminhada a Wright após o médico Charles J. White, do Departamento de Dermatologia, diagnosticar como *Aleppo boil* ou *tropical ulcer* a pequena lesão de doze milímetros que a menina tinha no lado esquerdo do rosto, próxima ao nariz e à boca (Wright, 1903, p. 476).

Wright extraiu tecido da lesão e o coloriu pelo método que o médico russo Dmitri Leonidovich Romanowsky havia desenvolvido no ano anterior para melhor visualizar o parasita da malária (Sá, 2011, p.501; Romanowsky, 1902). As características morfológicas e à coloração diferencial do parasita, obtida pelo referido método, levaram Wright a considerá-lo um protozoário; especificamente um microsporídeo, que denominou *Helcosoma tropicum*, por não considerar possível encaixa-lo em nenhum dos gêneros já existente e afirmou não ser o organismo formador de esporos ou semelhante à ameba, como haviam sugerido Cunningham e Firth (Figura 4) (Wright, 1903, p. 487).

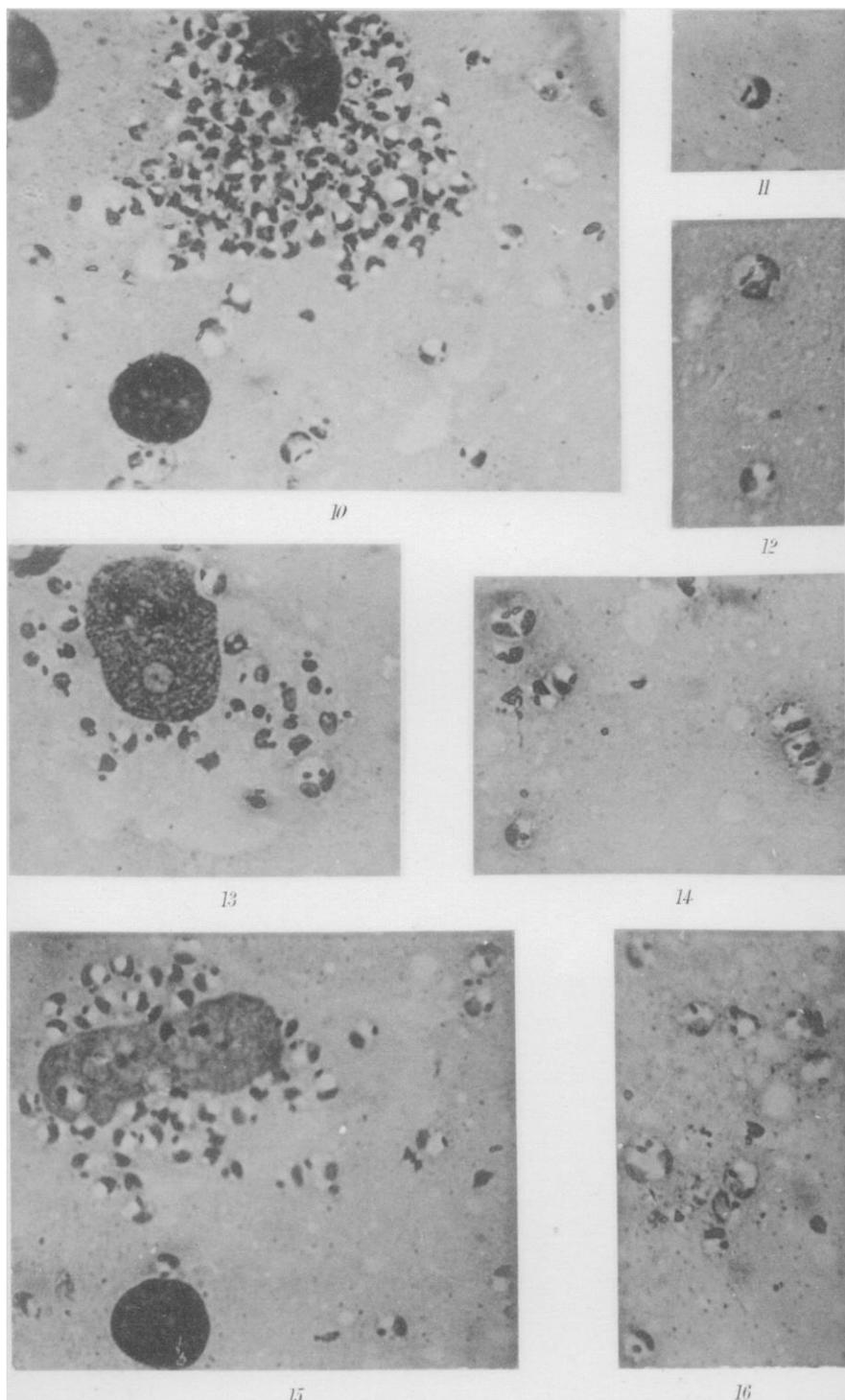


Figura 4: vários estágios do ciclo evolutivo *Helcosoma tropicum*. In: WRIGHT, James. Protozoa in a case of tropical ulcer (“Delhi Sore”). *The Journal Medical Research*, n. 10, p. 472-482, 1903

Na verdade, posteriormente, alguns autores franceses, como Rafael Blanchard, Émile Brumpt, e outros brasileiros, como Adolpho Lindenberg e Alfredo Da Matta atribuíram a prioridade da descoberta do agente etiológico do botão do Oriente a David Cunningham e Robert Firth, mas, de acordo com Alphonse Laveran, apesar de ser provável que “esses

observadores realmente visto o verdadeiro agente do botão do Oriente”, suas descrição eram “imperfeitas demais para que se possa atribuir (...) a descoberta do agente do botão do Oriente”, por isso, afirmava caber a James Wright “a honra da descoberta do parasita” (Laveran, 1917, p. 308, 309). A partir de 1904, diversos pesquisadores mundo afora passaram a buscar e confirmar a agência do parasita assinalado por James Wright nas diferentes regiões endêmicas da afecção cutânea, como em Alepo (Síria), Biskra (Argélia), Ismália (Egito) e Bagdá (atualmente no Iraque), Deli, Lahore e Sinde (Índia), Gafsa (Tunísia), Bender-Bouchir (golfo Pérsico) e, inclusive, em territórios europeus, como na Itália meridional e em Sicília (Laveran, 1917, p. 310, 311).

A descrição do *Helcosoma tropicum* como agente causal do botão do Oriente, até este momento, pode ser considerado um típico exemplo dos processos de identificação etiológica das doenças infectocontagiosas, ocorridos na passagem do século XIX para o XX, à luz dos novos preceitos da microbiologia, no qual médicos situados em diferentes regiões buscavam responder aos desafios de construção do ‘quebra-cabeça’ microbiológico relacionado a associação de manifestações clínicas com seus respectivos agentes patogênicos.

Em outubro de 1904, um debate ocorrido durante as atividades da 72ª reunião anual da British Medical Association, marcaria o início de uma radical mudança na maneira pela qual a etiologia dessa doença cutânea era entendida, apesar dela não sê-la a temática em questão. A referida discussão, que contou com a presença de diversos próceres da medicina tropical inglesa, como Patrick Manson, Leonard Rogers, Aldo Castellani, Charles Donovan, David Bruce e George Low, tinha por objetivo debater, pela primeira vez no âmbito desta associação britânica, “a natureza e o significado” dos “corpos Leishman-Donovan”, parasita que no ano anterior havia sido associado a doença popularmente conhecida como ‘calazar indiano’ ou ‘febre Dum-Dum’ na Índia. Nesta ocasião, Willian Boog Leishman (1865-1926) que, ao lado de Charles Donovan (1863-1951), protagonizou o processo de identificação deste parasita, chamou a atenção da audiência para uma curiosa constatação: o microrganismo patógeno do calazar parecia ser “idêntico ou muito próximo” àquele descrito por Wright no botão do Oriente. Apesar de não estar clara a relação entre as duas doenças, Leishman considerava que era uma questão de “primeira importância” investigar a possível identidade entre estes dois parasitos que causavam doenças absolutamente distintas em suas sintomatologias e cursos clínicos (Leishman, 1904, p. 644).

Se isso fosse verdade, ter-se-ia criado uma anomalia científica que desafiava a doutrina pasteuriana do agente etiológico único e individualizado de cada manifestação patogênica. Vejamos como se chegou a esse dilema pelo lado do calazar e como foi a resolução consensual desta curiosa questão.

1.2. Um novo problema científico para a medicina tropical: o calazar indiano e a gênese das leishmanioses

Desde 1858, quando assumiu o controle do território indiano, o governo britânico recebeu constantes relatos sobre epidemias de febres quinino-resistentes que ocasionavam altas taxas de mortalidades nos habitantes de Garo Hills, no Sudeste de Assam, especialmente entre os cultivadores de chá, prejudicando a produtividade e lucratividade daquela importante atividade agroexportadora. Popularmente conhecida como calazar, a temida moléstia apresentava sintomas similares aos da malária e era caracterizada por constantes ataques de febres intermitentes ou remitentes, aumento de baço e, em estágios mais avançados, emagrecimento, anemia e escurecimento da pele, sendo este o sinal que dava nome ao mal (Gibson, 1983, p. 203).

Uma grande epidemia de calazar irrompeu em 1882. Detectada inicialmente no vale do rio Brahmaputra, vagorosamente alastrou-se por toda região de Garo Hills, despovoando cidades inteiras, com assustadoras taxas de mortalidades que chegavam a 95% da população infectada (Dutta, 2008, p. 72; Verdier, 1908, p. 5). As autoridades britânicas decidiram formar uma comissão médica que contasse com “um homem de considerável experiência em Bengal ou Assam” e um “microscopista prático experiente” para verificar se aquela doença ainda pouco conhecida era de fato uma manifestação malárica, como muitos acreditavam, ou uma moléstia particularizada, para assim se chegar a um diagnóstico consensual e a “um tratamento racional” (Editorial, 1885, p. 83, 84).

Depois de demorados trâmites burocráticos, o médico *George Michael James Giles*, um dos percussores da entomologia médica britânica, foi enviado à Assam, em 1889, incumbido daquela missão. Giles considerou que o aumento do baço era comum entre os nativos da região e, por isso, irrelevante para o diagnóstico. Para ele, os sinais clínicos mais característicos da doença eram a anemia aguda e a febre alta e concluiu que o calazar era o nome dado pelo povo

à ancilostomíase que para não se confundir mais as coisas, deveria deixar de ser utilizado (Giles, 1890, p. 1).

O cirurgião militar Edwin F. H. Dobson, que há mais de 20 anos trabalhava em Assam, rapidamente contestou Giles. Argumentou que acabara de tratar de presidiários com ancilostomose na cidade de Gauhati que, mesmo após curados, continuavam a padecer de calazar. Observara inclusive que o tratamento recomendado para eliminar o ancilóstomo tinha efeito prejudicial para aqueles com dupla infecção. Além disso, a ancilostomíase estava presente em partes da Índia em que o calazar era desconhecido (Dobson, 1892, p. 354-357; Idem, 1893, p. 262-267). De todo modo, a maior contestação a Giles foi a imensa mortalidade ocasionada por esta última doença que entre 1891 e 1901, chegou a alarmante taxa de mortalidade de 31,5% da população indiana, levando as autoridades governamentais a convidar Leonard Rogers, outro funcionário do Indian Medical Service com ampla experiência na região, para realizar novas pesquisas. Rogers analisou a história pregressa do calazar na Índia e comparou as alterações anatomopatológicas (em especial a anemia) observadas na ancilostomose, malária e calazar. Apesar de não conseguir detectar o protozoário da malária na maioria dos casos, chegou à conclusão de que o calazar era “uma forma particularmente virulenta de malária crônica” (Rogers, 1897, p. 182-192). Aconselhou que as populações de lugares infectados fossem removidas para locais saudáveis, e os doentes, segregados para não espalharem o mal.

Os resultados obtidos por Rogers tampouco levaram a um consenso sobre o problema, muito provavelmente devido à ausência do *Plasmódio* nos casos de calazar e, assim, Ronald Ross, também funcionário do Indian Medical Service que trabalhava nesta colônia britânica desde 1881, foi convocado para dar seu parecer sobre a verdadeira natureza do calazar. Ross acabara de controlar uma forte epidemia de epidemia de cólera em Bangalore, a cidade mais populosa da Índia (cerca de 80.000 habitantes),³⁰ e estava em meio as suas pesquisas sobre o modo de transmissão da malária cujo resultados, além de lhe render o prêmio Nobel de medicina em 1902, também deram origem ao conceito de hospedeiro intermediário, caríssimo a institucionalização da medicina tropical.³¹

³⁰ Ross, Ronald. *Report on Cholera, General Sanitation, and the Sanitary Department and Regulations*. The C. & M. Station of Bangalore, 1896.

³¹ Uma boa discussão sobre a construção do conceito de hospedeiro intermediário é encontrada em Benchimol, Jaime. Da etiologia ao modo de transmissão: rupturas. In: Benchimol, 1999, p. 348-438.

Sem muito interesse pela problemática do calazar, Ross tentou escapar da incumbência, mas pressionado por seus superiores teve que produzir, a contragosto, um relatório sobre esta doença, que foi apresentado em 1899.³² Neste relatório, Ronald Ross parece ter baseado suas conclusões em estudos de dois outros médicos que trabalhavam na Índia, James Mc Naught e John C. Lavertine e tomou partido daqueles que identificavam o calazar a malária. Apesar de encontrar poucos sinais de pigmentação nos macrófagos do fígado, baço e outros tecidos, um dos principais indícios da malária, e quase nenhum exemplar do protozoário de Laveran, afirmou que o quadro clínico denominado calazar era o de uma forma grave de malária não tratada e complicada por outras doenças, atribuindo as peculiaridades observadas à diminuição da imunidade ocasionada pelo protozoário da malária (Ross, 1889, p.12, 13).

Enquanto isso, na cidade inglesa de Netley, o médico William Boog Leishman tratava de militares que haviam prestado serviços na Índia e que retornavam à Inglaterra por motivos de saúde. Um dos pacientes tratados por ele era um soldado que havia trabalhado em Dum-Dum, cidade notoriamente insalubre localizada a cerca de onze quilômetros de Assam. Retornou à Inglaterra em 1900 e deu entrada no Royal Victoria Hospital com quadro de disenteria, mas não resistira ao tratamento e falecera (Dutta, 2008, p. 74). Ao autopsiar o soldado, Leishman encontrou um parasita desconhecido nos esfregaços feitos com material extraído de seu baço (normalmente este órgão pesa cerca de 150 gramas; o do soldado tinha 1quilo e dez gramas). Entre as células do baço e as hemácias, as células vermelhas do sangue, encontrou grande número de corpúsculos ovais ou redondos que não correspondiam a nada que houvesse observado antes ou visto em figura ou descrição. Ao corar aquele material pelo método de Romanovsky, deparou com corpos que não soube identificar até examinar, cerca de dois anos depois, um rato morto após ser infectado com *Trypanosoma brucei*, o protozoário que causava a nagana, uma doença veterinária. Em seu sangue e em seus tecidos, deparou com organismo praticamente idêntico àquele encontrados no baço do soldado autopsiado em 1900 (Grove, 2014, p. 154, 155). Concluiu Leishman que o calazar era uma tripanossomíase, e os corpos por ele observados, formas mortas e degeneradas de tripanosomas, prováveis agentes do calazar. O médico escocês divulgou isso em 30 de maio de 1903, no *British Medical Journal* (Leishman, 1903, p. 1252-1254).

Depois de ler esse artigo, o capitão-cirurgião Charles Donovan (1863-1951), do Indian Medical Service e professor do Madras Medical College, na Índia, comunicou ao mesmo

³² Ross, Ronald. *Report of the nature of kala-azar*. Office of the superintendent of government printing, India, 1899.

periódico ter visto aqueles parasitas em baços aumentados de três pacientes indianos autopsiados por ele (Donovan, 1903, p. 79). Pensara que fossem formas degeneradas do núcleo das células do baço, mas ao ler a descrição de Leishman compreendia seu erro. Então, em 12 de junho de 1903, para obter uma amostra em vida, puncionara o baço de um menino de 12 anos que apresentava febre remitente e aumento notável daquele órgão, sem ter o parasita da malária no sangue. Encontrou corpos idênticos no baço dele. Donovan então escreveu a Ronald Ross perguntando se reconhecia o parasito que havia encontrado. Ross transmitiu a dúvida de Donovan a Leishman, (é importante frisar que esses dois médicos trabalhavam de forma independente), que prontamente respondeu: o achado do colega parecia ser idêntico ao que fizera em Netley. Após solicitar mais informações, observou que as pequenas diferenças entre os dois parasitas tinham a ver provavelmente com as diferentes formas assumidas em vida e no exame *post-mortem* (Gibson, 1983, p. 210).

À mesma época dessa correspondência, Donovan enviava amostras do parasito a Félix Mesnil, zoólogo do Instituto Pasteur, para que este as mostrasse a seu parceiro, Alphonse Laveran. Desde 1897 o descobridor do protozoário da malária fazia parte do instituto parisiense e desenvolvia com Mesnil pesquisas sobre protozoários que ocasionavam doenças humanas e veterinárias. Laveran classificou o parasita encontrado por Donovan como nova espécie do gênero *Piroplasma*. Donovan passou então a se dedicar ao estudo do calazar. No *Indian Medical Gazette* publicou uma carta em que pedia aos médicos que atuassem em zonas endêmicas para lhe enviarem material colhido nos baços de seus pacientes para que pudesse ter mais provas sobre o agente etiológico da doença.

Leishman, por sua vez, só deparou com mais um caso de calazar em Netley e não conseguiu detectar o parasito no sangue deste outro soldado internado. Pelo regulamento militar, era proibido extrair amostras de baço de pacientes em vida. Enquanto buscava essa autorização, o paciente faleceu, frustrando sua expectativa de conseguir (*in vivo*) outra amostra do parasito que havia descrito.

Ross, que discordara da ideia de Leishman de que havia visto formas degeneradas de tripanossomas, publicou artigo no qual discordava também da classificação proposta por Laveran: *Piroplasma donovani* (Ross, 1903, p. 1261, 1262). Para Ross, tratava-se de um novo gênero de protozoário e, em outro artigo, no qual explorava minuciosamente a questão, denominou-o *Leishmania-Donovani* (Ross, 1903, p. 1401; Idem, 1903, p. 79 -82). Em março de 1904, Donovan conseguiu encontrar o protozoário na circulação sanguínea periférica e em

outros órgãos internos de um paciente com calazar durante um acesso de febre alta, abrindo caminho para que diagnósticos idênticos fossem realizados na Índia e em outras regiões que a partir de então verificaram-se endêmicas, como Tunísia, Argélia e Egito.

Naquele mesmo ano, Leonard Rogers conseguiu cultivar o protozoário *in vitro* após descobrir que, como os tripanossomos, ele se multiplicava em amostras de sangue quando eram aquecidas a 27° C. Observou várias formas intermediárias e concluiu que os corpos *Leishman-Donovan* eram um estágio no ciclo de vida do organismo, e não formas degeneradas como pensara Leishman (Grove, 2014, p. 154). Daí por diante, *Leishmania-Donovani* passou a ter uso corrente nos principais centros de médicos da Europa como o nome do agente do calazar (Dutta, 2005, p, 141, 142; Gibson, 1983, p.212).

Como aludido anteriormente, o próprio Willian Leishman foi o primeiro a apontar a semelhança entre o protozoário do calazar e o do botão do Oriente durante a 72ª reunião anual da British Medical Association. Anomalia que desafiava a doutrina do agente etiológico único e individualizado de cada manifestação patogênica. Como duas doenças com quadros clínicos tão diferentes, uma visceral, a outra dermatológica, podiam ser causadas por protozoários indistinguíveis? Ponderou Leishman não ver “grande dificuldade em conciliar as marcantes diferenças na sintomatologia” das duas doenças pois, no âmbito da bacteriologia já havia muitos exemplos de germes que às vezes produziam apenas uma septicemia, outras vezes uma “afecção generalizada”, sendo “o tipo da doença determinado por fatores como canal de infecção, a virulência do germe e a resistência do hospedeiro” (Leishman, 1904, p. 644)

O incomodo causado pela constatação de que duas doenças absolutamente distintas apresentavam agentes patogênicos possivelmente idênticos morfológicamente não se limitou aos círculos de discussão ingleses. No mesmo ano da sessão da *British Medical Association*, Raphael Blanchard, que havia fundado em 1902 o Instituto de Medicina Colonial na Faculdade de Medicina de Paris, com intuito de oferecer ensino adequado aos profissionais que iam trabalhar nas colônias, publicou “Note critique sur les corpuscules de Leishman” na *Revue de Médecine et Hygiene Tropicales*. Segundo o parasitologista francês, o protozoário do botão do Oriente denominado *Helcosoma tropicum* por James Wright era o mesmo daquele descrito por David Cunningham, em 1885, e nomeado *Sporozoa furunculosa* por Robert Hammil Firth, em 1891, por isso, tendo em vista a anomalia assinalada por Leishman, propunha que passasse a ser chamado *Leishmania furunculosa*, e o agente do calazar, denominado *Leishman-Donovan* (ambos com letras maiúsculas por ser uma homenagem a Willian Leishman e Charles Donovan)

deveria ser renomeado para *Leishmania donovani*. Dessa forma, as denominações ‘furunculosa’ e ‘donovani’ seriam usadas para designar os subgêneros responsáveis pelas manifestações cutâneas e viscerais, respectivamente, no âmbito gênero *Leishmania* criado por Ross (Blanchard, 1904, p.41) Na Alemanha, o parasitologista Max Luhe reformulou a proposição de Blanchard e deu ao patógeno do botão do Oriente o nome *Leishmania tropica*, mantendo *Leishmania donovani* para o do calazar. Embora julgasse que fossem piroplasmas, como propusera Laveran, a adoção deste nome ajudou a cristalizar o grupo de doenças denominado ‘leishmaniose’ (Luhe, 1906, p. 202-205)

A partir de então, as ‘leishmanioses’ passaram a constituir importante objeto de pesquisa para os médicos ligados ao campo emergente da medicina tropical, tendo como primeiro enigma o fato de dois protozoários morfologicamente idênticos causarem doenças completamente diferentes. As principais suspeitas, como do próprio Leishman, recaíam sobre os ciclos biológicos possivelmente diferenciados nos organismos dos hospedeiros intermediários. Mas essa hipótese remetia a outra incógnita: existia um hospedeiro intermediário? Por analogia a outras doenças, poderiam ser moscas, mosquitos, percevejos, pulgas e outros insetos. Outra hipótese relacionava leishmaniose cutânea (botão do Oriente) e visceral (calazar) a diferentes ambientes e climas que interferiam na ação do patógeno sobre o hospedeiro humano. Mas como comprovar a relação entre ambientes e distintas manifestações clínicas da leishmaniose? Essas eram algumas das questões que norteavam as pesquisas sobre esse grupo de doenças no começo do século XX, fazendo delas um tópico dos mais intrigantes numa conjuntura caracterizada por crescente entrecruzamento das agendas de pesquisa de instituições científicas recém-criadas em diferentes lugares do globo para dar concretude aos programas da microbiologia e medicina tropical.

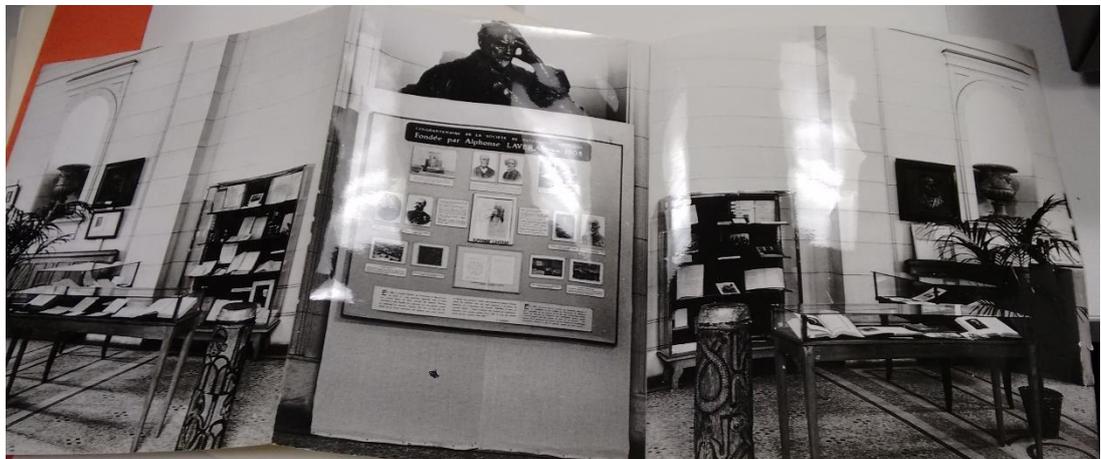
O bacteriologista francês Charles Jules Henri Nicolle (1866-1936), que assumiu a direção do Instituto Pasteur de Túnis em 1903, passou a se dedicar com grande entusiasmo ao estudo dessas doenças, dando especial atenção ao comportamento em culturas do protozoário responsável pelo calazar e às características epidemiológicas desta leishmaniose na região mediterrânea, onde infectava preferencialmente crianças e também cães. Em 1908, particularizaria o calazar infantil e o referido mamífero doméstico como reservatório primário do parasita e origem da moléstia vista agora sobretudo como zoonose (Nicolle, 1908).

Naquele mesmo ano, Charles Nicolle e o médico tunisiano Alphonse Eugène Sicre (1879-1911) examinaram um camelo que apresentava úlceras cutâneas na cidade de Tébessa,

na Argélia. Em artigo publicado nos *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* sobre o estudo microscópico daquele caso de botão do Oriente mostraram que as diferentes fases evolutivas da *Leishmania tropica* eram muito similares às observadas na *Leishmania donovani*, dando maior força à ideia de um grupo de doenças que, apesar das diferenças no tocante a seu desenvolvimento e às suas manifestações clínicas e anatomopatológicas, provinham de protozoários idênticos (Grove, 2014, p. 156, 157)

Aquele foi um ano auspicioso para a medicina tropical francesa e britânica.

Em Paris, por iniciativa pessoal de Alphonse Laveran, que investiu grande parte do montante adquirido com o prêmio Nobel conferido a ele em 1907, pelo conjunto de seus trabalhos sobre tripanossomos, foi fundada a *Société de Pathologie Exotique*, como seção especial do Instituto Pasteur de Paris (figura 5 e 6). De acordo com Laveran, sua finalidade era interligar melhor os campos da microbiologia, protozoologia e entomologia médica, cujas sinergias eram potenciadas pela grande extensão do império colonial francês e pela multiplicidade e rapidez dos meios de transportes, que favoreciam a disseminação de doenças (Laveran, 1908, p. I).



Figur 5: foto do salão da Société de Pathologie Exotique nas dependências do Institut Pasteur. Fundo Société de Pathologie Exotique, Código de identificação : SPE.C1 Archives de l'Institut Pasteur (Paris, França)



Figura 6: Destaque para busto de Alphonse Laveran, fundador da Société de Pathologie Exotique. Fundo Société de Pathologie Exotique, Código de identificação: SPE.C1 Archives de l'Institut Pasteur (Paris, França)

Além de cultivar fortes ligações com as filiais do Instituto Pasteur fundadas em regiões coloniais francesas, sobretudo as da Argélia e Tunísia, Laveran e o zoólogo Felix Mesnil, cofundador dessa Sociedade, empenharam-se por aglutinar um verdadeiro exército de colaboradores, na condição de sócios correspondentes, em todas as partes do globo, abrindo-lhes a possibilidade de publicarem trabalhos originais no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* (BSPE). Com dez edições anuais, este periódico logo se transformou numa das principais caixas de ressonâncias da medicina tropical ou exótica, como era denominada em sua versão francesa (figura 7 e 8).

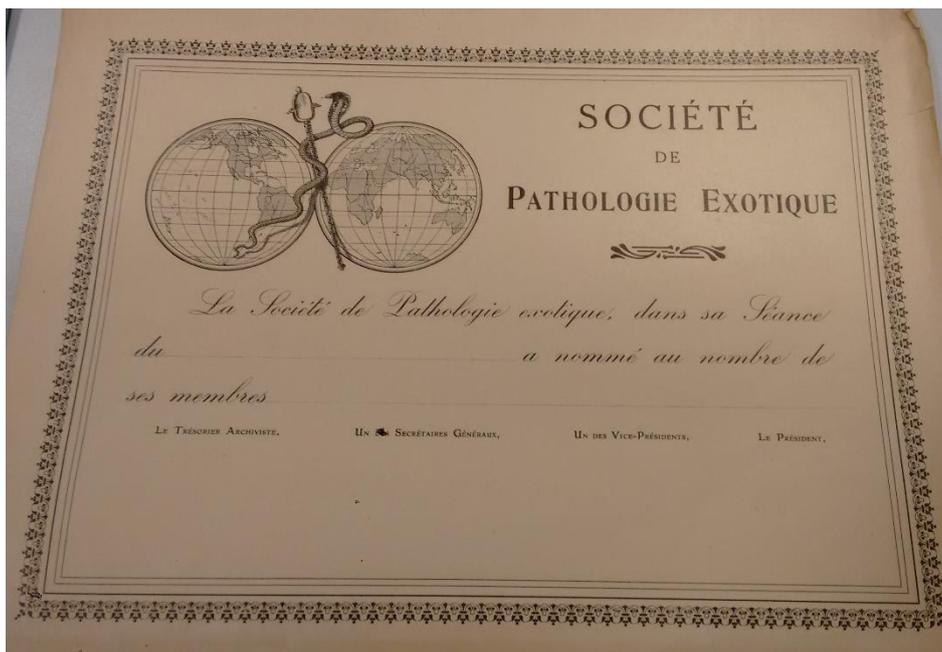
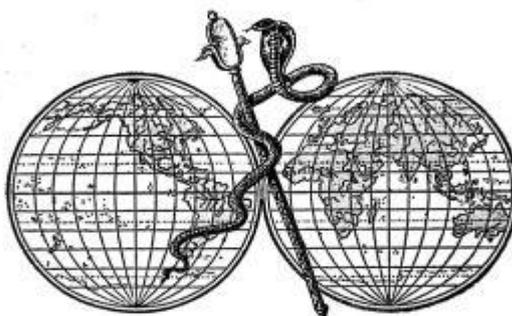


Figura 7: Diploma concedido aos novos associados da Société de Pathologie Exotique. Fundo Société de Pathologie Exotique, Código de identificação: SPE.A1 Archives de l'Institut Pasteur (Paris, França)

BULLETIN
de la Société
DE
Pathologie Exotique

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



Séance du 13 janvier 1909

PARIS

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain (6^e)

Le BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraît 10 fois par an
15 jours après chaque séance, qui a lieu le 2^e mercredi du mois, sauf en août et
septembre. Il forme tous les ans un volume d'environ 500 pages

Prix de l'Abonnement : *France*, 14 fr. ; *Union postale*, 16 fr
Année 1908 — 1 vol. de 665 pages, prix broché : 15 francs.



Figura 8: Capa da 2ª edição do Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. Disponível em : <https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/?cote=bspex1909&p=1&do=page>. Acesso em 01/11/2019

Desde o início, as leishmanioses foram um tema constantemente abordado pelos pesquisadores associados à Société de Pathologie Exotique. Já na primeira edição de seu *Bulletin* foram publicados dois artigos sobre este tema: “Recherche du protozoaire de J. H. Wright dans 16 cas de bouton d’Alep”, de Felix Mesnil, do Instituto Pasteur de Paris; Maurice Nicolle, do Instituto Bacteriológico de Constantinopla; e Paul Remlinger, do Instituto Pasteur da Argel; e “Examen microbiologique de dix cas de bouton d’Orient (Bouton de Bouchir) de Louis Nattan-Larrier, do Instituto Pasteur de Paris, e Jean-Augustin Bussière, antigo diretor do Instituto Pasteur de Saigon. Esses autores buscavam dirimir dúvidas relativas à identidade das úlceras cutâneas encontradas em diferentes regiões do globo, buscando, para isso, confirmar a presença do protozoário identificado por Wright nos casos examinados, missão quase sempre bem-sucedida (Mesnil, Nicolle e Remlinger, 1908, p.41; Nattan-Larrier e Bussière, 1908, p. 48).

No mesmo ano (1908), na Inglaterra, foi fundada a Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene como seção da Royal Society of Medicine, tendo Patrick Manson como presidente, e Ronald Ross, como primeiro vice-presidente. Os trabalhos apresentados na sessão inaugural foram: “Demonstration of oriental sore and its parasite” [Demonstração do botão do Oriente e seu parasita] e “A case of kala-azar: recovery” [Um caso de calazar: recuperação], de autoria de Manson (1907-1908, p. 126-144; 1907, p. 380-385); e ainda “Kala-azar in the Royal Navy” [Calazar na marinha real], do cirurgião Percy William Bassett-Smith (1907-1908, p. 121-125; 1908, p. 85-86; 1908, p. 1043-1044).

Em 1909, Manson lançou a terceira edição de *Tropical Diseases*. Em sua contracapa, a imagem estampada desde 1898 do agente etiológico da malária deu lugar a uma gravura que demonstrava a similaridade entre os protozoários do calazar e do botão do Oriente (figura 9). Ao dissertar sobre as razões pelas quais protozoários morfológicamente idênticos ocasionavam doenças absolutamente distintas, Manson ponderou que provavelmente havia duas formas ainda desconhecidas de transmissão vetorial: a direta, na qual uma mosca ou outro inseto agia como vetor mecânico, e a indireta, em que o parasito se desenvolvia no interior de um hospedeiro intermediário. Para o pesquisador inglês, esta poderia ser a causa da anomalia científica (Manson, 1909, p. 591).

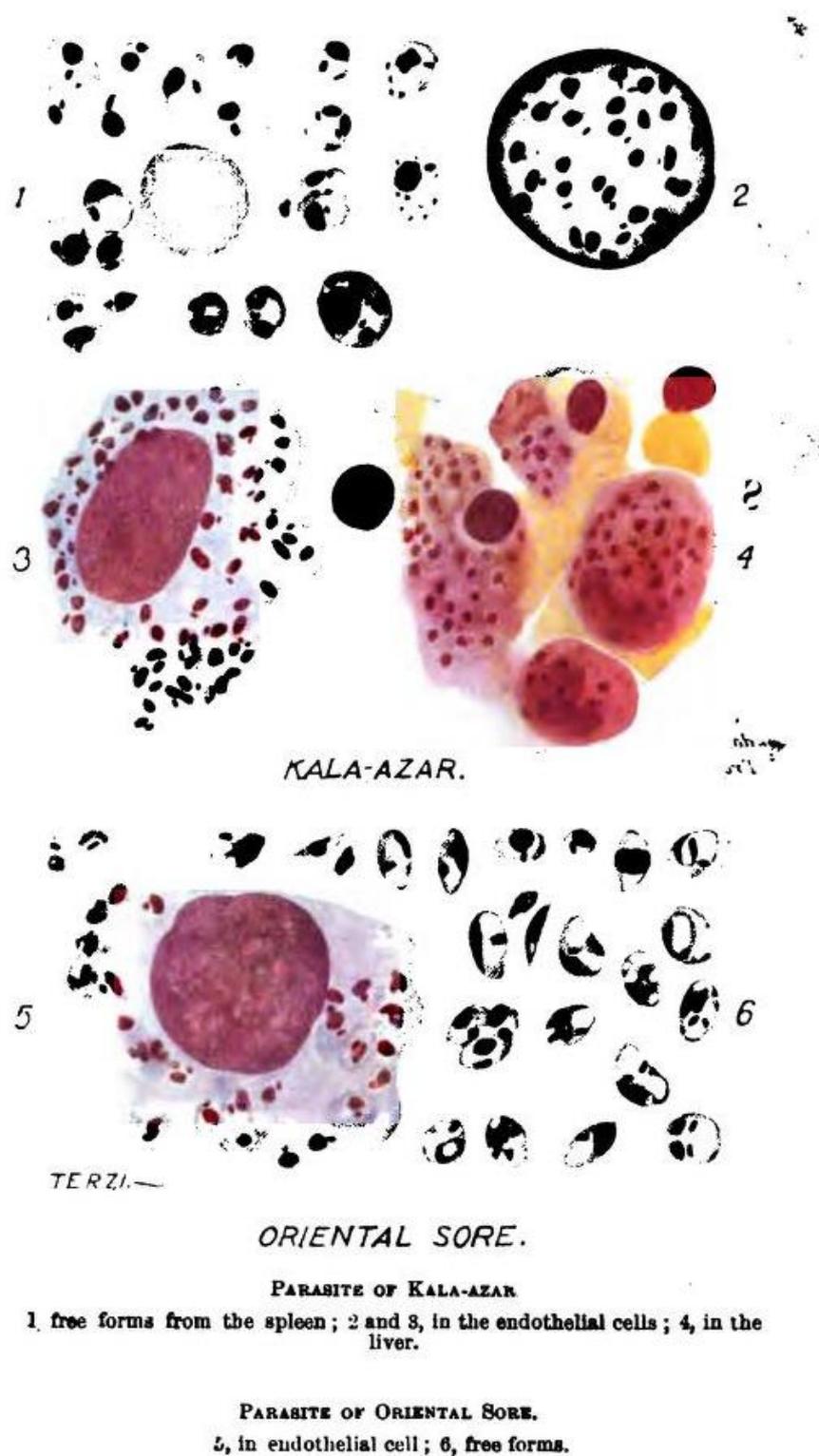


Figura 9: Contracapa de Tropical diseases. A manual of diseases of warm climates (1910).

Em 1914, Patrick Manson (1914, p.iii) lançou a quinta edição de *Tropical diseases*, “revisada do início ao fim, e alargada”. Na nova introdução, afirmava, o autor que, devido aos

“recentes avanços em patologias tropicais”, a revisão “tornou-se absolutamente necessária” se quisesse que ele continuasse “a ser útil ao estudante de medicina tropical” (p. v). Nessa ocasião, Manson reorganizou todo o conteúdo e a estrutura do seu manual e, pela primeira vez, alocou o botão do Oriente e o calazar (descritos em diferentes grupos nas edições anteriores) em um capítulo denominado “Leishmaniasis” sobre as quais, ponderava residir “um amplo campo para futuras investigações” (p.199).

Além do botão do Oriente e do calazar, Patrick Manson incluiu neste capítulo uma terceira forma ou modalidade de leishmaniose que não havia sido mencionada nas edições anteriores: a espúndia, doença que tinha como principal característica clínica o comprometimento das partes mucosas do corpo e estava sendo constantemente relatada por médicos que atuavam em diferentes países sul-americanos. Como veremos no próximo capítulo, os relatos sobre existência de manifestações de leishmaniose que assumiam características peculiares nesta região despertaram a atenção e os esforços de pesquisa daqueles que já vinham valorizando as leishmanioses como uma importante questão científica e, por isso, proporcionando aos médicos do Novo Mundo, duradouras oportunidades de diálogo com pesquisadores e instituições científicas situados em outros continentes, sobretudo, o europeu.

Capítulo 2: Leishmânias e leishmanioses encontradas no Novo Mundo

Em 1917, o parasitologista francês Alphonse Laveran publicou *Leishmanioses. Bouton d'Orient, kala-azar, Leishmaniasis americanae*, como epílogo de uma longa trajetória profissional dedicada não apenas ao estudo, como também a própria construção da categoria de ‘doenças tropicais’ ou ‘exóticas’, como preferiam os franceses. Nele, o autor buscou reunir e sistematizar o grande número de trabalhos publicado sobre a temática, publicados nos últimos quatorze anos, fazendo do seu tratado um grande compêndio sobre o estado da arte que se encontrava a questão das leishmanioses (Laveran, 1917, p. II). No capítulo referente as ‘leishmanioses americanas’, Laveran dava visibilidade e reconhecia a importância dos trabalhos desenvolvidos na América do Sul durante os oito anos que antecederam sua publicação.

Neste momento, a maior parte dos países sul-americanos já havia se libertado do jugo colonial, criando espaços e possibilidades para que comunidades médicas nacionais (com variados graus de autonomia) pudessem se organizar e estudar os problemas científicos próprios de suas realidades locais. Eram compostas por pesquisadores nativos e outros estrangeiros que consideravam o mundo não-europeu e sobretudo regiões de climas quentes e úmidos, como lugares privilegiados para o desenvolvimento de trabalhos originais em microbiologia e parasitologia. Os sul-americanos, por sua vez, com frequência iam graduar-se ou especializar-se nas metrópoles europeias, resultando num fluxo multidirecional de pesquisadores que foi essencial para as pesquisas biomédicas na região, criação de novas instituições e, em especial, para construção de conhecimentos sobre as ‘leishmanioses americanas’.

Ao contrário do que acontecia nos domínios coloniais europeus e norte-americanos, a preocupação principal que movia os tropicalistas sul-americanos não era garantir a permanência do colonizador nas zonas ‘tropicais’, e sim a saúde de seus conterrâneos – ou, nas palavras da época, o “melhoramento das raças nacionais” – e também a implementação de projetos de modernização de seus países como ferrovias, hidrelétricas, empreendimentos extrativistas e agropecuários etc., que muitas vezes eram ameaçados por doenças tropicais que grassavam endêmica ou epidemicamente em extensas regiões interioranas dos países da região (Benchimol e Silva, 2008; Almeida, 2016, p. 96).

Como se verificaria à época, além dos índices endêmicos altíssimos, as manifestações de leishmanioses encontradas nesta região eram muito peculiares quando comparadas ao botão

do Oriente, com particular predileção a atacar as partes mucosas do corpo e cursos clínicos muito mais extensos e agressivos, que poderiam chegar a mais de 30 anos de duração. Representando um grande enigma/desafio científico, as leishmanioses proporcionaram, aos pesquisadores situados na América do Sul, um vigoroso canal de comunicação com médicos e instituições científicas situados em diferentes continentes à medida que trabalhos originais eram produzidos a partir deste contexto regional e publicados em renomados periódicos médico-científicos que serviam como instrumentos de legitimação e difusão das temáticas consideradas próprias a medicina tropical.

Ao rastreamos as pesquisas sobre leishmanioses nesta região e mapearmos a rede médica que se formou em torno deste grupo de doenças observamos um jogo sinérgico entre local e global que desafia a contraposição entre contextos centrais e periféricos. Em geral, para outras doenças, a dinâmica consistia em buscar-se o agente patogênico específico capaz de explicar a etiologia de determinado quadro clínico já bem conhecido ou recém-identificado. No caso das leishmanioses, sobretudo as americanas, a dinâmica foi outra: diferentes quadros clínicos sem qualquer parentesco, com múltiplas denominações regionais, eram atribuídos a protozoários morfológicamente indiferenciáveis à medida em que exames parasitológicos revelavam ser este o agente causal. Isso dava papel preponderante as *expertises* locais nos ambientes específicos em que a doença ocorria em caráter endêmico ou epidêmico.

No presente capítulo, pretendo demonstrar os caminhos pelos quais os pesquisadores situados em diferentes países da América do sul se inseriram nos processos de construção e globalização do paradigma da medicina tropical através das investigações sobre as leishmanioses. Conforme argumentarei, apesar das rivalidades pela hegemonia científica regional, esses atores tiveram sucesso na concepção e validação dos seus enunciados científicos, através de um “recíproco, embora assimétrico, processo de circulação e negociação” (Raj, 2004, p. 11).

Embora a presença da doença na região fosse assinalada desde os anos finais do século XIX, quando os médicos soteropolitanos Juliano Moreira (1873 – 1933) e José Adeodato de Souza (1873 – 1930) identificaram-na clinicamente a afecção cutânea conhecida como ‘botão da Bahia’,³³ foi, apenas, a partir de 1909, quando realizou-se o primeiro diagnóstico

³³ Como visto no capítulo 1, Juliano Moreira assinalou a similaridade a existência da doença oriental na Bahia, no artigo “Du Bouton Endémique observé a Bahia (Brésil)”, publicado no *Journal des Maladies Cutanées et Syphilitiques*, no ano seguinte, José Adeodato de Souza apresentou a Faculdade de Medicina da Bahia, *Considerações sobre o botão endêmico dos países quentes particularmente na Bahia* (1896) como tese de doutoramento do curso médico (Moreira, 1895; Souza, 1896).

parasitológico em São Paulo, que as leishmanioses na América do Sul emergiriam como importante problema de pesquisa para a medicina tropical, colocando em evidência médicos e outros pesquisadores da região. Isso não se deveu à superioridade científica atribuída ao diagnóstico parasitológico ante ao clínico, mas por ser a forma de leishmaniose encontrada no sudeste brasileiro, mesmo aquela limitada à pele, extremamente diferenciadas da doença observada a Oriente, tanto em sua epidemiologia quanto pela “natureza das ulcerações mais tórpidas, de duração mais longa e cura mais difícil que ela produz”. (Laveran, 1915a, p. 390).

A importância deste diagnóstico parasitológico e das primeiras investigações que a sucederam em São Paulo foi tão grande que, para o dermatologista Eduardo Rabello era possível particularizar uma ‘fase paulista’ na história das leishmanioses no Brasil.³⁴ Com 1.535 casos contabilizados apenas nas enfermarias Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período entre 1914 e 1919, e suspeita da existência de mais de 15 mil doentes em todo o estado,³⁵ os médicos paulistas e seu principal periódico científico, a *Revista Médica de São Paulo*, de fato, dominaram o cenário de pesquisa sobre as leishmanioses encontradas no Brasil, neste primeiro momento.

2.1. A ‘fase paulista’ dos estudos das leishmanioses: a Estrada de Ferro Noroeste do Brasil e as úlceras de Bauru

Em 1905, iniciaram-se as obras de construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, ferrovia que, cinco anos mais tarde, ligaria o porto de Santos a cidade de Cuiabá. Os planos de integrar os longínquos sertões mato-grossenses as regiões litorâneas do país, não eram novos. Desde o período Imperial, pensava-se em uma alternativa ao caminho fluvial, sobretudo, após

³⁴ Para Eduardo Rabello, a história das leishmanioses no Brasil, poderia ser dividida em três períodos: o primeiro denominado “das origens imprecisas” que abrangeria “largo prazo, de dezenas e talvez mesmos centenas de anos” até a data da verificação clínica do botão da Bahia e “sua filiação ao botão endêmico dos países quentes”. Já o segundo período dataria dos “estudos baianos, feitos em 1895, até 1909, quando já conhecido o germe da leishmaniose, pode ser descoberto e, como tal descrito nas úlceras de Bauru”; e o terceiro que “se inicia em 1910, com a verificação do parasita em lesões mucosas que, diversamente interpretadas, foram em definitivo integradas no quadro clínico da doença”. (Rabello, 1925).

³⁵ Em 1919, Romeu Carlos da Silveira entregou para Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, tese de doutoramento intitulada “distribuição e frequência da leishmaniose em São Paulo” na qual, disse ter observado nas enfermarias da Santa Casa, comandadas por Adolpho Lindenberg (enfermaria masculina) e por Ribeiro de Alemida (enfermaria feminina) o total de 1535 casos (sendo 87 casos femininos); utilizando as estatísticas propostas por Émile Brumpt e Alexandrino Pedroso (1913), nas quais defendiam que 90% dos casos eram benignos e, por isso, não procuravam, auxílio médico chega a um total de prováveis 15.660 “ou simplesmente 15 mil doentes” existente no estado de São Paulo ao longo dos 6 anos de pesquisa. (Silveira, 1919, p. 34, 35) .

a Guerra do Paraguai (1864 – 1870), quando esta região ficou isolada em razão das violentas batalhas navais. À época da construção da ferrovia, o café representava cerca de 70% das exportações brasileiras, e o território de Mato Grosso estava no horizonte da lavoura cafeeira paulista, que avançava celeremente rumo ao Oeste, por terras virgens ainda repletas de índios. Diferente de outras malhas ferroviárias construídas no início do século XX, cujo seus trajetos eram pautados e definidos por aldeamentos ou núcleos urbanos pré-existentes, a Estrada de Ferro Noroeste do Brasil atravessou longuíssimas áreas inóspitas e inexploradas, passando por espigões, cruzando matas densas e florestas fechadas que tornavam o trabalho de as construção muito mais árduo e penoso (Benchimol e Silva, 2008, p. 737; Ghirardello, 2002, p. 48).

Um sem número de sertanejos, baianos, mineiros e imigrantes de origens portuguesa, italiana, síria e espanhola, foi contratado para executar as penosas atividades de derrubadas árvores e destocamento para assentamento dos dormentes e trilhos da ferrovia em um ambiente considerado extremamente insalubre. As condições de trabalhos eram subumanas, com jornadas que passavam de 10 horas diárias. “Parece que todos somos cardíacos”. – Escreveu um técnico. – “Insetos importunam os homens e os animais. Abelhas pequeníssimas, mosquitos quase imperceptíveis procuram nossos olhos, introduzem-se no nariz, nas orelhas, nos cabelos, tornando-se um verdadeiro flagelo” (Castro, 1993, p.182, 183).

Quando se aproximaram do rio Tiete, por volta do quilometro 300 da ferrovia, as condições sanitárias se agravaram ainda mais, ocasionando grande morbidade entre os operários devido ao contágio de doenças como malária, verminosas, disenteria, beribéri e úlceras que, por serem tão comuns nesta região, eram denominadas “úlceras de Bauru”. Em maio de 1908, Sampaio Correa, superintendente da Noroeste do Brasil, contratou Arthur Neiva (1885-1945), pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, para combater a malária nos canteiros de obra da ferrovia. O cientista permaneceu sete meses na região a dirigir o serviço que abrangia área de quase setecentos quilômetros, onde foram instalados três hospitais para internação dos doentes (Neiva e Barbará, 1917, p. 336).

Na época ia pouco além de Miguel Calmon a ferrovia: “à custa de todos os artifícios, – escreveria Neiva – os empreiteiros tinham acumulado milheiros de trabalhadores que lutavam furiosamente contra a compacta floresta que cobria a região, e que tombavam, ora vitimados pela malária, ora pelo guarantã dos índios caingangues, quando não eram corroídos pela úlcera de Bauru” (Neiva, 1927, p.127).

Esse quadro clínico, popularmente conhecido como ‘úlceras de Bauru’, de “aspectos clínicos bizarros” e natureza etiológica indefinida, começou a chamar a atenção das autoridades médicas paulistas em meados em 1907, quando operários da ferrovia passaram a procurar assistência na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, situada na capital paulista a mais de 400 quilômetros da cidade de Bauru, onde contraíram a doença (figura 10). A princípio eram casos “esparços”, mas logo tornaram-se tão frequente que “era raro o dia que não aparece um novo doente” (Lindemberg, 1909, p. 116, Lindemberg, 1909a, p. 252).



Figura 10: paciente proveniente da região noroeste, com ‘úlceras de Bauru’. CARINI, Antônio e PARANHOS, Ulysses. Identificação das úlceras de Bauru ao botão do Oriente. *Revista Médica de São Paulo*, n. 6, 1909, p. 112.

Por sua “frequência e rebeldia ao tratamento”, aquelas úlceras foram consideradas por Adolpho Lutz, diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo, o quarto maior problema de saúde pública do estado, ficando atrás apenas da malária, do “papo” (bócio) e da ancilostomíase. Lutz chegou a fazer com Emilio Ribas, diretor do Serviço Sanitário de São Paulo, e Octavio Miranda, chefe da Comissão Sanitária de Campinas, uma expedição à região onde grassava a doença dermatológica para estudá-la (Úlceras do Bauru, 1909, p. 110).

Na maioria dos casos observava-se apenas lesões cutâneas, mas, em pequena porcentagem de pacientes havia também o comprometimento das membranas mucosas, sobretudo das cavidades nasais e faríngeas. Apesar das dificuldades encontradas na realização do diagnóstico parasitológico, Lutz associou os casos que comprometiam as mucosas à

blastomicose sul-americana, doença que havia descrito meses antes em *O Brazil Médico* e era caracterizada por úlceras que atacavam a boca do paciente e destruíam a mucosa da gengiva e o véu palatino, com dolorosa repercussão ganglionar (Úlceras do Bauru, 1909, p. 110; Benchimol, 2004, p. 110).

Para Lutz, não havia dúvida que a doença em questão era “idêntica” àquela descrita pelo dermatologista italiano Achille Breda (1850-1934), em 1895, como “*framboesia brasiliensis* ou *boubas*” quando examinou dezesseis operários italianos que, após período de trabalho no interior paulista, haviam retornado para Pádua, sua cidade natal (Úlceras do Bauru, 1909, p. 110). Adolpho Lutz não foi o único a associar as lesões mucosas encontradas no interior paulista às blastomicoses. Arthur Neiva que, como vimos anteriormente havia sido contratado para realização de ações profiláticas contra a malária nos canteiros de obras de construção da ferrovia e o médico italiano Affonso Splendore (1871- 1953), que há mais de 10 anos trabalhava no laboratório bacteriológico do Hospital São Joaquim, em São Paulo, concordaram com Lutz, apesar de notarem algumas dessemelhanças com a doença fúngica, como sua rebeldia aos tratamentos testados, comprometimento concomitante das regiões mucosas e cutâneas e o insucesso nas tentativas de reprodução experimental da moléstia (Úlceras do Bauru, 1909, p. 110, 111).

De acordo com editorial do número seis da *Revista Médica de São Paulo*, já havia “uma certa atmosfera de ceticismo” no meio médico paulista, quando o jornal *O Estado de São Paulo* publicou, em 30 de março de 1909 que o dermatologista Adolpho Carlos Lindemberg (1872-1944), assistente de pesquisa do Instituto Bacteriológico de São Paulo e dermatologista da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, havia encontrado “o micróbio que julga ser o causador dessa afecção até agora desconhecida”. Tratava-se de um protozoário que “pela sua forma e dimensão” assemelha-se “ao micróbio do botão do Oriente”, achado que foi confirmado, no dia seguinte, por Antônio Carini (1872-1950) e Ulysses Paranhos (1885-1931), respectivamente, diretor e assistente de pesquisa do Instituto Pasteur de São Paulo (Úlceras do Bauru, 1909, p. 111).

Era a primeira vez que se encontrava protozoários do gênero *Leishmania* no hemisfério Ocidental. Esse achado parasitológico foi considerado um grande triunfo científico para esses médicos, levando-os a publicar rapidamente comunicações preliminares de seus resultados para não perderem a ‘prioridade’ da ‘descoberta’. Nos artigos, impressos de forma sequencial tanto na *Revista Médica de São Paulo* como no periódico francês, *Bulletin de la Société de Pathologie*

Exotique, esses pesquisadores não tinham dúvidas, apesar do curso clínico muito mais extenso e agressivo que a doença assumia em São Paulo (figura 11), em associa-la ao botão do Oriente e seu agente causal, a *Leishmania tropica*, tal como vinham fazendo diferentes pesquisadores norte-americanos e europeus, como James Wright, Felix Mesnil e Maurice Nicolle. Entretanto, é digno de nota que, diferente da comunicação publicada na revista nacional, os autores não mencionaram as lesões de mucosas nos artigos publicados no periódico francês, o que demonstrou a existência de dúvidas sobre a possibilidade de que mais de uma manifestações mórbida estivesse incluída na denominação popular de ‘úlceras de Bauru’ (Lindenberg, 1909, p. 116-120; 1909a, 252-254; Carini e Paranhos, 1909, p.111-116; 1909a, 255-257).³⁶



Figura 11: úlcera em que Adolpho Lindenberg encontrou protozoários de *Leishmania*. LINDENBERG, Adolpho. A úlcera de Bauru e seu micróbio. *Revista Médica de São Paulo*, n. 6, 1909, p. 117.

No mesmo ano em que os pesquisadores de São Paulo relacionaram as úlceras de Bauru à leishmaniose, o médico que atuava como inspetor-geral da Guiana francesa, Charles Théodore

³⁶ Na sequência da publicação dos trabalhos no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, o zoólogo Felix Mesnil e o parasitologista Louis Nattan-Larrier teceram elogios aos diagnósticos realizados em São Paulo e agradeceram as remeças de fotografias e a amostras enviadas a sociedade parisiense. Também relatavam que haviam recebido, (provavelmente) em 1907, do professor de parasitologia da Faculdade de Medicina da Bahia, Manuel Augusto Pirajá da Silva (1873 – 1961) lâminas e fragmentos de raspagens feitas em casos do botão da Bahia, doença que como vimos no primeiro capítulo, havia sido associada a leishmaniose cutânea. Nattan-Larrier, mesmo enaltecendo os trabalhos produzidos por Juliano Moreira e José Adeodato de Souza, que “sustentam inteiramente esta opinião”, advertia não estar plenamente de acordo com os trabalhos produzidos na Bahia, uma vez em que encontrara “espiroqueta totalmente comparáveis a [Treponema] de Castellani”, e também “por que os aspectos histológicos das lesões eram do Pian”. Não desmerecendo os trabalhos desenvolvidos no Nordeste brasileiro, esse parasitologista francês afirmou que “talvez ao lado de alguns verdadeiros [casos de] botão do Oriente, [existiam] lesões *pianiques* incontestáveis, cujo seu aspecto discreto faz ignorar a [sua] natureza real”. (Carini e Paranhos, 1909, p. 257) Após esta intervenção, Pirajá da Silva continuou suas pesquisas que buscavam identificar o botão da Bahia a leishmaniose cutânea. Em 1912, publicou no *Archives de Parasitologie*, coordenado por Raphael Blanchard, o artigo intitulado “La leishmaniose cutanée a Bahia” no qual afirmou que em 5 de novembro de 1910, teve oportunidade de observar, primeira vez, protozoários flagelados ao examinar casos de botão da Bahia (Silva, 1912, p. 403).

Grall, e L. Touin, diretor do Service de Santé de la Guyane, enviaram ao zoólogo Felix Mesnil, do Instituto Pasteur de Paris, vice-presidente da Société de Pathologie Exotique, fragmento extraído da úlcera de um paciente de origem francesa que residia na colônia americana há aproximadamente 10 anos. Contraíra a doença popularmente conhecida como *Pian-Bois* após uma viagem a Kourou, o segundo município mais populoso da Guiana. Ao dar entrada no hospital de Caiena, capital da colônia francesa, em fevereiro de 1909, relatou que a doença começara a se manifestar por uma vesícula na parte posterior de seu pulso esquerdo que tinha se rompido, deixando à mostra uma ferida ligeiramente supurante. Ela logo se transformou numa úlcera oval que resistiu a todos os tratamentos adotados. Mesnil encaminhou as amostras da lesão a Louis Nattan-Larrier e Ferdinand Heckenroth, membros também da Société de Pathologie Exotique, para que fizessem os exames parasitológicos. Chegaram à conclusão que o *Pian-Bois* era uma forma de leishmaniose, ainda que algumas de suas características, como aspecto e estrutura, diferissem sensivelmente do botão do Oriente (Nattan-Larrier, Touin, Heckenroth, 1909, p. 587-591) e, ponderaram que, a despeito de terem comprovado a existência de *Leishmania* na colônia francesa, novas pesquisas eram necessárias antes que se pudesse, “de uma parte, especificar completamente [a espécie d]este parasita e, de outra parte, saber qual é a importância do seu papel patogênico nas diversas úlceras cutâneas observadas na Guiana” (Nattan-Larrier, Touin, Heckenroth, 1909, p. 590, 591).

A partir desses dois primeiros diagnósticos parasitológicos em São Paulo e Caiena, as leishmanioses encontradas na América do Sul passaram a ser um tema de pesquisa constantemente visitado por diferentes personagens e instituições científicas que paulatinamente foram acrescentando novos elementos à cartografia da doença no Novo Mundo, dando ênfase às anomalias observadas e fornecendo modelos para que pesquisadores situados em outras áreas do continente americano dessem suas contribuições originais sobre as características clínica, epidemiológica e/ou parasitológica das leishmanioses, observadas em suas respectivas regiões de atuação.

Em abril de 1910, Carlos Rao, estudante do quinto ano da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, diagnosticou, por ocasião de uma viagem a Manaus, “um caso típico de leishmaniose ulcerosa” na enfermaria da Santa Casa de Misericórdia daquela capital. Decidiu publicar seu achado para “demonstrar que esta forma ulcerosa existe em outras regiões do Brasil” além do estado de São Paulo. Tratava-se de um paciente de 22 anos, de nacionalidade espanhola, que afirmava “*categoricamente não ter estado em outras localidades a não ser em Manaus e arredores e que não trabalhou na estrada de ferro Noroeste*” (Rao, 1910, p. 165, em

itálico, no original). Cabe ressaltar que eram de suma importância observações como essa que comprovassem a autoctonia da doença no continente sul-americano, pois a principal suspeita sobre sua presença na região era que fosse resultado da chegada em grande número de imigrantes africanos e asiáticos aos portos brasileiros. A existência de leishmaniose cutânea na região norte do Brasil foi confirmada em outubro daquele mesmo ano, quando Alfredo da Matta, médico baiano residente em Manaus, deu publicidade, também na *Revista Médica de São Paulo*, a cinco casos atendidos na capital amazonense que provinham dos afluentes do rio Purus, Trombetas, no Pará, e do território do Acre (Matta, 1910, p. 440).

Nos anos seguintes, multiplicaram-se os diagnósticos de leishmanioses em diferentes países da região. Casos autóctones da forma cutânea foram encontrados pelo parasitologista norte-americano Samuel Taylor Darling em 1910 (p. 60-63) em colombianos que trabalhavam na construção do canal do Panamá. No Peru, o médico peruano Edmundo Escobel Hervé (1914, p. 1-4) apresentou durante a sessão do dia 6 de setembro de 1911, da Sociedade Médica de Arequipa, preparações feitas a partir de úlceras cutâneas, de aspectos circinados, de um paciente que fora diagnosticado com leishmaniose, no qual, encontrou algumas leishmânias munidas de pequenos flagelos (1914, p.1-4).³⁷ Neste mesmo ano, Paul Christiaan Flu (1911, p. 624- 637), professor de bacteriologia e higiene na Universidade de Leyden, conceituou como leishmaniose a doença conhecida na Guiana Holandesa como *boshawks* ou *boessie yassi*. Já em 1912, na península de Yucatan, no sul do México, Harald Seidelin, em missão de estudo da febre amarela patrocinada pela Liverpool School of Tropical Medicine, associou as leishmanioses a *úlceras de los chicleros*: ela acometia homens que trabalhavam nas florestas na coleta do chicle, resina usada para fazer gomas de mascar. Seidelin registrou uma curiosa peculiaridade destas úlceras: sempre se localizavam nas orelhas dos pacientes e muitas vezes a destruíam por completo, sem nunca se propagar para as mucosas (Seidelin, 1912, p. 295-300). Entre trabalhadores dos laranjais do norte do Paraguai foram também diagnosticados como leishmaniose muitos casos de *buba*, o nome que os nativos davam à afecção. Os diagnósticos foram feitos por Luis Enrique

³⁷ Nesta ocasião, Escobel comunicou seu curioso achado a Laveran e pediu-lhe que o publicasse no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, mas o parasitologista francês negou-se a fazê-lo, advertindo-o que infringia um dogma científico: ninguém havia observado a forma flagelada da *Leishmania* no corpo humano, somente em culturas, por isso não poderia dar publicidade àquelas observações sem antes verificá-las experimentalmente. O trabalho de Escobel, de fato, não foi publicado no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, só sabemos da recusa do parasitologista francês por que anos mais tarde foi relatado tanto por Laveran (1913, p.7) como por Escobel (1914, p. 1-4; 1924, p.3). Escobel é um dos personagens centrais desta história e no próximo tópico suas investigações sobre a espondia serão analisadas de maneira mais aprofundada.

Migone (1913, p. 210-218), personagem que tem muita importância na história que narramos e ao qual voltaremos.

No Brasil, foi constatada a existência de leishmanioses em quase todos os estados da federação, muitas vezes, através dos fluxos, cada vez mais intensos, de doentes vindo do interior para os grandes centros urbanos, como Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais, em busca de tratamento médico (Rabello, 1917, p. 18-20). Eram “infelizes, já banidos de outros lugares” que chegavam dos “variados pontos do país” e abarrotavam as enfermarias dos serviços de assistência das grandes cidades (A leishmaniose na Santa Casa, 29/05/1913, p.1).

Na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, o jovem paraense Gaspar Oliveira Vianna, que acabara de concluir seu curso médico e ser convidado por Oswaldo Cruz a trabalhar no Instituto que dirigia,³⁸ encontrou um paciente oriundo de São João do Além Paraíba, em Minas Gerais, que fora internado na 3ª enfermaria, a cargo do médico Francisco Paula Valladares, com “lesões múltiplas no rosto, braços e pernas, não sendo clinicamente reconhecíveis como um caso de leishmaniose cutânea”. Ao analisar amostras de tecidos extraídas deste paciente, Vianna identificou alguns poucos protozoários que julgou pertencerem ao gênero *Leishmania*. Tinham forma ovoide, “núcleo localizado um pouco acima da parte mediana”, mas apresentavam um filamento, “talvez rudimento de flagelo, não observado até hoje” (figura 12). Por conta deste elemento morfológico diferencial, o patologista do IOC julgou que poderia ser uma nova espécie do gênero que batizou com o nome *Leishmania brasilienses* e concluía a breve nota afirmando que Henrique Aragão, chefe de serviço do IOC, estava buscando cultivar o novo parasita e aguardava “estudos posteriores para sua minuciosa descrição morfológica e biológica”. (Vianna, 1911, p. 411).

³⁸ Gaspar de Oliveira Vianna (1885-1914) é um dos personagens centrais nesta história e terá sua trajetória analisada de forma mais consistente no capítulo 4 que versara sobre a terapêutica das leishmanioses. ele foi convidado para trabalhar no IOC, como patologista, ocupando a vaga deixada por Henrique da Rocha Lima que fora para a Alemanha. Para maiores informações sobre a trajetória de Henrique da Rocha Lima, ver: SILVA, 2011.

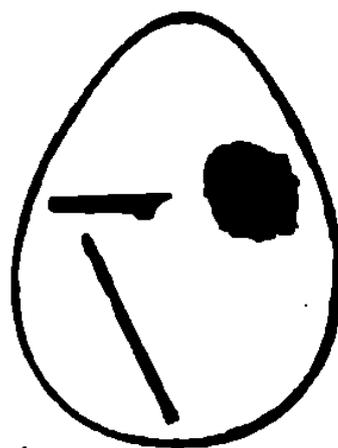


Figura 12: esboço do protozoário encontrado por Gaspar Vianna. VIANNA, Gaspar. Sobre uma nova espécie de *Leishmania* (nota preliminar). *Brazil Médico*, ano 25, 1911, p.411

A hipótese de Gaspar Vianna foi recebida com bastante cautela nos centros médicos nacionais e estrangeiro. O filamento assinalado por Vianna nada mais era do que nada mais era que o rizoblasto descrito na *Leishmania infantum* por Frederick George Novy (1909, p. 285-387), chefe do departamento de bacteriologia da Universidade de Michigan, já observado na *L. donovani* por Samuel Rickard Christophers (1904, p. 1-16), do Indian Medical Service, e na *L. tropica* por Félix Mesnil, Maurice Nicolle e Paul Remlinger (1904, p. 167-169) no Instituto Pasteur de Paris e por isso o pretense sinal diferencial de Vianna não servia para particularização do protozoário.³⁹

Gaspar Vianna não foi o primeiro e muito menos o único pesquisador a defender que as leishmanioses encontradas nesta região eram causadas por uma espécie de *Leishmania* diferente da *L. tropica*. Antes dele, os médicos italianos Affonso Splendore e Antônio Carini, que há anos atuavam em São Paulo, já haviam sinalizado a pertinência da particularização do patógeno responsável pela doença americana, sobretudo, em razão de sua particular predileção em atacar as partes mucosas do corpo, dando origem a um longo debate entre duas correntes de pensamento médico sobre a possibilidade de particularização da doença e do parasito encontrados na região sul-americana.

³⁹ Apesar disso, como demonstraremos ao longo deste trabalho, a *L. brasilienses* (atual *Leishmania (Viannia) braziliensis*), por caminhos sociotécnicos nada simples, acabaria por ser reconhecida como espécie particularizada da América Latina.

2.2. Um flagelo de diferença? Os primeiros debates entre unicistas e pluralistas sobre as leishmânias do continente sul-americano

Os anos de 1911 e 1912 tiveram importância singular para o conhecimento das leishmanioses existentes na América do Sul. Neles, foram produzidos alguns dos principais enunciados que passaram a guiar os debates sobre a possibilidade de particularização da doença e do protozoário encontrados nesta região. Ao que tudo indica, o médico italiano Affonso Splendore foi o primeiro a defender a especificidade do parasito que produzia lesões ulcerosas nas partes mucosas. Em artigo publicado no conceituado periódico alemão *Achiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene*, ele informou que ao examinar doentes provenientes da região noroeste de São Paulo, encontrou leishmânias em lesões mucosas, que considerava ser possível distingui-las do patógeno do botão do Oriente em razão de sutis diferenças na coloração de seu citoplasma em culturas (Splendore, 1911, p.105-113). Ele também foi o primeiro a denominar a referida doença como ‘leishmaniose americana’ por acreditar que sua territorialidade estava limitada a este continente. De acordo com o dermatologista Eduardo Rabello, as observações de Splendore tiveram “grande importância nosológica” pois dirimiram às dúvidas ainda reinantes sobre a associação dessas manifestações de mucosas com protozoários do gênero *Leishmania* “permitindo completar o quadro clínico da leishmaniose com a descrição da mais importante de suas localizações” (Rabello, 1925, p. 20).

O diretor do Instituto Pasteur de São Paulo, Antônio Carini, também julgava oportuno particularizar a doença que provocava lesões de mucosas nasais e bucais. Em maio de 1911, no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, ele afirmou que apesar dos numerosos trabalhos dedicados às leishmanioses, em nenhum encontrara referências às formas mucosas, as quais, mesmo sendo menos frequentes do que as feridas dermatológicas, não eram incomuns em São Paulo. Quase sempre eram observadas em indivíduos que já haviam sido acometidos pela doença cutânea, mas, por vezes, a doença iniciava na parte de trás da boca e, neste casos, não podiam ser interpretadas como propagação de lesão cutânea primitiva ou fruto de auto inoculações por transporte de materiais infectantes (figura 13) (Carini, 1911, p. 290, 291).



Leishmaniose de la muqueuse rhino-bucco-pharyngée.

Figura 13: lesões de mucosas e cutâneas características da doença assinalada em São Paulo. CARINI, Antônio, Leishmaniose de la muqueuse rhino-buco-pharyngée, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n.5, p. 289-291, 1911

Tendo já observado diversos casos e sua fisionomia clínica bem característica, o diretor do Instituto Pasteur de São Paulo não mais hesitava em diagnosticá-los como “leishmanioses de mucosas” que, assim como Splendore, passou a defender que eram produzidas por um protozoário diferenciado da *L. tropica*, apesar de não o ter encontrado (Carini, 1911, p. 289). Para Carini, a localização de *Leishmania* nas cavidades mucosas também devia ocorrer em

outros países da região, onde a forma cutânea era endêmica; se não haviam sido relatadas ainda, isso se devia aos frequentes erros de diagnósticos que levavam à confusão com a sífilis, a tuberculose, a blastomicose e a boubá. Concluía seu artigo afirmando que eram necessárias novas pesquisas sobre aquela “forma de leishmaniose com localização sobre as mucosas do nariz e da boca, com fisionomia clínica bastante característica, muito mais grave que a forma cutânea” (Carini, 1911, 291).

No Peru, o médico Edmundo Escomel Hervé (1880-1959), natural de Arequipa, não desfrutava de grande prestígio junto à elite médica limeña,⁴⁰ mas isso não o impediu, ou talvez o tenha até estimulado a buscar interlocução estrangeira que acabaria por fortalecer sua legitimação profissional no próprio país. Em 1904, dois anos após se formar em medicina pela Universidad de San Marco, ele frequentou o curso de microbiologia oferecido pelo Instituto Pasteur de Paris. Lá estabeleceu frutíferos contatos com renomados pesquisadores franceses, como Alphonse Laveran, Louis Nattan-Larrier e Émile Brumpt, antes de retornar a sua terra natal para dedicar-se ao estudo das doenças tropicais, ou “patologias nacionais”, como eram chamadas à época em seu país (Escomel, 1924).

Em junho de 1911, relatou nas páginas do *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* suas observações sobre a ‘*espundia*’, doença crônica, pouco conhecida, disseminada sobretudo entre indígenas em meio ou nas proximidades de florestas de “vegetação exuberante, temperatura quente e grande umidade” na zona central do Peru. Era caracterizada por ulcerações granulosas de bordas arredondadas que secretavam pus espesso e que apresentava curso clínico que podiam durar mais de 30 anos. Após períodos variáveis, as ulcerações sanavam e deixavam cicatrizes mas, tempos depois, a doença podia ressurgir nas mucosas e se propagar para “as fossas nasais, a abóboda e o véu do palato, as amídalas, a faringe, a laringe, as bochechas, a língua, os lábios e até mesmo os lóbulos das orelhas e a face”, condenando o enfermo a “uma vida miserável em razão do seu aspecto repugnante e respiração fétida” (Escomel, 1911, p. 489, 490).

Existiam, para Escomel, dois aspectos centrais na patogenia da *espundia*: o “alargamento do nariz” devido à destruição da cartilagem nasal, o que permitia fazer o diagnóstico “à primeira vista”; e, quando era comprometida a boca, a presença de sulcos mais ou menos profundos que atravessavam em todos os sentidos a abóboda palatina, sendo que dois,

⁴⁰ Esta informação foi dada por Marcos Cueto em entrevista realizada na sede da editora da Revista História, Ciência, Saúde – Manguinhos em: 06 de junho de 2018.

sempre presentes, cruzavam-se formando o que denominou “cruz palatina da espúndia” (Escomel, 1911, p. 490). Apesar da detalhada descrição do processo de patogenia, Edmundo Escomel não teve sucesso em identificar a natureza etiológica daquela doença selvática, mas seus relatos certamente, causaram forte impressão no presidente da Société de Pathologie Exotique, que rapidamente solicitou ao peruano que enviasse a Paris amostras de palato duro com as características por ele descritas.

Em março de 1912, Alphonse Laveran divulgou junto com Louis Nattan-Larrier os primeiros resultados de seus estudos sobre a doença relatada por Escomel no *Bulletin* que coordenava, feitos a partir de um pedaço de mucosa do palato duro de um paciente peruano que convivia com *espúndia* havia 15 anos. Ao examinarem o material enviado em janeiro deste ano pelo médico de Arequipa, os parasitologistas franceses encontraram leishmânias “com uma grande analogia com a *L. tropica*, mas apresentando uma particularidade que nos pareceu interessante”: o protozoário proveniente do Peru apresentava comportamento e dimensões ligeiramente diferentes e seu núcleo parecia estar “ligado à parede [celular] e achatado”, e não arredondado ou ovular como se via no parasito responsável pelo botão do Oriente (figura 14) (Laveran e Nattan-Larrier, 1912, p. 179).

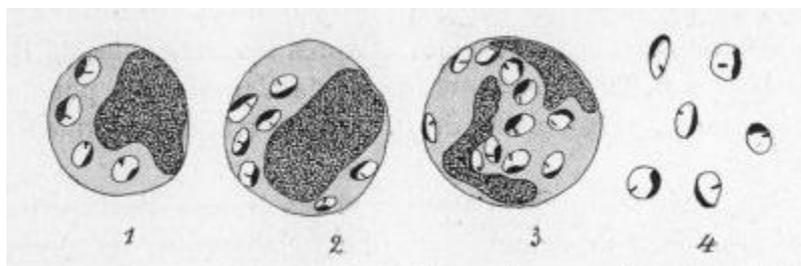


Figura 14: leucócitos com leishmânias e leishmânias livres, encontradas no material enviado por Escomel. LAVERAN, Alphonse e NATTAN-LARRIER, Louis. Contribution à l'étude de l'espúndia. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, n.6, 1912, p. 178

A partir de então, os médicos franceses entraram de vez para o debate sobre as leishmanioses encontradas no continente sul-americano. Dialogando com as conclusões de Affonse Splendore, Laveran e Nattan-Larrier afirmaram que achavam possível tratar-se de outra espécie de *Leishmania*, o que, inclusive, “explicaria as diferenças que se observa do ponto de vista clínico” entre a doença americana e sua congênere oriental, mas que para confirmar esta hipótese seriam necessárias novas pesquisas, uma vez em que consideravam suas observações “evidentemente insuficientes” para que pudessem dirimir esta questão (Laveran e Nattan-Larrier, 1912, p. 178, 179).

Ao perceber que a Société de Pathologie Exotique estava se tornando o principal fórum de discussão sobre as leishmanioses encontradas na América do Sul, Splendore publicou em seu *Bulletin*, novo artigo em junho de 1912, no qual relatava ter observado mais três casos dessa “nova entidade nosológica”, cuja “localização poderia não ocorrer apenas na pele, mas também nas membranas mucosas do nariz e da boca” (figura 15) (p. 435, 436). Identificando-a “indubitavelmente à afecção peruana registrada por Escomel com o nome de espundia”, ele reivindicava a prioridade no seu diagnóstico e caracterizava-a como frequente na região compreendida entre os estados de São Paulo e Mato Grosso (p. 436). Informou que ao inocular macacos com protozoários colhidos diretamente em lesões mucosas, eles originaram lesões cutâneas com histologia “idêntica à do botão de Aleppo”, mas que em sua forma flagelada, era possível distingui-los do patógeno responsável pelo botão do Oriente, em razão do seu formato fusiforme e, sobretudo, maior comprimento dos flagelos (Splendore, 1912, p.438).

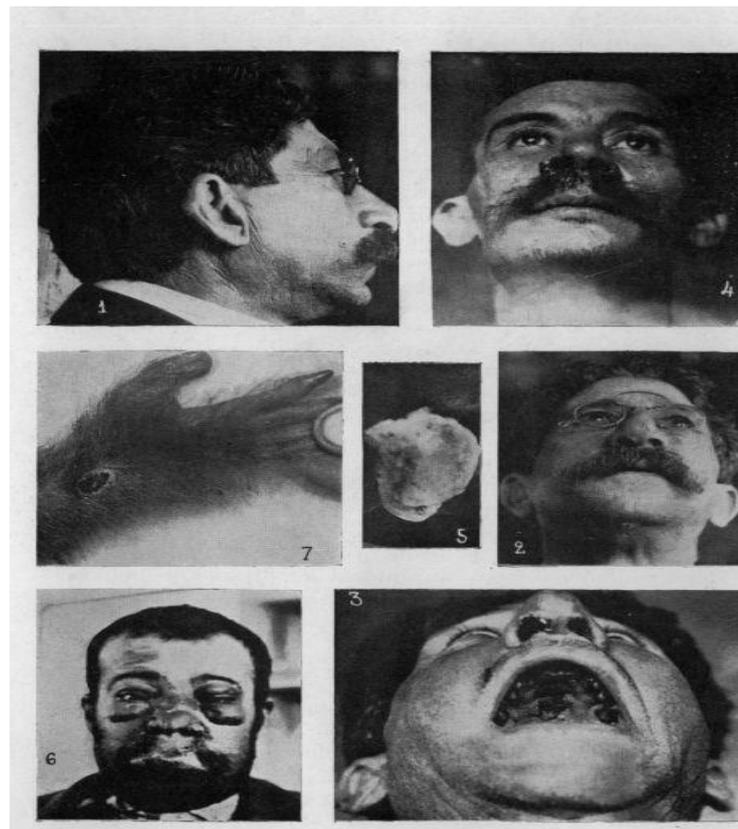


Figura 15: fotografias dos pacientes examinados por Splendore e da inoculação feita em animal de experimentação. SPLENDORE, Affonso. Leishmniosi con localizzazione nelle cavià mucose (nuova forma clínica). *Bulletin de la société de pathologie exotique*, n.6, p.411-438, 1912

Esses primeiros estudos que buscavam caracterizar o parasito americano pareciam estar convergindo em apontar determinadas características morfológicas distintas daquelas observadas na *Leishmania tropica*. Splendore havia apontado colorações diferenciadas no citoplasma, formato fusiforme e flagelos mais longo do parasito encontrado nas mucosas. Escomel, apesar de não ter conseguido dar publicidade ao seu achado, identificou leishmânias munidas com flagelos no corpo humano e Laveran e Nattan-Larrier relataram formato peculiares no núcleo dos protozoários proveniente do Peru. Essas tentativas de particularização da *Leishmania* encontradas na região sul-americana, no entanto, não foram consensualmente aceitas nos principais fóruns dedicados aos estudos das leishmanioses, apesar da doença americana apresentar manifestações e cursos clínicos extremamente diferenciados da sua congênere oriental.

Vejamos como se estruturou a argumentação daqueles que não consideravam plausível a particularização do parasita americano.

O protozoologista da *London School of Tropical Medicine* Charles Morley Wenyon (1878-1948) que havia realizado uma expedição a Bagdá para estudar o botão do Oriente entre março e novembro de 1910 (figura 16), entrou para o debate sobre as leishmanioses americana em julho de 1912 ao publicar em periódicos londrinos - *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* e *The Journal of the London School of Tropical Medicine* - artigos sobre a suposta peculiaridade morfológica da *Leishmania* encontrada na América do Sul com interpretação diametralmente oposta àquelas propostas pelos pesquisadores ligados à Société de Pathologie Exotique (Wenyon, 1912, p. 193-194; 1912a, p. 207-211). Baseava-se Wenyon no caso de um funcionário britânico (figura 17) que, entre julho de 1911 e janeiro de 1912, trabalhou na delimitação das fronteiras entre Bolívia e Peru, na região do lago Titicaca e dos rios Tambopata e Madre de Dios e retornara a Londres com duas úlceras no rosto, com características que “não se diferenciavam das que vi em Bagdá e em outras partes da Turquia asiática (...) com exceção de um amplo envolvimento do sistema linfático”, ainda não observado (Wenyon, 1912a, p. 208).

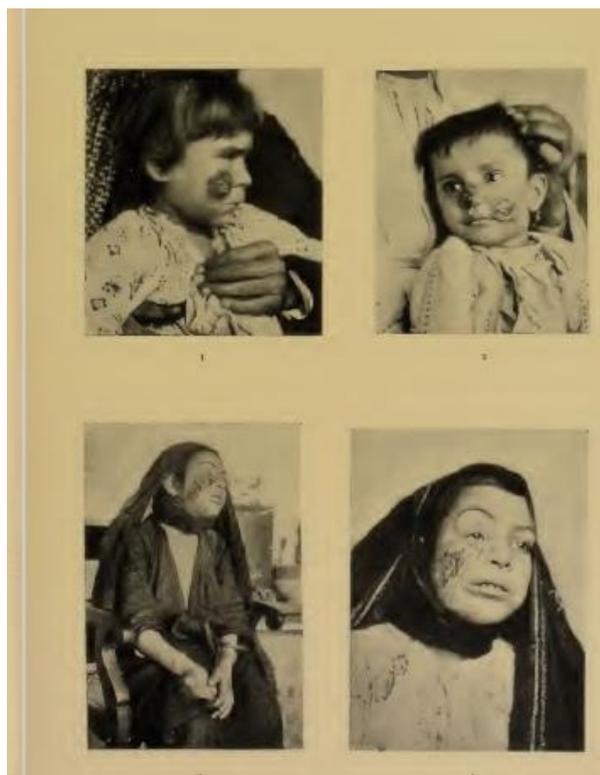


Figura 16: Casos de botão do Oriente observados por Charles Wenyon em Bagdá. WENYON, Charles. Oriental sore in Bagdad, together with observations on a gregarine in *Stegomyia fasciata*, the haemogregarine of dogs and the flagellates of house flies. The Report of the Expedition sent to Mesopotamia in 1910 by the London School of Tropical Medicine. Cambridge, *Parasitology*, v.4, n. 3, p. 273-344, 1911.



Figura 17: funcionário inglês examinado por Charles Wenyon. WENYON, Charles M. A case of dermal leishmaniasis from South America, with some remarks on the structure of the parasite and its culture. London. *The Journal of the London School of Tropical Medicine*, v. 1, n. 3, p. 207-211, [1911-1912], 1912a.

Iniciando assim o diálogo com as pesquisas desenvolvidas pelo grupo ligado à Société de Pathologie Exotique, o pesquisador britânico admitiu não saber se, de fato, aquelas lesões dermatológicas eram a fase inicial da doença americana descrita por Edmundo Escomel como espundia, mas no tocante ao parasita, afirmava que o tamanho e a forma “correspondiam exatamente com aqueles que havia visto em úlceras da Turquia asiática”. Wenyon (1912a, p. 208) não negava que fossem corretas as observações feitas Laveran e Nattan-Larrier nas amostras enviadas a Paris, mas advertia que

isto [também] ocorre em leishmanias típicas (...). Eu não posso evitar a convicção que este núcleo achatado é o resultado de alguma mudança sofrida pelo parasita no processo de secagem da amostra. Em alguns casos pode ser uma característica de alguma degeneração do tecido fresco, mas deste fato resulta importante que a peculiaridade descrita por Laveran e Nattan-Larrier ocorre tanto nas amostras feitas a Oriente quanto naquelas feitas na América do Sul, logo esta característica não pode ser mantida para indicar a diferença entre estas espécies. (Wenyon, 1912a, p. 208)

Naquele mesmo mês, julho de 1912, os parasitologistas franceses publicaram sua segunda “contribuição” aos estudos sobre a *espundia*. Analisando novos materiais enviados por Escomel (pela primeira vez qualificado como sócio correspondente da sociedade francesa), confirmavam o diagnóstico de leishmaniose feito no primeiro artigo e respondiam às ponderações de Wenyon:

O estudo da *Leishmania americana* é muito recente para que possamos concluir sobre as diferenças morfológicas existentes entre essa *Leishmania* e a *L. tropica*, mas as diferenças que existem do ponto de vista clínico, entre essa leishmaniose (bouba ou espundia) e o botão do Oriente são negavelmente evidentes; então mesmo que não possamos observar nenhuma diferença morfológica apreciável entre a *Leishmania americana* e a *L. tropica*, é necessário distinguir estes parasitas assim como se distingue a *L. donovani* e a *L. tropica*, mesmo que essas duas leishmânias apresentem do ponto de vista morfológico grande semelhança (Laveran e Nattan-Larrier, 1912a, p. 489).

Para Laveran e Natan-Larrier, a *Leishmania* encontrada na América Sul, se não era uma nova espécie, parecia constituir ao menos uma variação da *L. tropica*, e por isso, eles propuseram chama-la *Leishmania tropica var. americana*, ou, “para abreviar”, *Leishmania americana*. Nesse segundo artigo, os franceses (1912a, p. 489) ressaltavam a necessidade de se abandonar as denominações regionais para se adotar a categoria “leishmanioses americanas” a fim de acabar com a confusão reinante no tocante aos diagnósticos.

Este debate entre sul-americanos, franceses e ingleses sobre a unidade ou diversidade dos protozoários do gênero *Leishmania* é o início de uma controvérsia de longa duração que reverberaria em diferentes fóruns médicos. Alguns pesquisadores endossariam as posições de Charles Wenyon alegando que não conseguiam encontrar elementos apreciáveis para distinguir morfológicamente os protozoários, enquanto outros defenderiam sua particularização em razão das peculiaridades observadas na doença americana, como os franceses.

No Brasil, Carlos Chagas, já internacionalmente reconhecido como o ‘descobridor’ da tripanossomíase americana,⁴¹ foi o principal apologista da corrente que defendia a impossibilidade de se distinguir as *Leishmania* encontradas no continente americano, embora fosse da mesma instituição de Gaspar Vianna, um dos principais defensores da particularização destes protozoários. As ideias de Chagas sobre o gênero *Leishmania* e sobre as leishmanioses

⁴¹ Sobre a trajetória científica de Carlos Chagas e suas pesquisas sobre a tripanossomíase americana, ver: Kropf, 2009.

ficaram bastante claras quando liderou, entre 1912 e 1913, uma expedição médico-científica ao vale do Amazonas por solicitação da Superintendência de Defesa da Borracha, repartição pública vinculada ao Ministério da Agricultura, Indústria e Comércio (MAIC). A expedição tinha por objetivo “identificar os gargalos” e modernizar a produção de borracha na região fortemente ameaçada pela concorrência das plantações de seringa racionalmente organizadas nas colônias inglesas na Ásia.

Assim que chegou a Manaus, Carlos Chagas visitou enfermarias da Santa Casa de Misericórdia, a convite do médico Figueiredo Rodrigues, e lá encontrou elevado número de enfermos com “úlceras malignas”, que, segundo lhe foi informado, eram frequentemente encontradas em todos os rios da Amazônia. Eram resistentes “ao mais demorado tratamento cirúrgico” e consideradas “um flagelo quase equiparável à malária” na região. Chagas diagnosticou, pela primeira vez no Amazonas, a forma mucosa da doença popularmente denominada *feridas brava* devido à sua rebeldia a todos os tratamentos empregados. Em suas viagens pelos rios do vale do Amazonas, o cientista teve a oportunidade de verificar a extensão do problema que representava, confirmando o alto grau de endemicidade nas diversas localidades percorridas. Chagas (Cruz, 1913, p. 140) qualificou aquela leishmaniose como uma “entidade mórbida de importância máxima na epidemiologia do Norte” e “um dos mais sérios obstáculos ao trabalho” no interior do Amazonas.

Apesar de estranhar a “anomalia e variedade de aspectos daquelas feridas” e seus diferentes cursos clínicos, que podiam ultrapassar os trinta anos, Carlos Chagas, baseava-se nos trabalhos de Charles Wenyon, ao afirmar que encontrara em quase todas as úlceras examinadas – tanto nas formas cutâneas como mucosas – o “corpúsculo específico de Wright” ou a “*Leishmania* específica” e, por isso, estava convicto trata-se do mesmo organismo, responsável pela leishmaniose cutânea do Velho Mundo, mesmo quando observado em manifestações muito anômalas, como foi o caso da forma clínica conhecida como *esponja*, “com aspecto de couve-flor” e “processo puramente papilomatoso”. Durante suas incursões no interior do Amazonas, ele encontrou grande número de casos desta forma da doença que, inclusive, chegou a suspeitar que constituísse “uma nova modalidade” de leishmaniose, mas a presença da leishmânias típicas levaram-no à conclusão de que se tratava “apenas uma outra forma clínica” (Cruz, 1913, p. 141, 142).

Outro defensor da unidade das *Leishmania* mundo afora, era Fernando Terra, professor de clínica dermatológica da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e presidente da Sociedade

Brasileira de Dermatologia. Em 1913 publicou importante artigo sobre as leishmanioses encontradas no Brasil, designando-as, pela primeira vez, como “tegumentar”. Apesar de reconhecer que a doença nesta região assumia características distintas daquelas observadas no velho mundo, Terra defendia que seu agente causal era “*Leishmania furunculosa*, ou parasito de Wright” (Terra, 1913, p. 58). No tocante à predileção por certas mucosas, ponderava Terra (1913, p. 58-66) que a doença começava com mais frequência pelo “tegumento cutâneo” e assim eram necessários mais estudos para se determinar os motivos pelos quais a doença se propagava as mucosas nasais e bucais nesta região.

No Peru, Carlos Monge Medrano (1884-1970), hoje mais conhecido por seus estudos sobre a biologia andina e a fisiologia de alturas,⁴² era o líder dos unicistas, portanto adversário de Escomel. Após especializar-se na London School of Tropical Medicine, onde teve orientação de Wenyon, Medrano passou a defender a ideia de que o protozoário encontrado em seu país era idêntico àquele que grassava endemicamente no Oriente. A *espundia*, com suas manifestações mucosas, seria a segunda fase da *uta*, doença dermatológica disseminada em regiões montanhosas do Peru e mais parecida com o botão do Oriente, como havia observado no povoado de *San Mateo de Otao*, situado a 3.210 metros acima do nível do mar, que devia seu nome à “grande proporção de ‘utosos’ entre seus habitantes”, e Pampas, capital da província de *Pomabamba*, situada a 3.666 metros acima do nível do mar, onde a população tinha “como padroeira, a Santíssima Virgem, a quem o escultor dotou de uma cicatriz de *uta* na bochecha esquerda” (Arce, 1914, p. 210 e 213). Para Medrano, independentemente das localizações em que se manifestava a doença, ela devia ser associada à *Leishmania tropica*.

No 5º Congresso Médico Latino-Americano realizado junto ao 6º Congresso Médico Pan-Americano, entre os dias 9 e 13 de novembro de 1913, em Lima, no Peru, ficou claro as distintas concepções sobre as leishmânias encontradas no Peru. Enquanto Escomel (1914, p. 1-4) defendia a particularização do patógeno encontrado na região e propunha denomina-lo *Leishmania flagelada*, em razão de ter encontrado protozoários munidos de um ou dois flagelos no hospedeiro humano, Medrano colocava em dúvida as conclusões e mesmo sua perícia de Escomel em realizar as pesquisas que o levaram a aquele resultado. Argumentava:

Efetivamente, Escomel nos fala de elementos com dois flagelos um anterior e outro posterior, *coisa que está completamente fora dos fatos conhecidos na biologia das leishmanioses*, e agrega mais tarde que teriam dimensões que variam de 2 a 5 milímetros. (...)

⁴² Para mais, ver: CUETO, 1989.

Admitimos, pois o fato de Escomel ter assinalado as formas flageladas (...) É possível que algumas sejam assim, *mas certos elementos flagelados em ambos os polos ou não são leishmanioses ou são formas não conhecidas deste parasito – o que estaria por ser demonstrado - ou são erros de interpretação.* (Monge, 1914, p. 293, grifos nossos)

Como fica claro no embate peruano, a vinculação dos pesquisadores sul-americanos a diferentes centros médicos europeus (franceses ou ingleses) refletia-se nas ideias que defendiam acerca das leishmanioses. Enquanto aqueles que orbitavam em torno da *Société de Pathologie Exotique* tendiam a particularizar a doença americana e seu agente causal, ressaltando as manifestações muito diferentes daquelas observadas a Oriente, os ingleses e os cientistas a eles filiados, sob liderança de Charles Wenyon, mesmo reconhecendo os diferentes aspectos e cursos clínicos da doença na América do Sul, tendiam a negar a possibilidade de distinção do protozoário encontrado na região.

A demarcação proposta acima não pode ser considerada de maneira absoluta. Na sessão de 11 de dezembro de 1912 da *Société de Pathologie Exotique*, o pesquisador italiano Francesco La Cava contestou a caracterização ‘americana’ da doença defendida pelos franceses. Dialogando com os trabalhos de Antônio Carini, Affonso Splendore e de Alphonse Laveran e Louis Nattan-Larrier, ele relatou dois casos da pretensa forma americana da doença encontrados no sul da Itália em indivíduos que “nunca deixaram a pátria mãe” (La Cava, 1912, p. 808). Acreditava que diferenças de coloração registradas por Splendore nos citoplasma da *Leishmania* encontrada nas mucosas deviam-se aos métodos por ele empregados, e não tinham importância para a separação de espécies e defendia a identidade dos parasitos encontrado nas mucosas com àquele que tantas vezes encontrou no botão do Oriente (La Cava, 1912, p. 810, 811).

Francesco La Cava ainda relatou que observara, mesmo que raramente, forma flageladas do parasito no copo humano, conforme anunciado no título do seu artigo.⁴³ Na verdade, disse o pesquisador italiano que já havia observado esses corpúsculos em investigações anteriores, mas por se tratar de apenas um caso e por ser aquela constatação contrária a um “dogma parasitológico”, não havia dado grande importância. Foi apenas quando encontrou novamente corpúsculos flagelados nos dois casos referidos acima que decidira publicar suas conclusões, as quais,

⁴³ LA CAVA, F. De la leishmaniose des muqueuses et de la première découverte de la *Leishmania tropica* flagellée dans le corps humain. Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 5, n.10, p. 808-812, 1912.

ratificavam o antigo achado de Edmundo Escomel em 1911, que Laveran havia negado dar publicidade.⁴⁴

Esse trabalho de La Cava se tornou uma das principais fontes de argumentação para os autores que defendiam a teoria unicionista das leishmânias, quando queriam desqualificar a ideia de protozoários próprios da América do Sul e eram prontamente respondidos pelos pluralistas afirmando que nestes casos, como os relatados por La Cava, a invasão das mucosas se processava em razão de processos de auto inoculações do material virulento e que quando a invasão de mucosas era ocasionada pela *L. tropica*, a doença produzida não apresentava cursos clínicos tão extensos e graves como aqueles observados na doença americana.

Estamos ainda no ano de 1913, portanto, todo debate aqui relatado sobre a possibilidade de particularização da doença e do protozoário americanos ocorreram nos quatro anos transcorridos desde a identificação parasitológica das úlceras de Bauru no interior paulista, em 1909, sem que qualquer consenso fosse construído em torno desta questão. Ainda neste ano, outro interessantíssimo relato sobre as leishmanioses no continente americano foi publicado no *Bulletin de la Société de Pathologie*, dessa vez, escrito por um parasitologista do Paraguai, país que muitas vezes fica de fora das narrativas sobre os processos de institucionalização da microbiologia e medicina tropical na região.

2.3. Um caso de kala-azar asiático na América do Sul?

A história da leishmaniose americana ganhou mais uma anomalia por essa época.

⁴⁴ Ao tomar conhecimento do trabalho de La Cava publicado no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Edmundo Escomel escreveu para Laveran protestando por não ter sido reconhecida a sua prioridade na descoberta de *Leishmania* com flagelo no corpo humano, levando o presidente daquela sociedade a publicar na seção de correspondência o seguinte comunicado: “Nosso colega, Dr. E. Escomel, escreveu-me de Arequipa (Peru), na data de 19 de fevereiro de 1913, sobre a nota do senhor Francesco La Cava apresentada na sessão da Sociedade de 11 de dezembro com o título de ‘De Leishmaniose des muqueuses et la premiére découverte de la *Leishmania tropica flagellée* dans le corps humain’. Ele lembrou-me que desde 6 de setembro de 1911 comunicou à Sociedade de Arequipa a observação de um doente com múltiplas úlceras cutâneas com *Leishmania* tanto aflageladas como munidas de pequenos flagelos. Nos meses de dezembro de 1912 e janeiro de 1913, nosso colega apresentou à Sociedade Médica de Arequipa dois outros casos de leishmaniose cutânea no homem, com presença de *Leishmania* flagelada nas ulcerações. Em geral, diz Escomel, a marcha da moléstia não é a mesma da espúndia. As mucosas não são atacadas e as lesões cutâneas apresentam um aspecto circinado muito claro” (Laveran, 1913, p. 7). A partir de então Escomel passou a defender a existência de nova espécie que denominava *Leishmania americana var. flagelada* (Escomel, 1917, p. 243-295; 1922, p. 7-8; 1924, p. 807-925).

De Assunção, capital do Paraguai, foram enviados à Société de Pathologie Exotique dois relatos sobre casos de leishmanioses no Paraguai de autoria do já referido Luis Enrique Migone (1876-1954), professor da Faculdade de Medicina daquela cidade e presidente de seu Instituto Nacional de Bacteriologia. Dada a importância que tem este personagem para a história que narramos, convém, enfim, examinar com mais atenção sua trajetória.

A chegada da terceira pandemia de peste bubônica à capital paraguaia, em 1900, causou pânico e levou o governo federal a criar lá a primeira repartição sanitária de abrangência nacional, o Conselho Nacional de Higiene. Atrelado ao Ministério do Interior, tinha a incumbência de realizar desinfecções nos lares dos pestosos, apesar dos poucos recursos humanos disponíveis para isso. Consta que a maior parte do pessoal foi recrutado entre os próprios estudantes da Faculdade de Medicina de Assunção. A capital paraguaia, com cerca de 40.000 habitantes, viveu também dias de grande tensão. O Hospital de Caridade lotou, e nos mesmos ambientes em que eram atendidos os enfermos, cadáveres eram autopsiados e estudados (Boccia Romañach e Boccia Paz, 2011, p. 197-198).

Tal situação, somada à inexistência de condições mínimas de saneamento básico em Assunção, resultou na morte de 114 pessoas entre julho de 1899 a fevereiro de 1900, o que levou as autoridades governamentais a procurarem um bacteriologista estrangeiro para organizar um instituto de pesquisa que ajudasse a combater ou mesmo prevenir doenças infecciosas capazes de produzir tão grande comoção social. Por recomendação de Émile Roux, então diretor do Instituto Pasteur de Paris, foi contratado, em 1º de abril de 1900, Miguel Elmassian, médico armênio, natural de Constantinopla, havia fugido da perseguição política em seu país natal, tendo ingressado no instituto parisiense em 1893.⁴⁵

Considerado “um pesquisador que valia seu peso em ouro” (Boccia Romañach e Boccia Paz, 2011, p. 202), Elmassian foi o fundador e primeiro diretor do Instituto Nacional de Bacteriologia do Paraguai, onde logo teve início a fabricação de soro antipestoso. Para isso trouxe consigo o preparador Edmundo J. Viola, “moço de laboratório, que sabia soprar vidro”, e todo o custoso instrumental necessário para equipar o laboratório bacteriológico. Constava no contrato do médico armênio que devia promover no Paraguai o estudo da ‘nova ciência de Pasteur’, e assim ele assumiu a cadeira de bacteriologia e histologia na Faculdade de Medicina

⁴⁵ Nascido na capital da Armênia, de uma modestíssima família, Elmassian estudou em Constantinopla até tornar-se médico. Ainda como estudante, frequentava os centros políticos de seu país que preparavam um golpe contra o velho sultão do “império enfermo”. Foi perseguido juntamente com outros muitos jovens ilustrados até que teve que se refugiar na França, em Montpellier, de onde foi à Paris. Acolhido por Maurício Nicolle, ingressou em no Instituto Pasteur. Depois de quatro anos de dedicação assídua foi nomeado preparador do Instituto, posto de distinção e de confiança reservado para bons discípulos. In: El Dr. Miguel Elmassian y su obra. *Annales del Instituto nacional de Parasitologia*, ano I, vol. 1, 1928.

da Universidade Nacional de Assunção. Elmassian foi professor da primeira turma dessa Faculdade formada em 1904 (Boccia Romañach e Boccia Paz, 2011, p. 204, 205).

Entre seus 12 alunos estava Luis Enrique Migone. Ainda estudante, foi convidado por Elmassian para ser seu assistente no recém-criado Instituto Nacional de Bacteriologia. Em 1901, anunciaram os resultados de suas primeiras pesquisas: haviam identificado o agente causal de doença equina conhecida como mal de cadeiras, que denominaram *Trypanossoma elmassiani-migonei*, e publicaram trabalho a esse respeito nos *Annales de l'Institut Pasteur* (Elmassian & Migone, 1903, p. 241-267). Após a conclusão do curso de medicina, Migone e os demais formandos receberam do presidente da República, coronel Juan A. Ecurra (1902-1904), bolsas de estudo para se aperfeiçoarem em países europeus e depois se integrarem aos quadros da faculdade paraguaia (García, 1975). Uns foram para a França, outros para a Itália. Migone viajou para Paris em 1904 e lá dividiu seu tempo entre as atividades do curso para estrangeiros da Sorbonne e as investigações no Instituto Pasteur, onde teve contato com Élie Metchnikoff, Émile Brumpt, Émile Roux e outros cientistas renomados.

Ao retornar à terra natal, em 1906, tornou-se professor de parasitologia e zoologia médica na Faculdade de Medicina de Assunção. Após a partida de Elmassian, por motivos de saúde, assumiu a direção do Instituto Nacional de Bacteriologia e continuou a clinicar no Hospital de Caridade de Assunção (García, 1975)⁴⁶. Lá, em 1912, atendeu um italiano de 47 anos que, em 1897, havia desembarcado no porto de Santos e que vivera desde então no estado de São Paulo e, a partir de 1910, no de Mato Grosso, tendo trabalhado na construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil (Oddone Costanzo, 2012, p. 101). Na cidade de Porto Esperança, em Corumbá, este italiano adoeceu com calafrios, febre e diarreia. Foi atendido no hospital de campanha da Estrada de Ferro e o diagnóstico foi malária, tendo o paciente sido tratado e liberado. Ele fixou então residência em Corumbá e passou a trabalhar em uma fábrica de tijolos. Em fevereiro de 1911, os sintomas voltaram e no hospital daquela cidade mato-grossense foi tratado “energicamente” com quinina; mas os sintomas não regrediram, e o italiano decidiu ir para Assunção, a mais de 900 quilômetros de distância. Chegou ao Hospital de Caridade da capital paraguaia em maio de 1911, já em péssimo estado: magro, debilitado, muito anêmico, com manchas no rosto, nas costas, no peito e nas mãos; ventre inchado e respiração dolorosa, apresentava também febre todas as tardes, fígado e baço hipertrofiados (Migone, 1913a, p. 118).

⁴⁶ Após renúncia de Miguel Elmassian, em 26 de julho de 1905, devido a problemas de saúde, o preparador Rogelio Urizar foi nomeado como segundo diretor do Instituto, sendo logo substituído, em 5 de setembro de 1905, interinamente por Alberto Schenone, e, em seguida, por Daniel Anisilt que ficará um pouco mais de um ano a frente deste instituto. Em 19 de setembro de 1906 Luis Enrique Migone se tornará o quarto diretor deste instituto. Elmassian y su obra. *Annales del Instituto Nacional de Parasitologia*. Vol. 1, 1928, p. 18, 19.

Novamente o diagnóstico foi malária, mas como oito dias de quinina não deram qualquer resultado, Migone decidiu fazer uma série de exames para esclarecer o diagnóstico. No sangue daquele paciente, com surpresa, encontrou “um exemplar de *Leishmania*”. Fez com mais cuidado novos exames, desta vez com sangue extraído diretamente do fígado e baço, e assim encontrou maior número de “corpúsculos específicos”, que o convenceram de que se tratava de um caso de “kala-azar asiático”, o primeiro e por bom tempo o único das Américas.⁴⁷ Migone iniciou o tratamento arsenical, administrando o *Salvarsan*, o remédio recém-desenvolvido para a sífilis. O paciente teve “reação violenta”, a febre subiu, mas houve remissão dos sintomas. Contudo, cerca de um mês depois, apresentou novamente diarreia e faleceu subitamente, ainda no hospital. Migone não pôde participar da autópsia e assim não confirmou as lesões internas típicas do calazar, o que daria margem a dúvidas sobre seu diagnóstico.

A morte do infeliz italiano coincidiu com a crise política que em 1913 levou o país à guerra civil e resultou no fechamento da Faculdade de Medicina e do Instituto Nacional de Bacteriologia (Brezzo, 2010). Migone só pôde relatar suas conclusões após a estabilização do quadro político, publicando, então “Un cas de Kala-azar à Assuncion” no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* (Migone, 1913a, p. 118-120).

Dois meses depois veio a lume seu segundo artigo no mesmo periódico: “La buba du Paraguay, leishmaniose americaine”. Segundo Migone (1913, p. 210), a negligência das autoridades paraguaias permitira sucessivas importações da ‘buba’ de regiões do Brasil limítrofes ao Paraguai, como era popularmente chamada a leishmaniose no país. A doença acometia de 70 a 80% dos trabalhadores que permaneciam até dois meses dentro de florestas a coletar erva mate, laranjas ou lenha, e não havia uma casa sequer em que não se encontrasse um ou vários indivíduos atacados do mal. Era um grande problema socioeconômico da região fronteira Brasil-Paraguai, pois com muita frequência provocava invalidez para o trabalho. O médico paraguaio encontrou indivíduos com até 40 úlceras, cujas dimensões variavam de uma moeda de “50 centavos” à de “5 francos”, sabendo-se que certas lesões se desenvolviam tanto que “cobriam toda parte de cima do pé ou podiam rodear a perna ou o braço” (Migone, 1913, p. 214)

⁴⁷ Após o diagnóstico de Migone, outros dois casos de leishmaniose visceral foram diagnosticados na Argentina, em 1926, pelos médicos Salvador Mazza e André Cornejo, mas permaneciam isolado em gritante contraste com os números casos de leishmanioses cutâneas e muco-cutâneas. Somente após 1934, a leishmaniose visceral irrompeu como um importante problema de saúde pública na América do Sul. Sobre este assunto, ver: Benchimol et al, 2019.

O médico paraguaio considerou as manifestações mucosas observadas entre os coletores de erva mate e laranjas, eram a segunda fase da doença cutânea. Citando Wenyon, descreveu detalhadamente todos os estágios de desenvolvimento da doença (figura 18) (Migone, 1913, p. 210, 211), mas nenhum momento, Luis Enrique Migone nomeou o protozoário responsável pelas formas cutâneas e mucosas da doença encontrado no norte do Paraguai. Talvez por esta razão foi, ao que parece, o único artigo de um médico sul-americano publicado tanto no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, em francês, como em inglês, dois anos depois, nas *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Migone, 1915, p. 219-225; 1915a, p. 226-230).

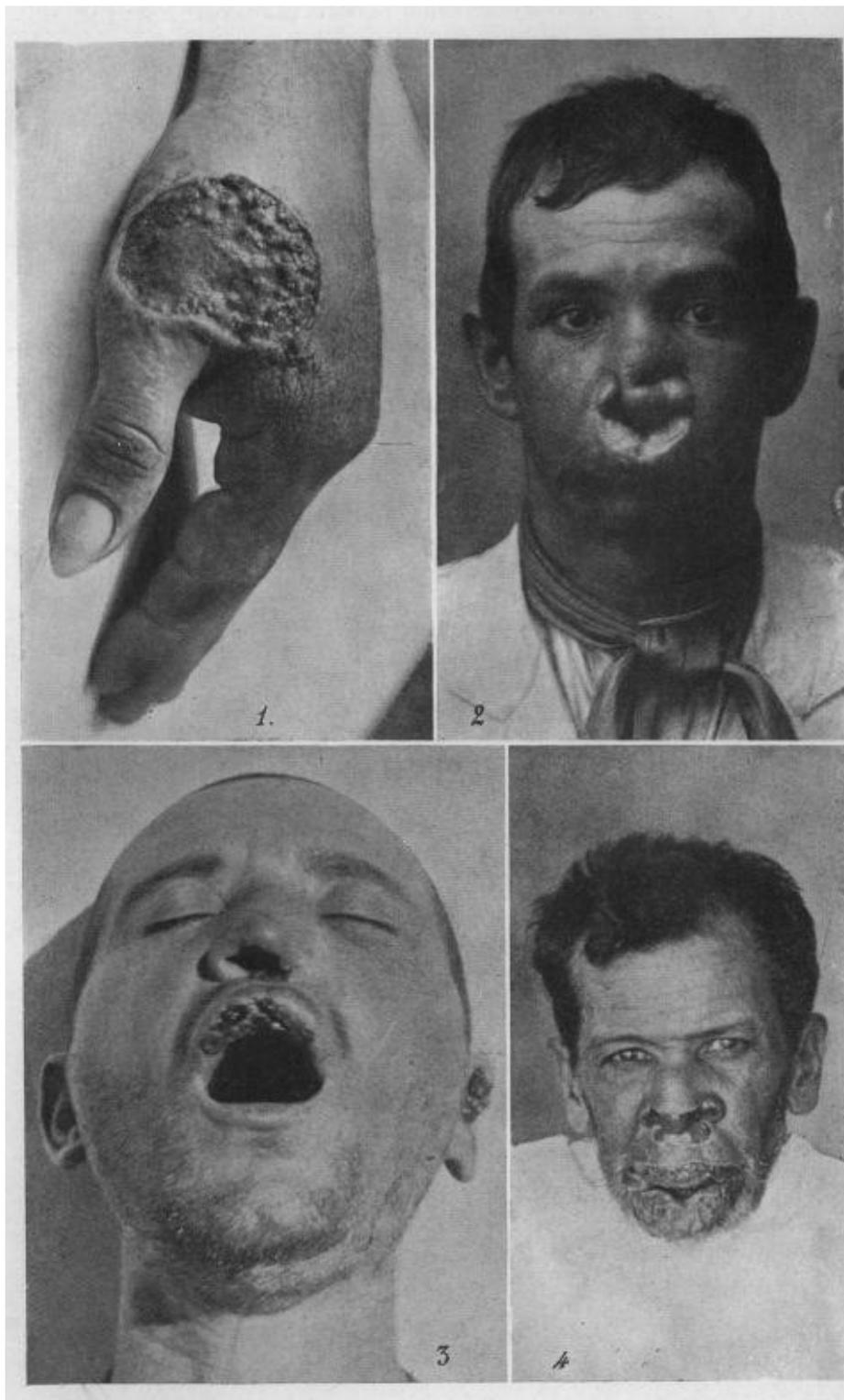


Figura 18: casos da doença observados por Luis Enrique Migone no norte do Paraguai. MIGONE, Luis. La buba du Paraguay, leishmaniose americaine. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, n. 7, p. 210-218, 1913

Foi justamente nesta conjuntura de muitas dúvidas e incertezas sobre as leishmanioses na região que chegou ao Brasil, o parasitologista francês Alexandre Joseph Émile Brumpt (1877-1951).

2.4. Um parasitologista francês no Brasil

“Brumpt, ajudante [de] Blanchard quer lecionar história natural na nova faculdade, condições? Procure também professor idôneo [para] clínica médica responda urgente, pagarei despesas. Arnaldo” (Carvalho, 27 jan. 1913).⁴⁸ Foi desta maneira que Arnaldo Augusto Vieira de Carvalho (1867-1920), idealizador e primeiro diretor da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, informou a Firmiano de Moraes Pinto (1861-1938), comissário do estado de São Paulo para França e Suíça, que Émile Brumpt, principal discípulo de Rafael Blanchard, havia aceitado o convite para assumir a cátedra de história natural do recém-fundado curso médico paulista.⁴⁹ Arnaldo solicitava ao comissário que averiguasse as condições exigidas pelo parasitologista francês. Em carta datada de 5 de fevereiro, Pinto detalhou o pedido do francês: “30 mil francos anuais, contrato de 2 anos escolares e 4 passagens de ida e volta” no trajeto Paris-São Paulo. Nesta carta, o comissário ainda informava que caso o contrato fosse firmado, Brumpt estaria disponível para assumir seu posto em São Paulo em junho do ano corrente e, assim como fizera Arnaldo, solicitava uma resposta urgente do médico paulista (Pinto, 5 fev. 1913)⁵⁰.

Formado pela Faculdade de Medicina de Paris, Brumpt já era considerado um renomado parasitologista quando este convidado foi feito. Além de suas experiências docente como “preparador”, “chefe de trabalhos práticos” e “professor agregado” de parasitologia e história natural na Faculdade de Medicina de Paris, ele já havia dirigido diversas expedições científicas ao mundo tropical, com especial destaque a “missão du Bourg de Bozas”, quando, por vinte sete meses (janeiro de 1901 a março de 1903) atravessou a África equatorial adentrando no continente pelo mar vermelho até sair no oceano atlântico (figura 19). Na verdade, ao longo da sua prolífica trajetória profissional, Brumpt realizou diversas viagens a regiões da África, Ásia e, sobretudo, América Latina. Apesar de suas missões terem diferentes objetivos, como trabalhos de profilaxias, palestras, ensino e pesquisa, elas tiveram em comum o interesse pelo estudo e observação *in situ* de doenças tropicais como malária, febre amarela, doença do sono, tripanossomíase americana, filariose e leishmanioses, entre outras.

⁴⁸ CARVALHO, Arnaldo. Telegrama a Firmiano de Moraes Pinto. Fundo Émilie Brumpt. Missão ao Brasil. Correspondências. BPT. D1. (Archives CeRIS. Institut Pasteur, Paris). 27 jan. 1913

⁴⁹ Para mais informações sobre o processo de fundação da faculdade de medicina e cirurgia de São Paulo, ver: MARINHO e MOTA, 2012 e SILVA, 2003.

⁵⁰ PINTO, Firmiano. Carta a Arnaldo de Carvalho. Fundo Émilie Brumpt. Missão ao Brasil. Correspondências. BPT. D1. (Archives CeRIS. Institut Pasteur, Paris). 05 fev. 1913.

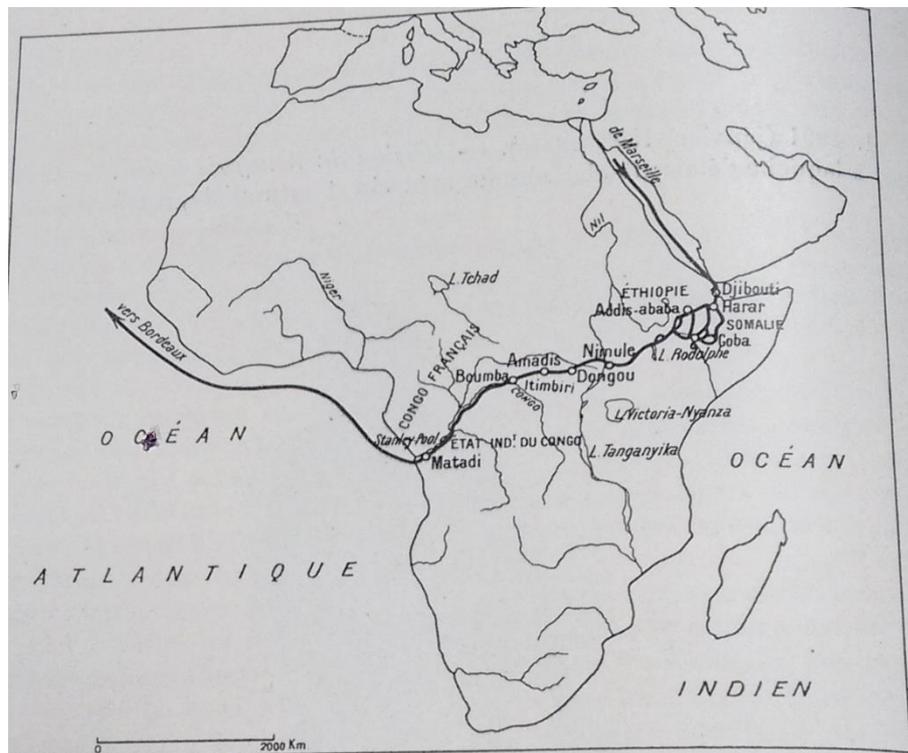


Figura 19: itinerário da missão de Bourg de Bozas (1901-1903). BRUMPT. Émile. *Titres et travaux scientifiques*. Mason et Cia éditeurs, Paris, 1934, p. 30

A contratação do parasitologista francês foi considerada um grande triunfo da nascente instituição que, assim como fizera o governo paraguaio com Miguel Elmassian, deu-lhe todo apoio, inclusive crédito para comprar a aparelhagem importada necessária para executar seus trabalhos.⁵¹ Em 15 de junho de 1913, Brumpt desembarcou no porto de Santos e foi recebido por Celestino Bourroul (1880-1958), professor de física médica e principal contato do parasitologista francês em São Paulo, Léo Lopes de Oliveira, preparador da disciplina de história natural que passaria a assessorar o parasitologista francês, além de grande comitiva de seus futuros alunos. Às 18:58, o trem que trouxe Brumpt e aqueles que o receberam na cidade vizinha, chegou a estação da luz, na região central de São Paulo, onde esperavam diversos

⁵¹ No fundo Émile Brumpt, sob a guarda do Instituto Pasteur de Paris, em uma pasta intitulada “envio de materiais para a faculdade de medicina de São Paulo”, há diversas faturas relacionadas à compra e ao envio de materiais como microscópios, seringas, amostras de culturas de microrganismos, livros e manuais médicos e outros equipamentos laboratoriais que ficaram a cargo de Arnaldo Vieira de Carvalho, idealizador da faculdade e principal responsável pela contratação de Brumpt. Há, inclusive, registros de Carvalho solicitando o reembolso à empresa transportadora por ter perdido dois microscópios. Archives CeRis - Institut Pasteur, BPT.D2, 21.6.1913.

representantes políticos do estado e alguns médicos da cidade, como Arnaldo de Carvalho e Antônio Carini para uma “ovação entusiasta” (Faculdade...16 de jun. 1913).⁵²

Em 21 de julho de 1913, portanto, seis dias após o desembarque em Santos, Émile Brumpt ministrou sua aula inaugural aberta ao público. Dissertou sobre “as relações entre natureza, ambiente e parasitismo”; mostrou que havia estreita relação entre doenças humanas e veterinárias e que, salvo exceções, os seres vivos vinham ao mundo desprovidos de infecções parasitárias, retirando da natureza todos os microrganismos que os afetavam, acidentalmente ou através de um processo de adaptação (Brumpt, 21.6.1913, p. 1). Deu como exemplo de doença que interligava saúde humana e animal a úlcera de Bauru, que não era encontrada “nas grandes cidades, sendo mais comum nos lugares afastados dos centros, perpetuando-se fora do homem, *nos animais selvagens que habitam as florestas*” (idem, p.5, grifo nosso).

Era grande o interesse de Brumpt pelas leishmanioses americanas. Na segunda edição de *Précis de Parasitologie* (1913) prefaciada já em solo brasileiro, ele defendeu a validação da *Leishmania brasiliensis* como espécie particularizada de *Leishmania*, responsável pela doença encontrada nesta região, tornando-se o primeiro pesquisador estrangeiro a validar a proposição de Gaspar Vianna (Brumpt, 1913, p. 140). No período de pouco mais de um ano que permaneceu em São Paulo - retornaria a França, em agosto de 1914, devido a deflagração da Primeira Guerra Mundial - desenvolveu vasta pesquisa epidemiológica com Alexandrino Pedroso, diretor do laboratório anatomopatológico da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sobre as leishmanioses encontradas nesse estado (Brumpt e Pedroso, 1913, p. 752-762; Brumpt e Pedroso, 1913a, 97-136).

Entre os dias 8 e 30 de setembro de 1913, Brumpt e Pedroso percorreram o interior de São Paulo e as savanas de Mato Grosso com o objetivo de fazer uma “investigação preliminar”, com ênfase em cinco aspectos: casos clínicos (data da aparição da doença, localização desta nos corpos dos doentes, opinião deles sobre a origem de suas úlceras); pesquisas sobre vetores (frequência sazonal, localização, pluralidade de picadas etc.); reservatórios do vírus, animais “receptivos” e “experiências para resolução do problema etiológico” (Brumpt e Pedroso, 1913, p. 6). Encontraram 65 casos, dos quais 90% eram benignos, muito semelhantes àqueles observadas no Velho Mundo, mas em cerca de 10% dos casos a doença apresentava formas malignas que permitiam considerá-la “uma afecção bem individualizada” (Brumpt e Pedroso, 1913, p. 753). Suas características epidemiológicas levaram Brumpt e Pedroso (1913, p. 752-

⁵² Faculdade de Medicina. Recepção do professor Brumpt [recorte de jornal]. Fundo Émilie Brumpt. Missão ao Brasil. Ensino. Imprensa. BPT. D2. (Archives CeRIS. Institut Pasteur, Paris).

753) a classificá-la como “leishmaniose florestal americana”. Diferentemente do botão do Oriente, endêmico em cidades com grandes aglomerações populacionais, a doença observada em São Paulo e Mato Grosso grassava em áreas isoladas com poucas habitações humanas próximas a matas. Brumpt e Pedroso fizeram exames parasitológico em animais silvestres como antas, veados e cotias e encontraram ulcerações suspeitas em dois espécimes de cotias (figura 20). Mas a ausência de *Leishmania* nessas lesões e os relatos de enfermos, “bons caçadores”, que conheciam os animais das matas e garantiam nunca ter visto algum com ulcerações iguais às suas levaram os dois investigadores a elaborar as seguintes hipóteses: a exemplo que acontecia com animais domésticos, passíveis de infecção, seriam “cães do mato, de difícil captura”, os reservatórios naturais da doença; ou este hospedeiro silvestre talvez não existisse; neste caso, a *Leishmania* seria um flagelado banal do intestino de algum inseto indefinido que habitava as florestas, sendo o homem e o cão “vítimas da adaptação fortuita [do parasita], em seus tecidos” (Brumpt e Pedroso, 1913, p. 761).



Figura 20: comparação entre típica manifestação de Úlcera de Bauru e lesões encontrada em cotia durante expedição de Brumpt e Pedroso. BRUMPT, Émile. *Précis de parasitologie*. 3ª edição, 1923, s.p

Devido ao caráter florestal da doença, propuseram uma terceira hipótese, embora a considerassem pouco provável: flagelados existentes no látex de plantas brasileiras, como certas euforbiáceas, seriam capazes de se adaptar ao organismo do homem, hipótese corroborada pelo fato de atribuírem os seringueiros da Amazônia o início da doença “ao poder

irritante da fumaça do uricuri na defumação da borracha” (Cruz, 1915, p. 347). A possibilidade de protozoários, inclusive, do gênero *Leishmania*, terem origem vegetal era uma teoria que vinha sendo discutida e continuaria a ser explorada nos anos subsequentes devido à dificuldade de se identificar os hospedeiros animais do parasita na natureza.⁵³

No mesmo ano que Brumpt retornou a França, Gaspar Vianna viajou a São Paulo para, no laboratório de Pedroso, realizar pesquisas sobre o comportamento do protozoário encontrado no organismo de cães naturalmente infectados. Recebera do médico paulista um corte de lesão nasal de um destes animais e encontrara “células musculares lisas portadoras de leishmânias” em uma pequena artéria “relativamente afastada da parte ulcerada” (Vianna, 1914, p. 41). Era a primeira vez que se observava o protozoário tão afastado da lesão tegumentar. Julgando ter evidências da mobilidade do parasita e de sua evolução “à distância do ponto ulcerado”, supôs Vianna que as lesões provocadas pela *Leishmania brasiliensis* eram bem mais profundas do que se imaginava (Vianna, 1914, p. 42).

Diferente da nota publicada no *Brazil Médico* em 1911, quando Gaspar Vianna buscava particularizar a *Leishmania brasiliensis* a partir de seus aspectos morfológicos, agora baseava sua especificidade na localização e no comportamento no organismo parasitado. Esse foi o último artigo escrito por Gaspar Vianna. Ele morreu tragicamente naquele mesmo ano, aos 29 anos de idade, vítima de tuberculose pulmonar contraída durante a realização de uma autópsia. O líquido presente na caixa torácica do corpo examinado, sob pressão, jorrou sobre seu rosto e sua boca que estavam desprotegidos. Poucos dias após esse acidente, apareceram os primeiros sinais de uma tuberculose aguda e, dois meses depois, no dia 14 de julho de 1914, o médico paraense foi a obtido (Rezende, 2009, p.361, 362).

Gaspar Vianna, um dos pesquisadores mais jovens do Instituto Oswaldo Cruz, foi o primeiro a falecer, o que causou grande comoção. Como veremos no quarto capítulo desta tese, além da particularização do parasito das leishmanioses americanas, ele havia proposto no VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, realizado em Belo Horizonte em 1912, um tratamento para a doença: as injeções subcutâneas de tártaro emético rapidamente se

⁵³ O primeiro trabalho a esse respeito parece ter sido publicado por Alexandre Lafont, membro da Sociedade lineana de Bordeaux, cujo título em português seria: “Sobre a presença de um *Leptomonas*, parasita da classe dos Flagelados, no látex da *Euphorbia pilulifera*” (1909, 1011-1013). Seguiram-se Lafont (1910, p. 205-219, 1911, p. 464-467) e em trabalho de 1911a (p. 58-59), este autor relatava a transmissão por um hemíptero do *Leptomonas davidi* das euforbiácias. Trabalhos similares foram publicados por Léger (1911, p. 626-627), considerado o pioneiro no estudo dos esporozoários na França (Harant, 1968, p. 109), e por Carlos França (1911, p. 669-671). Migone descreveu em 1916 (p. 356-359) um novo flagelado das plantas, que denominou *Leptomonas elmassiani*, sendo este parasita analisado também por França (1921, p. 245-254). Por sua vez, Henrique Aragão (1927a, p. 1077-1079) descreveu tripanossomatídeos em plantas ou hemípteros fitófagos da Amazônia brasileira.

popularizaram, tornando-se o tratamento preferencial para todas as formas de leishmaniose, inclusive as viscerais. A diminuição das taxas altíssimas de mortalidades do kala-azar no subcontinente indiano contribuiu para fazer de Gaspar Vianna um dos grandes ídolos e mártires da ciência brasileira (Rezende, 2009; Falcão, 1962; Albuquerque e Maciel, 2005).

A *Leishmania braziliensis*, apesar de suas ainda poucas adesões, teve mais sorte do que seu proponente. A partir de 1915, novos trabalhos produzidos na região norte do Brasil, deram novo folego a esta espécie que, apenas na década de 1940, viria a ser pacificada. Vejamos como se deu o processo.

2.5. A defesa da *Leishmania Brasiliensis* como protozoário particularizado da América do Sul

A profusão de trabalhos sobre a doença americana repercutia nos fóruns europeus da medicina tropical. Como vimos no primeiro capítulo, em 1914, Patrick Manson lançou a quinta edição de *Tropical Diseases* “revisada do início ao fim, e alargada” (Manson, 1914, p. iii). Nesta edição, o autor agrupou o botão do Oriente e o calazar (descritos em capítulo diferentes nas edições anteriores) e em um capítulo denominado “Leishmaniasis” e, incluiu pela primeira vez a *espundia* para designar a forma da doença observada na região sul-americana. Na introdução do referido capítulo, Manson ponderava:

Essas doenças, ainda que clinicamente bastantes distintas e tendo cada uma definição tópica e distribuição geográfica próprias, estão associadas ao que parece ser o mesmo organismo, *Leishmania*. Mas ainda que seus organismos pareçam ser morfológicamente idênticos, isso não é de forma alguma razão para considerá-los de fato idênticos. A forma de leishmânia é comum a muitos protozoários; é meramente um estágio – um estágio imaturo – e até que esteja realmente completa a história de vida desses organismos e a história natural dos parasitos das três doenças, deve permanecer em suspenso nosso julgamento sobre suas identidades e outras questões. Se for verificado que o germe que causa as várias formas clínicas de leishmaniose é especificamente idêntico, seremos obrigados a concluir que as propriedades patogênicas especiais foram conferidas durante sua vida extra corporal, especialmente na passagem por um animal intermediário particular. Esse assunto oferece vasto campo para investigações futuras (Manson, 1914, p.199).

Notem que, ao invés de utilizar a denominação proposta por Laveran e Nattan-Larrier, ‘leishmaniose americana’, Manson preferiu utilizar a nome usado pelos nativos dos países hispânicos, *espundia*. E apesar de incluí-la no capítulo sobre as leishmanioses, Manson não

nomeia seu agente etiológico, não obstante se refira ao do calazar como *L. donovani* e ao do botão do Oriente como *L. tropica* (Manson, 1914, p. 199, 214).

Usando os termos *espundia*, boubá brasileira ou *uta*, - lê-se no manual de Patrick Manson -, diversos autores (Carini, Paranhos, Splendore, Escomel e outros) descreveram uma forma grave de leishmaniose encontrada em certos países da América do Sul, mas La Cava diagnosticou moléstia semelhante na Itália em áreas onde havia o botão do Oriente. Ao descrever o curso clínico da *espundia*, ressaltava Manson os tempos desse processo: inicialmente apareciam lesões cutâneas de aparência semelhante às do botão do Oriente, e que, ao cicatrizarem, deixavam marcas características; meses ou anos depois, originavam-se dessas marcas úlceras intratáveis em outras localizações, a língua e/ou as cavidades bucais e nasais, que desfiguravam gravemente o paciente e levavam-no à morte após longo sofrimento. Apesar de haver corpúsculos de *Leishmania* nas úlceras mucosas, não eram encontradas em grande profusão. E em portadores de lesões mucosas ocorriam úlceras na derme típicas do botão do Oriente. Julgava Manson (1914, p. 221-222) que elas se desenvolviam no local da picada de um inseto da floresta, de espécie ainda desconhecida. O papel desempenhado pelo hospedeiro intermediário era fundamental para a definição da modalidade clínica de leishmaniose que acometeria o hospedeiro humano.⁵⁴

Por sua vez, em Paris, Laveran dava prosseguimento aos estudos sobre aquele grupo de doenças que tanto interesse despertava no campo da medicina que os franceses chamavam de ‘exótica’. Nas sessões de maio e junho de 1915 da Sociedade que presidia, apresentou duas densas memórias complementares cujo título em português seria “Leishmaniose americana da pele e das mucosas”, com minuciosa compilação dos trabalhos produzidos até então sobre a doença e sua distribuição geográfica na América do Sul (Laveran, 1915a, p.284-301; 1915b, p.382-397).

Segundo Laveran, haviam falhado todas as tentativas de distinguir o parasito americano, mas ele estava convencido de que era uma variação do parasito oriental ou até mesmo uma nova espécie, e por isso dava muita ênfase aos quadros clínicos da doença que produzia, já que não era possível diferenciar a *Leishmania* por suas características biológicas. Afirmava o parasitologista francês:

⁵⁴ Na 6ª edição de *Tropical Diseases*, lançada em 1917 e reimpressa em 1918, a *Espundia* passou a ser chamada Leishmaniose Americana, fazendo o autor breve alusão à possibilidade de tratamento da doença cutânea e mucocutânea pelo tártaro emético (Manson 1918, p. 219).

Do ponto de vista morfológico, pode-se dizer que não existe nenhuma característica permanente para diferenciar a *Leishmania* da América da *L. tropica*, mas isso não prova que os dois parasitos sejam idênticos; a *Leishmania donovani* tem as mesmas características morfológicas da *L. tropica*, mas ainda assim foi acordado que se tratam de dois parasitos bem diferentes, dando o primeiro lugar ao calazar, e o segundo, ao botão do Oriente. Também com base na ação patogênica do parasito, nos sintomas e nas lesões anatômicas que frequentemente ocasiona, em particular afetando as mucosas nasais, bucais e faríngeas, que propusemos, o sr. Nattan-Larrier e eu, estabelecer, não uma espécie distinta, mas uma variedade da *Leishmania* do botão do Oriente, sob o nome de *L. tropica var. americana* (Laveran, 1915b, p. 384).

Ora, se tanto a proposição do sinal diferencial de Gaspar Vianna como a de Laveran e Nattan-Larrier, demonstraram-se errôneas ou insuficientes para qualificar o protozoário americano, por que a dos franceses deveria prevalecer sobre a do pesquisador brasileiro que a precedeu?

Em 1915, o médico baiano Alfredo Da Matta (1870-1954), residente em Manaus, publicou em três revistas de diferentes nacionalidades (brasileira, argentina e venezuelana) artigo em que analisava tanto a fisionomia clínica como a classificação e sinonímia das leishmanioses encontradas na América do Sul.⁵⁵ Inspirado na classificação proposta Brumpt em *Précis de Parasitologie* (1913), ele admitia a existência na região de casos clássicos de botão do Oriente devidos à *L. furunculosa* (Firth, 1891), mas conferia à *L. brasiliensis* grande protagonismo, atribuindo a este protozoário três formas de leishmaniose: a **cutânea ulcerosa**, conhecida no interior do Amazonas como esponja, tinha o aspecto de couve-flor e secretava um líquido purulento capaz de produzir novos casos da doença; a forma **cutânea não-ulcerosa**, de prognóstico “melindroso”, era conhecida como úlcera de Bauru em São Paulo, ferida brava no Amazonas, boubá no Paraguai e uta no Peru; por fim a forma **cutânea-mucosa**, chamada por Da Matta de “leishmaniose das cavidades”, localizava-se na boca, faringe ou vagina do indivíduo enfermo. Esta leishmaniose tinha “marcha lenta invasora característica, terrível, cancerosa” e era acompanhada por uma série de complicações: as fossas nasais tornam-se insuficientes à entrada do ar, o doente permanecia com a boca entreaberta, deixando escorrer a

⁵⁵ Alfredo da Matta publicou artigos semelhantes em *O Brazil Médico* (1915, p. 265-268, 1915) e na *Semana Médica* de Buenos Aires (1915b, p. 768-771) com o título “Subsídio para o estudo da physionomia clínica, classificação e synonymias das leishmanioses na América do Sul”. Na Bio-biografia publicada em *Amazonas Médico* (1922, p. 77) refere-se a artigo com igual título publicado também na *Gaceta Médica de Caracas* (n. 18, 1915, p. 143 – 146).

saliva e as mucosidades resultantes do processo patogênico; em prazo mais ou menos longo, surgiam as complicações nos órgãos da olfação, audição e até da visão (Matta, 1915, p. 267).

No esquema de Alfredo da Matta figurava a *L. nilótica*, descrita por Brumpt em 1913 como a responsável pelo chamado ‘nariz de tapir’ no Egito. A *L. tropica* var. *americana*, proposta por Laveran & Nattan-Larrier (1912) nada mais seria que a *L. brasiliensis* em suas manifestações cutâneas ulcerosas, popularmente conhecidas como *espunja* ou *espundia* (Da Matta, 1916, p. 502). De acordo com Da Matta, cinco espécies de protozoários patogênicos eram responsáveis pelas modalidades de leishmaniose conhecidas ao redor do mundo. Duas (*L. donovani* e *L. infantum*) seriam responsáveis pelas leishmanioses viscerais (ou calazar) e as outras três (*L. brasiliensis*, *L. furunculosa* e *L. nilótica*), pelas diferentes manifestações da leishmaniose tegumentar (cutânea, mucosa e muco cutânea).

Sócio correspondente da Sociéte de Pathologie Exotique, Da Matta enviou para publicação, em julho de 1916, a versão expandida de seu artigo, com doze fotografias para melhor documentar os quadros clínicos que relacionava a esta *Leishmania* (figuras 21). Apesar das três formas apresentarem características e cursos clínicos não observados no botão do Oriente, era a “leishmaniose de cavidades” a forma que mais preocupava as autoridades e os estudiosos da doença americana por invalidar o enfermo.



Figura 21: representação da (I) *Leishmania brasiliensis* Gaspar Vianna (*L. tropica* var. *americana* Laveran e Nattan-Larrier) e das formas clínicas observadas no Amazonas: cutânea ulcerosa, cutânea não-ulcerosa e

cutânea-mucosa. MATTA, Alfredo. Sur les leishmanioses tegumentaires. Classification générale des leishmanioses. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n.10, p. 494-503, 1916

Ao finalizar o artigo, Da Matta reproduziu uma tabela sistematizando às relações entre quadros clínicos e seus respectivos agentes causais (figura 22). O que levou o presidente da Société de Pathologie Exotique a criticar com veemência a atribuição do botão do Oriente à *L. furunculosa*:

É verdade que em 1891 Firth descreveu, sob o nome de *Sporozoa furunculosa*, o parasito do botão do Oriente, mas a descrição desta *Leishmania* nos parece muito mal informada. Ao contrário, com o trabalho de Wright, toda a hesitação desapareceu, tornando-se impossível ignorar a excelente descrição e as fotografias do parasito apresentado sob o nome de *Helcosoma tropicum*. Eu acredito, então, que por esta razão a maioria dos observadores atribua ao parasito do botão do Oriente o nome *L. tropica* (Laveran, 1916, p. 503).

Leishmanioses	Tégumentaires.	Cutanées	non ulcéreuses	Nodules de Leishman	<i>Leishmania nitotica</i> Brumpt, 1913.
				Éponge, plaie spongieuse, plaie méchante (pro parte). Durée : 5, 10, 15 ans. Pro- nostic grave. Fréquente dans l'Amazone (N. Brésil).	<i>L. brasiliensis</i> .
				Bouton d'Orient (caractérisé par sa marche cyclique : bouton, ulcération, cicat- risation).	<i>L. furunculosa</i> Firth 1891 (<i>Sporozoa fu- runculosa</i> 1891 ; <i>Helcosoma tropi- cum</i> Wright 1903 ; <i>Ovoplasma orient- ale</i> Marzinowsky et Bogrow 1904).
		ulcéreuses	Ulçère de Avanhandava, ulçère de Bauru, ulçère du Nord-Ouest, ulçère de Ba- hia, ulçère de l'Amazone, bouton de Bahia et <i>ferida</i> <i>brava</i> (plaie méchante) (pro parte), au Brésil ; uta, kjapa, tiacarana, juccuya qcepo llaga, ulçère de Torreabla, dans la Bolivie, au Pérou, en Colombie ; pian-bois (pro parte), dans la Guyane française ; <i>fo- rest yaws</i> dans la Guyane anglaise ; <i>bossie yassi</i> et <i>boshyaws</i> dans la Guyane hollandaise ; <i>ear ulcer of</i> <i>the chicleiros</i> (Mexique).	<i>L. brasiliensis</i> Gas- par Vianna 1911 ; <i>L. tropica</i> var. <i>americana</i> Lave- ran et Nattan-Lar- rier 1912 ; <i>L.</i> <i>furunculosa</i> (pro parte).	
			Cancro espundico de Escomel (Laveran et Nattan-Lar- rier) ; <i>Leishmaniose cance- rosa</i> (Alfr. da Matta) ; <i>Leishmaniose cavitaire</i> ; <i>gallico</i> ; cancer phagédé- nique ; <i>espundia</i> (Escomel).	<i>L. brasiliensis</i> .	
			Kala-azar, leishmaniose tropicale, fièvre dumdum, splénomégalie tropicale.	<i>L. Donovanii</i> Laveran et Mesnil 1903.	
Viscérales	Cutanéomuqueuses.	non ulcéreuses	Kala-azar infantile, splénomégalie infantile, leishmaniose splénique infantile.	<i>L. infantum</i> Ch. Ni- colle 1908.	

Figura 22: tabela de sistematização das relações entre as manifestações clínicas e seus respectivos agentes causais. MATTA, Alfredo. Sur les leishmanioses tegumentaires. Classification générale des leishmanioses. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n.10, p. 494-503, 1916

O comentário de Alphonse Laveran não envolvia apenas uma questão de prioridade de descrição do agente do botão do Oriente, mas a própria sustentação do nome dado pelos franceses ao parasito americano: *Leishmania tropica* var. *americana*, pois como não encontravam nenhum sinal diferencial, o único argumento que poderia legitimar sua proposição em preferência ao de Gaspar Vianna era mesmo utilizado para deslegitimar o nome de Firth, isto é, uma descrição mal informada.

Neste mesmo ano, novo trabalho em defesa da *Leishmania braziliensis* veio a lume durante conferência em Buenos Aires.

2.6. A fundação do Instituto Bacteriológico de Buenos Aires e os primeiros diagnósticos de leishmaniose na Argentina

A leishmaniose americana já tinha sido assinalada no Brasil, Peru, Paraguai, nas Guianas francesa e inglesa, na zona do Canal do Panamá e no México. A Argentina foi um dos últimos países sul-americanos a comprovar parasitologicamente a existência da doença em seu território, o que se deve à pouca ou nenhuma atenção dispensada a princípio às patologias tidas como tropicais. Diferentemente do que aconteceu em países como Brasil e Paraguai, cujas instituições bacteriológicas rapidamente assimilaram o programa da medicina tropical, na Argentina a tradição médica foi construída com base em problemas considerados análogos aos dos países europeus, o que em parte se deve à concentração de médicos em Buenos Aires e em provinciais centrais com clima temperado. Assim, a medicina experimental argentina a princípio reproduziu fielmente os protocolos de investigação pasteurianos para enfrentar problemas eminentemente urbanos como tuberculose, varíola e sífilis: reconhecimento do micróbio específico, atenuação de sua virulência para produção de vacinas e soros, práticas intensivas de isolamento e desinfecção. A hegemonia econômica, política e cultural do porto de Buenos Aires fez com que os temores relacionados a doenças tropicais fossem a princípio projetados sobre o vizinho Brasil, servindo de combustível à arraigada rivalidade entre os dois países. Como mostrou Caponi (2003, p.113-49; 2002, p. 111-138), o discurso médico argentino, até os anos 1920, ignorou grande parte de seu próprio território, especialmente as províncias do norte como Salta, Formosa, Jujuy e Santiago del Estero, que possuíam clima tropical ou subtropical.

No Brasil, as instituições criadas para internalizar a medicina pasteuriana tiveram de se haver com uma doença tropical nas cidades litorâneas, a febre amarela, e com a malária, em muitas destas cidades e em zonas interioranas enredadas nas políticas de ocupação do território e em empreendimentos financiados por grupos capitalistas hegemônicos do Sudeste.

Decisivo impulso à medicina experimental na Argentina foi dado com a criação em 1913 do Instituto de Bacteriologia de Buenos Aires, no âmbito do Departamento Nacional de Higiene. Para chefiá-lo, foi contratado o bacteriologista austríaco Rudolf Kraus, objeto de excelente estudo de Cavalcanti (2013). Formado na Universidade Alemã de Praga (*Deutsche Universität Prag*), em 1893, fizera cursos e ocupara cargos em importantes instituições europeias, e na Universidade de Viena, com *August Paul von Wassemann*, fundara a Sociedade

Alemã de Microbiologia. Kraus ganhou notoriedade em saúde pública ao debelar uma epidemia de cólera em São Petersburgo, em 1908, e ao organizar a luta contra esta doença, a disenteria e o tifo abdominal que assolavam o exército búlgaro durante a guerra dos Bálcãs (1912-1913) (Buschini e Zabala, 2015, p. 27-28).

Como mostra Cavalcanti (2013; 2013a, p. 221-37), o médico austríaco aceitou o convite para trabalhar na Argentina pelos mesmos motivos que levaram Brumpt, Carini, Splendore, Elmassian e tantos outros médicos europeus a migrarem para a América do Sul: ascender profissionalmente graças a trabalhos desenvolvidos em regiões tropicais propícias a pesquisas científicas originais, seja pela menor concorrência, seja pela ideia de que a maior diversidade da fauna e flora fornecia maior profusão de patógenos a descobrir.

Antes de se instalar em Buenos Aires, Kraus esteve no Rio de Janeiro com Oswaldo Cruz e conheceu a instituição que dirigia. Por indicação deste, Kraus convidou Arthur Neiva a organizar a seção de entomologia na instituição que ia instalar na capital argentina. Durante a estadia de um pouco mais de um ano naquele país, em 1915-1916,⁵⁶ Neiva estudou sua fauna culicidiana com Belarmino Barbará (Neiva, 1915, p. 674-677, 1916, p.53-56; Neiva e Barbará, 1915, p. 357; 1916, p. 17-35; 1917b, p. 395-400) e fez com ele uma expedição de três meses às províncias de Salta e Jujuy. Lá identificou o tifo exantemático e mais de 40 casos de leishmaniose (Neiva e Barbará, 1917a, p. 245-250), quase simultaneamente aos trabalhos desenvolvidos por Guillermo Paterson em Tucuman, e pelos médicos J. B. Etcheverry e Hector Quintana em Jujuy.

Em comunicação apresentada à 1ª Conferencia da Sociedade Sul-Americana de Higiene, Microbiologia e Patologia, realizada em 1916 em Buenos Aires, na qual utilizava-se, pela primeira vez, a denominação ‘leishmaniose tegumentar americana’, Neiva e Barbará (1917, p. 311-372) fizeram interessantes observações sobre o protozoário responsável pela leishmaniose americana, em desacordo com Laveran e Nattan-Larrier: “Estranhamos muito em Laveran, a obstinação em chamá-lo de *Leishmania tropica var. americana* pois esta denominação sofre de

⁵⁶ Pelo contrato firmado com o Dr. José Pena, presidente do Departamento de Higiene da República Argentina, a partir 23.7.1915, por um ano, Neiva se obrigava a organizar aquela seção e um museu de insetos e artrópodes, a instruir um bacteriologista na zoologia dos animais e parasitos; e a realizar todos os trabalhos e investigações que julgasse necessários para a extinção das espécies nocivas nas regiões endêmicas do norte do país. Em troca receberia 900 pesos mensais e o pagamento de quaisquer despesas de viagem, além de instrumentos, livros e pessoal que solicitasse para o desempenho de sua missão no Instituto e nos laboratórios regionais. Em 7.8.1916, o contrato foi prorrogado. Neiva permaneceu em Buenos Aires até dezembro de 1916. Apesar de seu contrato ter sido renovado em condições mais vantajosas, o assistente de Manguinhos regressou ao Brasil para assumir a direção do Serviço Sanitário de São Paulo, a convite do governador do Estado (Benchimol e Teixeira, 1993, p. 59-74).

dois erros: um deles muito comum aqui e na Europa; nos referimos a denominação de tropica, e outro, o uso indevido que ele faz do nome Americana”. Invocando as leis da nomenclatura zoológica, afirmavam Neiva e Barbará que a prioridade devia ser dada a Gaspar Vianna, portanto à *Leishmania braziliensis*. “Em geral os investigadores da América do Sul e da Europa, chamaram indistintamente *Leishmania tropica* aos agentes patogênicos das leishmanioses americanas e oriental, denominação esta que pelas razões que antecedem não pode prevalecer e não deve ser usada sem incorrer em erro” (Neiva e Barbará, 1917, p. 327, 328).

Neiva e Barbará fizeram interessante balanço sobre a situação das leishmanioses nos diferentes países da região: fora encontrada já em extenso território, sobretudo em certas partes do Brasil, Colômbia, Venezuela, Equador, Peru, Bolívia, Guiana e Paraguai. Em alguns países sul-americanos e nas regiões de fronteira não fora localizada ainda, mas apareceria quando fossem feitas pesquisas aí. Ela ocorria em geral em lugares com florestas. A área mais infestada era a bacia amazônica, principalmente os rios Madeira e Purus. Isso porque tinham sido estudados por expedições científicas como aquelas lideradas por Oswaldo Cruz, que visitara em 1910 a ferrovia Madeira-Mamoré, e Carlos Chagas, que de outubro de 1912 a março de 1913, percorrera com sua equipe os rios Acre, Negro, Purus, Solimões e seus afluentes. Acreditavam Neiva e Barbará que quando fossem exploradas as regiões bolivianas banhadas pelo rio Beni, a leishmaniose seria encontrada com a mesma frequência que tinha no Brasil e Peru.

O Paraguai era foco também importante de leishmaniose graças às pesquisas de Migone, que havia encontrado 80% dos habitantes de algumas zonas com a doença. O Brasil era a região com o maior número de casos e a “epidemia” evoluía aí em ritmo “alarmante” (Neiva e Barbará, 1917, p. 323). México e Panamá, estudados respectivamente por Seidelin e Darling, pareciam ter importância secundária.

O primeiro caso de leishmaniose na Argentina foi descrito pelo dr. Anibal O. de Roa, que em dezembro de 1915 publicou em La Prensa Medica Argentina (n. 21) artigo intitulado “Contribucion al estudio de las leishmaniosis cutâneas”. Tratava-se na verdade de um caso de botão do Oriente importado pois a vítima era um imigrante sírio. Conta Neiva que durante uma viagem que fizera à Argentina em 1913 já suspeitara da presença de leishmaniose lá ao deparar com um modelo de cera representando uma doença cutânea num hospital de Buenos Aires. Tratava-se do Hospital de Doenças Infecciosas Dr. Francisco Javier Muñiz, inaugurado em 1901 para crianças e batizado com este nome em 1904, quando começou a ser provido de

pavilhões, em sua maioria destinados a tuberculosos. Pouco antes da partida de Neiva, chegara ao Hospital, vindo de Salta, um caso suspeito de leishmaniose, cujo diagnóstico foi confirmado pelo tratamento com o tártaro emético.

Os primeiros diagnósticos parasitológicos de leishmaniose autóctone foram feitos por Guillermo Paterson em Tucuman, em 1916. Neiva dá a entender que na viagem anterior à Argentina insistira com este médico para que tentasse “encontrar a doença até então dada por ausente no país” (Neiva e Barbará, 1917, p. 312). Em Jujuy, estes pesquisadores encontraram dois casos já diagnosticados microscopicamente por Héctor Quintana e J. B. Etcheverry.⁵⁷

Neiva e Barbará encontraram os demais casos autóctones no norte e noroeste da Argentina: numa parte da província de San Miguel de Tucumán, no norte de Santiago del Estero, em parte de Salta e Jujuy, e a oeste das *gubernaciones* de Chaco e Formosa. Em Salta, a província mais atacada, e em Jujuy a leishmaniose desaparecia à medida que aumentava a altitude, porque diminuía a vegetação, inviabilizando o agente transmissor, que Neiva e Barbará supunham ser um inseto, com mais probabilidade um *Phlebotomus*. Tal característica epidemiológica diferia muito daquela observada para a uta em ambiente de altitudes elevadas no Peru. No desfiladeiro de Canchacalla, por exemplo, a cidade de San Mateo de Otazo, a 3.210 metros acima do mar, devia seu nome à grande proporção de habitantes utosos, mas, baseando-se em Tamayo, um autor que logo examinamos, supunham Neiva e Barbará (1917, p. 325) que aquelas pessoas se infectavam em viagens que faziam a ravinas profundas onde a vegetação era abundante, portanto propícias ao suposto agente transmissor da doença.

Por informações obtidas em Embarcación, cidade da província de Salta, e especialmente na margem esquerda do Bermejo, onde acamparam, deduziram que este rio, que banhava Argentina e Bolívia, era importante rota de penetração da leishmaniose no país mais setentrional. Em Jujuy, os dois pesquisadores contaram com a colaboração de médicos do Hospital San Roque, os doutores Quintana, Alvarado e Alvarez Soto. Há muito eles suspeitavam de uma doença diferente da sífilis, já que os doentes assim diagnosticados não reagiam à medicação específica. Uma fotografia mostrada por Alvarado foi considerada como típica de leishmaniose por Neiva e Barbará. Chegaram a conclusão semelhante ao examinar fotografias e descrições clínicas de casos classificados por Paterson como blastomicose. Com

⁵⁷ São autores de trabalho intitulado “Leishmaniosis Americana en la Provincia de Jujuy”, apresentado ao Primer Congreso Nacional de Medicina que teve lugar em Buenos Aires, em setembro de 1916 (Quintana & Etcheverry, 1917, p. 847-860).

mais segurança ainda reclassificaram como leishmaniose três casos de *buba* tratados no Hospital Central Militar de Buenos Aires e descritos em tese de Adolfo Valle (1910).⁵⁸

Nesta comunicação, Neiva e Barbará ainda invocaram um argumento exótico as pesquisas clínicas e parasitológicas na defesa da doença e parasita americanos: cerâmicas pré-colombianas, os *huacos* incaicos, pareciam exibir figuras humanas com lesões no nariz e na boca que julgaram similares àquelas produzidas pela *uta*, nome popular que era dado à forma cutânea da leishmaniose no Peru, seriam uma prova muito convincente da ancestralidade e mesmo autoctoniedade das leishmanioses na América do Sul, utilizados até os dias de hoje (figura 23).⁵⁹ Apesar dessa interpretação não ser consensual - muitos acreditavam que as lesões advinham de mutilações provocadas pela lepra, sífilis ou por castigos corporais-, esses achados arqueológicos contribuíram significativamente para a caracterização da leishmaniose cutânea e muco cutânea como uma doença própria da região e por isso, diferenciada da leishmaniose cutânea do Velho Mundo (Neiva e Barbará, 1917, 319-322).

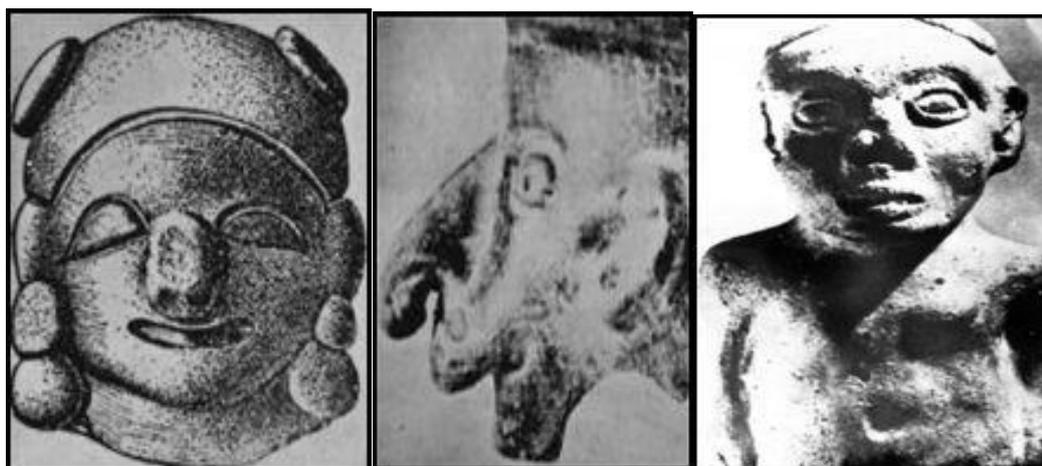


Figura 23: cerâmicas pré-colombianas com lesões semelhantes as observadas em casos de 'leishmaniose americana'. disponível em: http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/hist_rico.htm. Acesso em: 08/11/2019

⁵⁸ A tese de doutorado de Adolfo Valle (1910) na Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires intitulava-se *La buba* e fora orientada por Félix T. Muñoz.

⁵⁹ Como exemplo do uso contemporâneo desta argumentação, cito o verbete sobre a história das leishmanioses, feito pelo laboratório de imunomodulação do departamento de protozoologia do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, no qual comparam as lesões encontradas nos huacos com casos atuais da doença muco-cutânea. Disponível em: http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/hist_rico.htm. Acesso em 08/11/2019. A questão da ancestralidade das leishmanioses no continente americano, será objeto de estudo mais aprofundado de Jaime Benchimol e Denis Jogas, ainda em andamento.

Em 1917, Alphonse Laveran lançou *Leishmanioses. Kala-azar; Bouton d'Orient; Leishmaniose americaine*, livro com o qual abrimos este capítulo. No capítulo referente as leishmanioses americanas, o parasitologista francês repetiu praticamente parágrafo a parágrafo, as informações de suas duas comunicações a apresentadas a sociedade que presidia em 1915, mas com poucas e significativas atualizações. Além de adotar as classificações e fotografias propostas por Da Matta, no artigo de 1916, pela primeira vez reconheceu a possibilidade de perder a prioridade na denominação do agente patogênico das leishmanioses americanas. Apesar de continuar a denomina-lo *L. tropica var. americana*, ponderava:

Essa opinião não é unânime; alguns autores consideram a *Leishmania americana* como idêntica a *L. tropica*; outros demarcam uma espécie bem distinta, sob o nome de *L. braziliensis*; outros ainda admitem que as leishmanioses da América podem ser causadas tanto pela *L. tropica* quanto pela *L. braziliensis*. (Laveran, 1917, p. 494)

Na década de 1920, o esforço para particularizar a espécie de *Leishmania* encontrada no continente americano contou com a adesão de um pesquisador da Fundação Rockefeller, o japonês Hideyo Noguchi. Considerado um dos maiores especialistas mundiais em *Leptospira* e leptospiroses, estava em grande evidência por haver associado o agente causal da febre amarela a este gênero de bactérias, como mostra Benchimol (2011, p. 199 a 338). Embora a leishmaniose não fosse seu objeto mais importante de estudo, ele foi o primeiro a fundamentar com técnica imunológica de aglutinação a diferença entre os protozoários do gênero *Leishmania*. Durante a International Conference on Health Problems in Tropical America, realizada entre 21 de julho a 1 de agosto de 1924, em Kingston, capital da Jamaica, defendeu Noguchi a existência de três espécies bem distintas: *L. donovani*, *L. tropica* e *L. braziliensis*. Como as duas espécies associadas à forma visceral da doença - *L. donovani* e a *L. infantum* - apresentavam comportamento idêntico como antígenos ao entrar em contato com o anticorpo considerado específico e capaz de provocar a reação de aglutinação, Noguchi considerou-as idênticas, mas diferenciou o patógeno do botão do Oriente das leishmanioses cutâneas e muco cutâneas sul-americanas, uma vez que não apresentavam “propriedade aglutinativa” comum, isto é, os anticorpos provocados por estes antígenos não produziam os característicos grumos do processo de lise do patógenos quando eram realizados testes cruzados (Noguchi, 1924, p. 456-457). O pesquisador japonês, que estivera no Brasil em 1923, não descartava a possibilidade de existirem outras variedades do parasito como agentes das leishmanioses americanas, hipótese que não pudera verificar por dispor apenas de poucas amostras do

protozoário enviadas por Adolpho Lindenberg e oriundas de seis casos internados na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Noguchi, 1924, p. 457).

Nos anos 1920, apesar de todo o esforço aqui relato, a particularização do agente etiológico das leishmanioses encontradas na região sul-americana, ainda não estava consolidada. As correntes unicionista e pluralistas ainda ‘disputariam’ adeptos nas décadas subsequentes e as validações da *L. braziliensis* e da Leishmaniose Tegumentar Americana como parasito e doença americanas, só viriam a ser pacificadas na década de 1940, sobretudo, através dos trabalhos da Comissão de Estudos da Leishmaniose, dirigida por Samuel Pessoa, professor titular do Departamento de Parasitologia da Universidade de São Paulo, assunto que, devido sua singular importância na história que conto, será abordado no capítulo 5 deste trabalho.

De maneira concomitante as tentativas de caracterização da doença e do parasito americano, aqui relatadas, médicos, zoólogos, naturalistas e entomólogos buscavam compreender o modo de propagação da doença, pois, além de sua importância na construção de estratégias para o enfrentamento das doenças ocasionadas por *Leishmania*, os possíveis ciclos de vida diferenciados no organismo dos hospedeiros intermediários (ainda desconhecido) era uma das principais teorias que buscava explicar, os motivos pelos quais protozoários morfológicamente idênticos podiam ocasionar doenças absolutamente distintas. Vejamos no próximo capítulo como se deu este processo.

Capítulo 3. As leishmanioses e seus vetores: Construção e circulação de conhecimentos em escala global

Poucos problemas de Medicina Tropical tem sido objeto de tantas investigações no curso dos últimos 30 anos, como o da transmissão das leishmanioses (Pessoa, 1944, p. 85).

As histórias enaltecidas e memorialísticas contadas em livros e manuais médicos sobre as leishmanioses consagram como importantes marcos na produção de conhecimentos sobre seus mecanismos de transmissão, as pesquisas produzidas, na década de 1920, pelos irmãos Edmond (1876-1969) e Etienne Sergent (1878-1948) e seus colaboradores no Instituto Pasteur de Argélia, que associaram a transmissão do botão do Oriente ao *Phlebotomus papatasi* (1921) e aquelas feitas à mesma época por Henrique Beurepaire Aragão (1879-1956), no Instituto Oswaldo Cruz, que demonstraram ser o *Phlebotomus intermedius* (atual *Lutzomyia intermedia*) o responsável pela transmissão da Leishmaniose Tegumentar Americana (1922; 1927), como dois momentos decisivos em que foram produzidas as provas cabais e definitivas de que os flebotomos eram os únicos e exclusivos transmissores desse grupo de moléstias fechando, assim, a ‘caixa-preta’ da tríade doença-agente patogênico-vetor das leishmanioses.

Sem negar a importância destes trabalhos para a compreensão do modo de transmissão das leishmanioses, devo prevenir o leitor que a determinação dos flebotomos como os únicos e exclusivos transmissores das leishmanioses foi um processo muito mais complexo e demorado que envolveu médicos, zoólogos, naturalistas e entomólogos em diferentes continentes, a propor teorias e hipóteses às vezes diametralmente opostas, as quais tinham relação com outras questões indefinidas sobre as leishmanioses, como a conservação do agente causal na natureza e seus possíveis reservatórios silvestres, possíveis metamorfoses do parasita no organismo do hospedeiro invertebrado. Diferentemente dos mosquitos ou culicídeos, valorizados como objetos de estudo desde o final do século XIX por conta de seu papel como transmissores de doenças como malária, febre amarela e filaríases, somente a partir da década de 1910 os hábitos de vida dos flebotomíneos, estes minúsculos dípteros ou moscas hematófagas, passaram a figurar como objeto de estudo da entomologia médica a nível global, envolvendo difícil e laboriosa sistematização de conhecimentos sobre suas diferentes espécies mundo afora.

No presente capítulo, examinaremos os processos de construção e validação do conhecimento científico sobre a transmissão das leishmanioses pondo em relevo os debates que iam se configurando conforme se desenvolvia a pesquisa até a década de 1940, quando se firmou a associação flebotomíneos-leishmanioses, apesar de não se ter ainda um quadro completamente estável e definido no tocante a outros meios possíveis de transmissão deste complexo de doenças.

3.1. Como se propaga o botão do Oriente? Primeiras teorias sobre a disseminação da leishmaniose cutânea

Nos primeiros anos do século XX muito se discutiu sobre o modo de transmissão do botão do Oriente. A verificação em 1903 de que se tratava de uma doença de origem protozoária, sua posterior reconfiguração como uma das formas da leishmaniose, combinadas aos novos conhecimentos produzidos no âmbito da microbiologia e medicina tropical sobre a patogenia das doenças infectocontagiosas, fizeram caducar as teorias do século XIX que atribuíam aquela dermatose ao consumo de frutas (mangas e tâmaras, por exemplo), a determinações geográficas e climáticas, às condições higiênicas de determinados lugares ou à má qualidade da água consumida nas regiões endêmicas. A exemplo de outras doenças tropicais, ganhou força a suspeita de que um inseto, vetor mecânico ou hospedeiro intermediário, exercia papel de fundamental na propagação do botão do Oriente (Laveran, 1917, p. 424).

Mas a tradição milenar em sociedades orientais, como a da Pérsia, Egito e Síria, de se utilizar o material virulento secretado pelas úlceras para imunização durante a primeira infância, como se fazia com o pus variólico, embasava a crença de que se tratava de uma doença transmissível e inoculável homem a homem, cujo patógeno não requeria um hospedeiro invertebrado antes de se tornar infectante. Por outro lado, considerava-se necessário para a infecção a pré-existência de escarificações, como arranhões, picadas de mosquitos, pústulas de vacina antivariólica ou qualquer outra lesão na pele que funcionasse como ‘porta de entrada’ do agente infeccioso no organismo

O fato de o botão do Oriente se desenvolver ordinariamente nas partes desprotegidas do corpo, sobretudo no rosto e nas extremidades dos membros, direcionava as suspeitas para a

vasta fauna de artrópodes das zonas endêmicas, como mosquitos, tabanídeos (mutucas), simulídios (borrachudos), flebótomos e moscas domésticas, cogitando-se também, como possíveis vetores, outros ectoparasitas do corpo humano, como percevejos, pulgas, piolhos e carrapatos. Para alguns a infecção se daria através das dejeções de insetos, como acontecia na doença de Chagas, e não era descartada a possibilidade de existir mais de uma forma de transmissão da leishmaniose cutânea (Laveran, 1917, p. 433-444; Patton, 1912; Schneider, 1909, p. 91; Wenyon, 1911, p. 299).

O precário conhecimento do ciclo biológico do agente causal dificultava a sua identificação no organismo dos possíveis hospedeiros intermediários. Não havia consenso sobre as formas do parasito a procurar. Protozoários flagelados, com características próximas às da *Leishmania* - ou seja, em forma de *Herptomonas* e *Leptomonas* -, eram encontrados ao se dissecarem diferentes insetos, mas as tentativas tanto de cultivá-los quanto de inoculá-los em animais de laboratório fracassavam ou davam resultados inconclusivos, mesmo em animais reconhecidamente sensíveis a infecção, como cachorros, gatos, macacos, camelos e ratos (Laveran, 1917, p. 433; Wenyon, 1912b, p. 98, 99; Patton, 1912, p. 9).

Desde suas pesquisas realizadas em Biskra, na Argélia, no final da década de 1870, Alphonse Laveran acreditava que as moscas domésticas desempenhassem papel importante na transmissão do botão do Oriente. Elas não possuíam a capacidade de inocular o parasito no organismo do hospedeiro vertebrados, mas eram capazes de transportar o material virulento em suas patas ou aparelhos bocais e de contaminar uma pessoa sã ao pousarem sobre uma lesão na sua epiderme (Laveran, 1880, p. 194).

Durante as estações quentes, observou o parasitologista francês, elas “agrupavam-se ferozmente ao redor dos menores arranhões” e, diferentemente de outros insetos, tinham predileção especial por se nutrirem nas úlceras. Na Argélia, muitas vezes viam-se crianças nativas com as pálpebras repletas desses insetos, o que resultava em grande disseminação da “oftalmia purulenta” na região, levando-o a crer que as moscas desempenhassem papel similar na propagação do botão do Oriente (Laveran, 1880, p. 195; 1917, p. 441). Em seu livro sobre as leishmanioses (1917), o presidente da Société de Pathologie Exotique reafirmou a crença de que esses artrópodes poderiam desempenhar importante papel na veiculação da doença, como

já fora demonstrado na propagação da febre tifoide, disenteria, cólera e tuberculose (Laveran, 1880, p. 195; Laveran, 1917, p. 444).⁶⁰

Jean P. Cardamatis, secretário geral da Liga Antimalárica Helênica, e Apollodore Melissidis, médico-militar atuante em Creta, também incriminaram as moscas, mas sob um ponto de vista diferente: elas atuariam como hospedeiras intermediárias do parasito, que realizaria parte do seu ciclo biológico no tubo digestivo do inseto. Para comprovar suas ideias, alimentaram oito moscas com secreção e pus de uma úlcera cutânea, por duas vezes, com intervalo de 24 horas, e em seguida analisaram a evolução do parasita no organismo das moscas em diferentes momentos:

A 1ª mosca, após 78 h depois da 1ª sucção e 56 h após a 2ª

A 2ª, 3ª, 4ª moscas, 88 h depois da 1ª sucção e 66 h após a 2ª

A 5ª mosca (...) 132 h depois da 1ª sucção e 108 h após a 2ª

A 6ª mosca (...) 156 h depois da 1ª sucção e 132 h após a 2ª

A 7ª mosca (...) 180 h depois da 1ª sucção e 156 h após a 2ª

A 8ª mosca (..) 216 h depois da 1ª sucção e 132 h após a 2ª
(Cardamatis e Melissidis, 1911, p. 459, 460)

Grande quantidade de protozoários que julgaram pertencer ao gênero *Leishmania* foi encontrada em duas das oito moscas dissecadas, o que significava uma taxa de infecção de 25%. Para os médicos gregos, a infecção se dava quando suas dejeções entravam em contato com uma lesão existente na pele da pessoa sã (ibidem, p. 461).

Laveran discordou das conclusões desse experimento. Para ele, os parasitos encontrados pela dupla de pesquisadores na Grécia seriam do gênero *Herpetomonas*, protozoário comumente encontrado no tubo digestivo de moscas domésticas nas regiões tropicais, e que podiam ser confundidos com *Leishmania* “em certos estágios de sua evolução”. Em Paris, Laveran repetiu a experiência com quarenta moscas capturadas nas dependências do Instituto

⁶⁰ Em *Leishmanioses. Bouton d'Orient, Kalazar, Leishmaniose Americaine* (1917), Laveran dedicou o tópico VIII do capítulo dedicado ao botão do Oriente (p. 424) a analisar como esta doença dermatológica se propaga (*Comment le bouton d'Orient se propage-t-il?*) e no 3º item do VIII tópico (p. 433), ao dissertar sobre o papel de certos insetos em propagação, denominou o item como: “Papel de certos insetos, especialmente das moscas domesticas, na propagação do botão do Oriente” (*Rôle de certains insectes, de la mouche domestique notamment, dans la propagation du bouton d'Orient*). Por fim, concluiu este item da seguinte forma: “As moscas que aderem *Leishmania* são incapazes de inocular os micróbios, mas elas podem evidentemente os depositar sobre feridas ou arranhões que elas visitam após se contaminarem, e a observação nos mostra que, de fato, o botão do Oriente se inicia frequentemente sobre as leves lesões da pele, por exemplo, nas picadas de mosquitos e escarificações que elas provocam” (Laveran, 1917, p. 444).

Pasteur, por isso indenes aos *Herpetomonas*. Foram nutridas com o produto da moagem de um tumor de *Leishmania* extraído diretamente de um rato laboratorialmente infectado e, em seguida, dissecadas. Nada encontrou o parasitologista francês em seus tubos digestivos. No entanto, ao esfregar “cuidadosamente” as patas e trombas das moscas em lâmina de vidro, identificou, em dois casos, protozoários do gênero *Leishmania*, o que corroborava sua convicção sobre a transmissão mecânica da doença cutânea (Laveran, 1917, p. 443, 444). Mas ele não conseguiu demonstrar conclusivamente esta teoria.

Os médicos e autoridades coloniais da Grã-Bretanha também buscavam esclarecer a transmissão da leishmaniose cutânea.

Sir Leonard Rogers (1868-1962), um dos fundadores da Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (1907) e da Calcutta School of Tropical Medicine (1914), sustentou em 1904 que o transmissor do calazar indiano era quase certamente um artrópode, pois ele conseguira demonstrar que amastigotas de *Leishmania donavani* cultivadas mudavam para parasitas alongados, flagelados (promastigotas), com a mesma morfologia que muitos tripanossomatídeos que parasitavam o intestino de insetos (Rogers, 1904, p. 215-216). Outros interessados na transmissão das leishmanioses investigariam insetos como pulgas, piolhos, reduvídeos, mosquitos, carrapatos e vários tipos de moscas, as domésticas, as de estábulos, os Hippoboscidae, família de moscas que parasitam mamíferos e aves, e até as moscas tsé-tsé, transmissoras das tripanossomíases animais e da doença do sono.⁶¹

Em 1910, duas expedições científicas, praticamente concomitantes, foram designadas para investigar a questão. O entomólogo Walter Scott Patton (1876-1960)⁶², diretor do *King Institute of Preventive Medicine*, localizado em Chennai (antiga Madras), no sul da Índia, foi enviado a Cambay, cidade litorânea considerada um grande foco da doença, enquanto Charles Morley Wenyon, protozoologista da *London School of Tropical Medicine*, viajava para Bagdá, no Iraque, antigo foco de botão do Oriente. Durante aproximadamente seis meses, Patton e Wenyon investigaram variados artrópodes (Patton, 1912; Wenyon, 1911).

⁶¹ Boa síntese das possibilidades de transmissão das *Leishmania* é apresentada por Charles Morley Wenyon (1926, p.433-437) no manual de protozoologia que escreveu para médicos, veterinários e zoólogos, dedicado a Felix Mesnil, seu ex-professor. À época da publicação do livro, Wenyon (1878-1948) era diretor do Wellcome Bureau of Scientific Research e ex-protozoologista da London School of Tropical Medicine.

⁶² Em 1913, Walter Patton lançaria em companhia do entomólogo francês Francis Willian Cragg (1882 – 1924) *A textbook of Medical Entomology*, um dos primeiros manuais a se dedicar sobre a entomologia aplicada a medicina tropical. Disponível em: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/63400#page/9/mode/1up>. Acesso em 09/10/2019.

As moscas domesticas mereceram especial atenção, e ambos os pesquisadores dissecaram insetos previamente nutridos em úlceras cutâneas para verificar a existência de leishmânias em seus tubos digestivos. Chegaram a conclusões semelhantes: havia *Leishmania* na parte mediana do intestino das moscas, mas elas não poderiam ser hospedeiras intermediárias do protozoário do botão do Oriente porque 5 ou 6 horas depois de serem ingeridos, os parasitas degeneravam e desapareciam do trato digestivo desses artrópodes. Discordaram, entretanto, quanto ao seu papel como transmissor mecânico. Wenyon (1911, p. 316-317) assim como Laveran, julgava ser possível o transporte do material virulento nas patas e no aparelho bucal do inseto, enquanto um experimento feito por Walter Patton levou-o a conclusão diferente. Diariamente, por um mês, ele fez no dorso de sua mão esquerda pequenos cortes para que as moscas naturais de Cambay sugassem o líquido secretado no local das lesões. Na verdade, não teve como proteger outros membros e elas também pousaram em outras partes de seu corpo. Como não desenvolveu a doença em nenhuma dessas partes, considerou que os insetos não veiculavam a leishmaniose cutânea (Patton, 1912, p. 4, 5).

Para este entomólogo, os besouros da espécie *Cimex rotundatus* eram os prováveis transmissores do botão do Oriente, ao menos em Cambay. Apesar dos insucessos das tentativas em fazê-los transmitir a doença, Patton realizou uma série de experimentos com mais de 250 espécimes, de três gerações que trouxe consigo de Madras, cidade em que a doença era desconhecida. Após alimentá-los com sangue de um enfermo por três meses, encontrou protozoários flagelados no estômago de alguns besouros e não teve dúvida que eram leishmânias em sua fase flagelar. Patton, que já havia testado a mesma hipótese para explicar a propagação do calazar, afirmou ter examinado entre 2 e 3 mil besouros de diferentes regiões da Índia sem nunca encontrar parasita semelhante. Por isso, acreditava que a presença dos flagelados nos besouros infectados em Cambay devia-se somente à infecção experimental (Patton, 1912, p. 11).

Patton ainda citou uma interessante história para corroborar sua hipótese: na cidade de Bangalore, localizada no sul da Índia, houve um incêndio na escola local e os estudantes foram apressadamente conduzidos às casas situadas na vizinhança. Uma jovem europeia que estudava no local, ao pernoitar na casa de uma família nativa, foi picada no antebraço esquerdo por um besouro e, após três meses, apareceu uma úlcera cutânea no local da picada. Naquela cidade, o botão do Oriente era incomum, mas a família em questão acabara de retornar de Cambay, o que levava a crer que acidentalmente haviam transportado o inseto infectado (Patton, 1912, p. 16, 17).

Em Bagdá, apesar de ser escassa a ocorrência de *Cimex rotundatus*, Charles Wenyon capturou 72 besouros capturados na prisão local. Nenhum estava naturalmente infectado, mas 12 adultos foram alimentados em feridas de portadores de leishmaniose cutânea, sendo depois dissecados em intervalos de tempo que variaram de 24 a 72 horas. Naqueles examinados após 24 horas, foram encontradas “formas arredondadas e aglomeradas do parasito incompletamente desenvolvido”, ao lado de outras leishmânias com flagelos. Na segunda observação, após 48 horas, todos os protozoários apresentavam forma flagelada semelhante àquela observada em cultura; e, no terceiro e último experimento, após 72 horas, não foram mais encontrados os parasitos.

Em todas as oportunidades em que encontrou leishmânias, Wenyon também observou “formas anormais” que lhe pareceram “abortivas” do protozoário. A presença e o desenvolvimento de *Leishmania* no intestino dos besouros dever-se-ia à grande quantidade de sangue sugado, um bom meio de cultura. A grande dificuldade em fazer aqueles insetos se alimentarem nas úlceras cutâneas, a pequena população identificada em Bagdá e as referidas formas abortivas indicavam que não se tratava do vetor ou hospedeiro intermediário do agente causal do botão do Oriente (Wenyon, 1911, p. 300, 301).

O protozoologista britânico também investigou as duas principais espécies de mosquitos de Bagdá: *Culex fatigans* (atual *Culex quinquefasciatus*) e *Stegomyia fasciata* (*Aedes aegypti*). O primeiro logo foi descartado devido ao insucesso das tentativas de fazê-lo se alimentar em úlceras, e por não havia encontrado nenhum traço de protozoários no organismo de 31 espécimes analisados; já o *Stegomyia fasciata* foi considerado o possível transmissor da doença na região, já que a presença de *Leishmania* foi detectada em cerca de 10% dos espécimes alimentados em úlceras cutâneas. Além disso, nutriam-se com grande voracidade nelas. O período de maior incidência da doença, cujo tempo de incubação era estimado em 2 meses, coincidia com o auge da ocorrência do mosquito em Bagdá (Wenyon, 1911, p. 315).

Para comprovar sua teoria, Wenyon tentou induzir o desenvolvimento do botão do Oriente em seu braço através da picada de 26 *Stegomyia fasciata* previamente alimentados em úlceras cutâneas, entre 1 e 10 dias consecutivos, mas os resultados foram negativos, ainda que protozoários flagelados continuassem a ser vistos no intestino dos mosquitos após o terem picado. Por esse motivo, o pesquisador britânico não descartou a hipótese sobre o *Stegomyia*. Considerou que teria sido melhor se tivessem decorridos doze dias entre a primeira nutrição na úlcera e aquela realizada em seu braço (era o tempo necessário, segundo a Comissão Reed, para

que o *Stegomyia fasciata* se tornasse capaz de transmitir o agente da febre amarela, à época considerado um protozoário).⁶³ Wenyon (1911, p. 312-313) quis fazer novas experiências, mas não conseguiu encontrar voluntários humanos dispostos a participar delas.

Ainda assim, concluiu Wenyon (1911, p. 317) que as moscas domésticas podiam atuar como vetores mecânicos da doença, mas o vetor principal do botão do Oriente era a *Stegomyia fasciata*. Faltava apenas verificar outra hipótese que vinha ganhando adeptos, segundo a qual a *sand fly* (mosca da areia), nome popular de uma mosca hematófaga do gênero *Phlebotomus*, era possível vetor do botão do Oriente. O parasitologista britânico tinha planejado realizar experimentos com este inseto em Bagdá, mas quando estava prestes a iniciá-los, em setembro de 1910, um incêndio destruiu seu laboratório e levou à morte sua assistente, Aubrey Stremes. Os flebotomos que haviam capturado foram destruídos (Wenyon 1911, p. 274-275 e 315-316).

A viagem a Bagdá transcorreu de março a novembro de 1910. No verão seguinte (agosto de 1911), o protozoologista da Escola de Londres fez nova viagem, desta vez a Alepo, capital da Síria, antigo foco de leishmaniose cutânea, para estudar seu modo de transmissão. Nesta oportunidade, Wenyon fez novas tentativas de induzir o desenvolvimento da doença em seu braço através das picadas de *Stegomyia*, *Culex* e *Phlebotomus* previamente alimentados em úlceras cutâneas. Os resultados foram igualmente frustrantes. Pensou Wenyon que poderia ser imune à doença e, para testar sua resistência, inoculou em seu braço, com auxílio de uma agulha, material colhido em raspagem de uma úlcera cutânea: seis meses e meio depois, quando já havia retornado à Inglaterra, surgiram duas pequenas pápulas vermelhas repletas de *Leishmania* (Wenyon, 1912b, p. 98-101; Idem, 1912c, p. 224-225; Killick-Kendrick, 2013, p. 132).

Em Alepo, Charles Wenyon finalmente conseguiu dissecar e examinar flebotomos. Encontrou protozoários no intestino de cerca de 6% das moscas capturadas na natureza, que julgou pertencerem ao gênero *Herpetomonas*, com formas que representavam todos os estágios evolutivos, desde “pequenos corpos não-flagelados” a “flagelados totalmente desenvolvidos”. Presumiu Wenyon que se tratava de “parasitas inofensivos dos insetos ... que poderiam facilmente ser confundidas com formas de desenvolvimento de *Leishmania*” (Wenyon, 1912b, p. 98-101).⁶⁴

⁶³ A esse respeito ver Benchimol & Sá, 2005, p. 43-244, p. 245-457, Benchimol, 2011, p. 199-338.

⁶⁴ Segundo Dedet (2005, p. 293), carecendo de comprovação empírica, as conclusões de Wenyon não foram aceitas como prova definitiva de que *P. papatassi* desempenhava o papel de vetor e/ou hospedeiro intermediário do botão do Oriente, apenas como um indício nesse sentido. Cabe ressaltar que Wenyon não fazia referência a essa espécie pois eram ainda rudimentares os conhecimentos sobre tais dípteros.

É importante destacar que, nove anos após a descoberta dos protozoários do gênero *Leishmania*, ainda se conhecia mal seu ciclo de vida num hospedeiro invertebrado. Charles Wenyon, que desde 1910, se dedicava, com grande entusiasmo, ao estudo dos seres flagelados, em geral, e das leishmânias, em particular, não teve sucesso em identificá-las quando as encontrou no organismo de flebótomos. A família Trypanosomatidae⁶⁵, à qual pertencia as *Leishmania*, ainda era muito pouco conhecida pela ciência médica ocidental, e a distinção entre os gêneros de protozoários dessa família se dava pelas características dos hospedeiros (vertebrados ou invertebrados) em que eram encontrados. Além disso, alguns nomes dados aos cinco gêneros de protozoários que constituíam a família (*Leptomonas*, *Leishmania*, *Crithidia*, *Herpetomonas* e *Trypanosoma*) também serviam para designar estágios do ciclo biológico de cada um. Assim, *Trypanosoma* podiam apresentar seis estágios em seu ciclo de vida: dois nos hospedeiros invertebrados (*Trypanosoma* e *Leishmania*) e quatro nos hospedeiros vertebrados (*Trypanosomas*, *Crithidia*, *Leptomona* e *Leishmania*). Já os *Herpetomonas*, que só haviam sido identificados em hospedeiros invertebrados, apresentavam quatro fases (*Trypanosoma*, *Crithidia*, *Leptomona* e *Leishmania*); os protozoários do gênero *Leishmania*, por sua vez, contavam com duas fases nos hospedeiros invertebrados (*Leptomona* e *Leishmania*), e uma em hospedeiros vertebrados (*Leishmania*). Os *Leptomonas* complicavam ainda mais a equação, pois além das suas duas fases em hospedeiros invertebrados (*Leptomona* e *Leishmania*) também eram encontrados em seres vegetais (Wenyon, 1911, p. 316).

Nas sucessivas edições de *Protozoology* (1913; 1921, 1926), o tratado publicado por Charles Wenyon, ele apresentava didaticamente os integrantes apresentar os protozoários incluídos na família Trypanosomatidae que tinham como traço comum a existência de uma fase como flagelado em seu ciclo de vida. Advertia, contudo, que no estado dos conhecimentos disponíveis à época era “extremamente difícil” a divisão, propondo ele um agrupamento “provisório” (figura 24), uma vez em que o principal critério eram os hospedeiros em que eram encontradas as formas flageladas, ainda que em alguns casos (o das leishmanioses, por exemplo), apenas os hospedeiros vertebrados (homem ou cão) fossem conhecidos (Wenyon, 1926, p. 318-319).

⁶⁵ A Família dos Trypanosomatidae era composta por cinco gêneros de protozoários (*Leptomonas*, *Leishmania*, *Crithidia*, *Herpetomonas* e *Trypanosoma*) que tinham por unidade a existência de um flagelo em determinadas fases do seu ciclo de vida (Wenyon, 1926, p. 319).

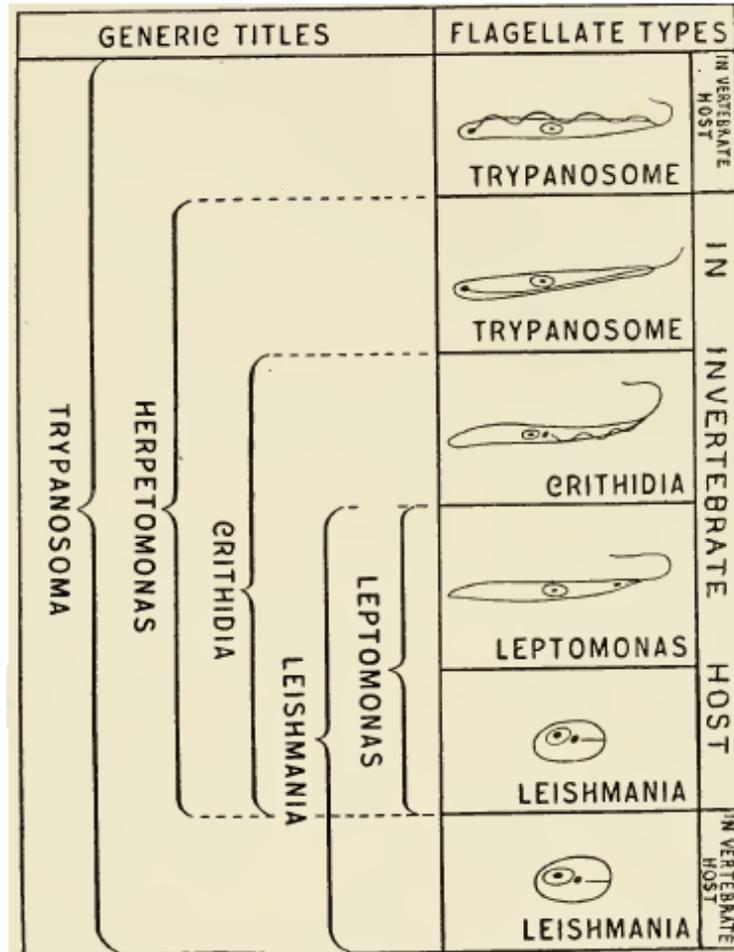


Figura 24: Diagrama de classificação dos *Trypanossomas* e flagelados associados. WENYON, Charles Morley. *Protozoology: a manual for medical men, veterinarians and zoologists*. New York, William Wood and Company, vol. 1, 1926, p. 319

As *Leishmania* eram conhecidas em seus estágios flagelados (observados em meios de cultura) e não flagelados (encontrados nos hospedeiros vertebrados). Não se sabia como se dava a conservação do parasita na natureza e mal se sabia que metamorfoses sofria nos hospedeiros e meios de cultura. Além disso, como vimos nos capítulos 1 e 2, eram capazes de ocasionar no hospedeiro humano doenças com manifestações e cursos muito diferentes, o que levava àquela controvérsia sobre a unidade ou pluralidade das espécies do parasito em diferentes regiões do globo. Vê-se assim que o ciclo biológico no organismo de um possível hospedeiro intermediário não era um problema simples de resolver.

3.2. Os flebótomos em primeiro plano

Em 1756, o naturalista italiano Giovanni Antônio Scopoli (1723-1788) descreveu um exemplar do díptero que denominou *Bibio papatasii* Scopoli, depois incluído com outra espécie, *P. minutus* Rondani, no gênero *Flebotomus*, criado nos anos 1840 pelo italiano Camillo Rondani (1808-1879) e emendado para *Phlebotomus* pelo alemão Friedrich Hermann Loew (1807-1879) (Scopoli, 1756; Rondani, 1843).⁶⁶

No começo do século XX, nenhum livro de medicina ou entomologia trazia informações sobre essas moscas hematófagas e sobre as doenças que poderiam transmitir. O livro *Le Paludisme et les moustiques (Prophylaxie)* do médico francês André Pressat é um bom exemplo do desconhecimento sobre os flebotomos que tinham mesmo os médicos que trabalhavam com doenças tropicais. Publicado em 1905, relatava as experiências de Pressat durante as ações de profilaxia da malária em Ismaíliá, cidade egípcia situada na margem ocidental do Canal de Suez. Ao apresentar as técnicas de proteção individual contra a doença, o autor advertiu que os mosquiteiros nem sempre garantiam a proteção total contra os insetos. Um pequeno díptero “particularmente desagradável” conseguia atravessar as malhas mais finas e picar “sem barulho”. Era chamado pela comunidade árabe local de *Alkhl-ou-Skout* (literalmente, “que come em silêncio”). Pressat não conhecia trabalhos que falasse deste inseto e teve dificuldade para captura-lo devido seu diminuto tamanho e aos hábitos noturnos. Segundo informações recebidas da população local, desempenhava papel importante na transmissão do Botão do Oriente, por isso o médico francês desenhou aquele díptero com a ajuda de um microscópio para que os entomologistas pudessem reconhecê-lo posteriormente (figura 25) (Pressat, 1905, p. 99).

⁶⁶ Giovanni Scopoli publicou *Deliciae faunae et florae in subrica*, em 1786. Rondani é autor de *Sopra una Specie di Insetto Dittero. Memoria Prima per Servire alla Ditterologia Italiana n°1* (1840) e de *Species italicae generis Hebotomi, Rondani ex insectis dipteris* (1843), e Loew, de *Dipterologische Beiträge* [Contribuições dipterológicas] (1845). A informação básica consta, por exemplo, em Rispaill & Léger (1998, p. 773-785). A subfamília Phlebotominae é descrita em Rondani (1856, p. 178).

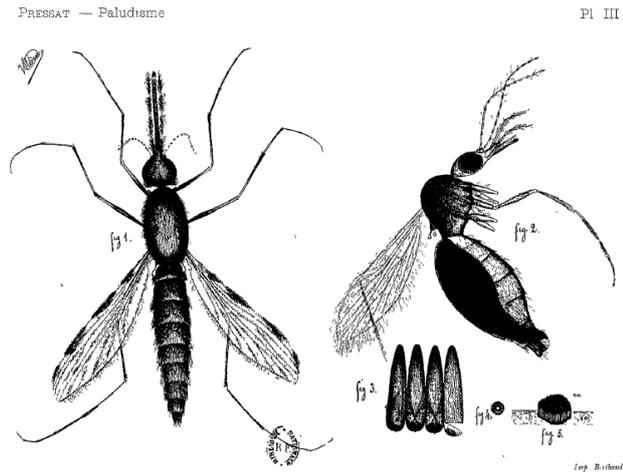


Figura 25: Pequeno díptero sugador de sangue, nomeado, em árabe, *Akhl-ou-Skout*, que passa através das malhas dos mais finos mosquiteiros. Voa silenciosamente, e suas picadas provocam uma coceira persistente; parece ter um importante papel na propagação do botão do Oriente. A massa escura que ocupa quase todo o abdome representa o sangue de que se alimentou o inseto. A amostra foi muito danificada na captura; as patas são, sobretudo, elevadas. PRESSAT, Andre. *Les Paludisme et les mosquites (Profilaxie)*, 1905, p. 165. Planche III, fig. 2

Edmond Sergent, de quem falaremos no próximo tópico, ao resenhar o livro de Pressat no *Bulletin de l'Institut Pasteur*, identificou o pequeno díptero indeterminado como um flebótomo, “tão frequente na Itália e na Argélia”, sem, no entanto, especificar a espécie retratada pelo colega (Sergent, Ed., 1905, p. 626). Se gênero *Anopheles*, associado a transmissão da malária, contava já com mais de duzentas espécies descritas, dando assim sustentação à “era de ouro da entomologia médica” (Benchimol e Sá, 2005, p. 140), era praticamente nulo o estado da arte sobre aquele outro grupo, o dos *Phlebotomus*.

Nos grandes compêndios médicos da época, o espaço dedicado a esses insetos hematófagos era ínfimo. Em *Les moustiques: histoire naturelle et médicale* (1905), considerado por Benchimol e Sá (2006, p. 137) como “um dos tratados fundadores da entomologia médica”, seu autor, Raphael Blanchard (1905, p. 24) dedicou apenas meia página – das mais de 600 do livro – a essas moscas hematófagas, caracterizando-as como “insetos com trompa proeminente e córnea que lhe permite picar homens e animais para sugar o seu sangue”, com duas espécies “bastante importunas” observadas no sul da Europa (*P. papatasii*, Scopoli e *P. minutus*, Rondani). Blanchard não descartava a possibilidade de serem essas espécies idênticas.

Os primeiros estudos sistemáticos sobre os *Phlebotomus* apareceram em fins da década de 1910. Foram escritos por médicos, entomólogos e zoólogos que participavam da rede global de coleta e estudo de insetos hematófagos constituída após a descoberta da transmissão da

malária por mosquitos e coordenada por Edwin Ray Lankester, diretor do Museu Britânico de História Natural, tendo esses personagens importante papel como disseminadores dos conhecimentos e práticas relacionados às doenças tropicais.

No livro de Blanchard (1905, p. 24), um destes personagens, consta a informação de que Giovanni Battista Grassi (1854-1925), o líder da equipe que havia demonstrado o papel dos *Anopheles* na transmissão da malária humana, passara a se ocupar dos flebótomos que infestavam a capital italiana.

De fato, em entrevista concedida a *Il Messaggero*, em 1905, Grassi qualificou estas moscas como “novas invasoras de Roma” (Castelli, 1905), que forçavam as pessoas a saírem de suas casas devido ao incomodo causado por suas doloridas picadas. A princípio, desconfiou de seu papel na propagação da malária, e para testar essa suspeita alimentou 25 *Phlebotomus* com o sangue de três pacientes com a doença, mas não encontrou o *Plasmódio* no organismo de nenhum deles. Além disso, verificou que estavam presentes tanto em áreas endêmicas de malária quanto em outras em que a doença não ocorria. Dois anos depois, Grassi apresentou à Società Italiana di Scienze Naturali memória intitulada *Ricerche sui Flebotomi* (1907), na qual analisava a morfologia do *Phlebotomus papatasi* Scop. Larvas coletadas na capital italiana amadureceram e procriaram em laboratório, e assim, no ano seguinte, Grassi publicou novo trabalho em que descrevia o ciclo de vida de um flebótomo que classificou como nova espécie, *P. mascittii*. Esses trabalhos são considerados os primeiros a sistematizar os aspectos morfológicos e biológicos dessas moscas hematófagas, mas em nenhum o autor cogitou no papel que poderiam ter na propagação do botão do Oriente (Maroli e Bettini, 1997, p. 273-276; Grassi, 1907; 1908, p. 681-682).

À mesma época, Daniel Willian Coquillett (1856-1911), “um dos maiores dipterologistas norte-americanos e um dos pioneiros no controle biológico de insetos” (Benchimol e Sá, 2006, p. 131), identificou, pela primeira vez no continente americano, flebótomos que julgou pertencerem a duas espécies até então desconhecidas, que diferiam das europeias devido a caracteres observados nas asas e nos órgãos genitais dos indivíduos machos. Foram encaminhados a Coquillett pelos entomólogos Eugene Amandus Schwarz (1844-1928) e seu discípulo Herbert Spencer Barber (1882-1950), do American Museum of Natural History. A primeira espécie (*P. vexator* n. sp) foi encontrada na Ilha de Plummers, no estado de Maryland; a segunda (*P. cruciatus* n. sp.), de que se tinham apenas fêmeas, provinha da Guatemala (Coquillett, 1907, p. 102).

Em 1906, nova espécie foi descrita no continente africano pelo parasitologista francês Maurice Neveu-Lemaire (1872-1951), que recebeu de um correspondente seu, “professor Duboscq”, um tubo contendo seis moscas (3 machos e 3 fêmeas) capturadas em Hombori, povoado rural do Sudão Francês (atual República do Mali). A princípio, Neveu-Lemaire pensou tratar-se de culicídeos, mas depois de examinar com cuidado aqueles insetos concluiu que pertenciam ao gênero *Phlebotomus*. Em homenagem ao remetente, denominou a nova espécie *P. duboscqi*. Julgou “muito provável” que fossem capazes de transmitir algumas doenças infecciosas de etiologia ainda obscura, já que tinham sido acusados por Pressat de serem os propagadores da úlcera dos países quentes ou botão do Oriente (Neveu-Lemaire, 1906, p. 64-67).

Robert Newstead (1859-1947), professor de entomologia e parasitologia médica da Liverpool School of Tropical Medicine, passou a se interessar por essas moscas hematófagas e acabou por se tornar o principal articulador dos estudos feitos a esse respeito mundo afora. Seu interesse pelos *Phlebotomus* começou quando foi enviado pela Escola de Liverpool à Ilha de Malta, em junho de 1910, para investigar a ameaça à saúde representada pelas moscas ‘Papataci’ e propor medidas para o controle daquela peste. Newstead identificou duas espécies que pareciam ser as mais abundantes lá - *P. papatasii*, Scop., e *P. perniciosus*, n. sp. - e uma terceira, aparentemente rara - *P. minutus*, Rondani. Encontrou também poucos exemplares de uma espécie não descrita ainda, que denominou *P. nigerrimus*, n. sp. Em sua estadia de pouco mais de um mês naquela ilha, o entomologista britânico investigou os locais de reprodução, os modos de vida no ambiente natural e a atração exercida pelas habitações humanas (Newstead, 1911, p. 139-140). Chegou à conclusão de que era tarefa quase impossível a supressão daqueles insetos, por isso recomendou medidas sobretudo individuais para evitar suas picadas, como o uso de repelentes e focos de luz, fumigações, ventilação artificial, armadilhas, mosquiteiros de malha fina impregnados de formol (Newstead, 1911, p. 149, 150, 151).⁶⁷

No trabalho publicado em 1911, o entomologista britânico limitou-se a assinalar as características mais salientes dos flebótomos para facilitar seu reconhecimento por médicos e zoólogos. Utilizou como principal caráter diferencial a posição dos pelos abdominais, dividindo as espécies encontrados na Ilha de Malta em dois subgrupos:

⁶⁷ O relatório desta expedição à ilha de Malta foi publicado tanto nos *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* (Newstead, 1911, p. 139-186) como no *Bulletin of Entomological Research* (Newstead, 1911-1912, p. 47-78). Segundo o entomologista britânico, o trabalho então mais completo sobre o assunto, de Grassi (1907), era difícil de obter e muito caro para um trabalho tão pequeno, o que o tornava inacessível aos estudantes em geral.

A. Pelos abdominais reclinados:

(a) Tegumento preto. Espécie grande. Palpo com segundo segmento um pouco mais longo que o terceiro *nigerrimus*, n. sp.

(b) Tegumento ocreado. Pequena espécie. Palpo com segundo segmento com metade do comprimento do terceiro *minutus*, Rond.

B. Pelos abdominais mais ou menos eretos:

(a) Pernas em ambos os sexos relativamente pequenas. Comprimento médio das patas traseiras 3mm. Segmento terminal do cláster superior do macho com quase a metade do tamanho do cláster inferior *perniciosus*, n. sp.

(b) Pernas em ambos os sexos relativamente longas. Comprimento médio das patas traseiras 4mm. Segmento terminal da cláster superior do macho ligeiramente mais longo que a cláster inferior *papatasii*, Scop. (Newstead, 1911, p. 168)

O entomólogo e parasitologista da Escola de Liverpool passou a se dedicar com grande empenho ao estudo dos *Phlebotomus*, pondo em evidência novas regiões geográficas onde eram encontrados. Em quatro artigos publicados no *Bulletin of Entomological Research* (1912, p. 361-367; 1914, p. 179-192; 1916, p. 191-192; 1920, p.305-311), descreveu novas espécies, procurou determinar sua distribuição geográfica e propôs novos parâmetros biológicos para a classificação daqueles dípteros. Logo aboliu os subgrupos apresentados acima e adotou outro critério para distinção das espécies: os espinhos presentes no terceiro segmento dos palpos dos *Phlebotomus* (Newstead, 1912, p. 361). Em 1912, descreveu duas novas espécies e uma variação (*P. minutus* var. *africanus*; *P. antennatus*, sp. nov.; *P. squamipleuris*, sp. nov) e analisou novamente três flebotomíneos já conhecidos (*P. minutus*, Rondani; *P. papatasii* Scopoli; *P. duboscqui*, Neveu-Lemaire) (Newstead, 1912, p. 363-367).

“À medida em que avançam os estudos sobre estes minúsculos e obscuros insetos”, - lê-se no artigo seguinte (Newstead, 1914, p. 179) -, “crescem as dificuldades relacionadas à exata elucidação dos caracteres taxonômicos específicos”. Ele agora considerava inconveniente ater-se unicamente a um conjunto de caracteres, como antenas, palpos ou asas e, em alguns casos, a terminália genital masculina. Todos os aspectos morfológicos deviam ser levados em consideração para evitar confusões taxonômicas, solicitando Newstead aos pesquisadores que viessem a descrever novas espécies a confecção de boas ilustrações. Nesse trabalho, apresentou quatro novas espécies, três da África (*P. ingrami*, sp. nov., *P. simillimus* sp. nov., *P. bedfordi*, sp. nov), e uma dos Estados Malaios (*P. stantoni*, sp. nov) (Newstead, 1914, p. 179). No trabalho seguinte, descreveu de maneira mais detalhada oito espécies e duas variações já conhecidas: *P. mascitti*, Grassi; *P. perniciosus*, Newst.; *P. perniciosus* var. *nigerrimus*, Newst.; *P. minutus*, Rondani; *P. minutus*, var. *africanus*, Newst.; *P. antennatus*, Newst.; *P. papatasii*,

Scop.; *P. roubaudi*, Newst.; *P. zeylanicus*, Annadale e *P. longipalpis*, Lutz e Neiva (Newstead, 1916, p. 180-192).

O professor de Liverpool era considerado então a principal autoridade no assunto e recebia insetos dos quatro cantos do globo. Nos artigos de 1916 (p. 191-192) e 1920 (p. 305-311) descreveu uma nova variação chinesa (*P. major* var. *chineses* var. n.) e outra nova espécie (*P. signatipennis*, sp. nov.) proveniente de Gambaga, cidade da Costa do Ouro, colônia britânica atualmente chamada República de Gana. Estabeleceu também a sinonímia de duas espécies identificadas em 1917 na Argélia e Rússia (*P. sergenti*, Parrot e *P. caucasicus*, Martsinovsky) (Newstead, 1916, p. 191, 1921; Newstead, 1916, p.305-311).

Outros médicos, entomólogos ou naturalistas, em outras partes do mundo, descreviam flebótomos, e assim, à medida que aumentava o número de espécies conhecidas, aumentavam as confusões taxonômicas. Em 1912, quando Newstead iniciou a publicação de sua série de artigos, o número de espécies identificadas no continente americano triplicou, passando de duas para seis. Nesse ano, Sophia Summers (1913, p. 104-105), da London School of Tropical Medicine, descreveu o *P. rostrans*, encontrado às margens do rio Javari, afluente do Solimões, no Amazonas, na fronteira entre Brasil e Peru; no ano seguinte, a entomologista escocesa esboçou uma sinopse dos flebótomos conhecidos, mostrando que, à exceção da Austrália (Oceania), já haviam sido descritas espécies em todos os continentes: cinco na Europa, dez espécies e uma variação na Ásia, cinco espécies na África e três do continente americano (figura 26) (Summers, 1913, p.116).

Europa	<i>P. papatasi</i> , Scop.	<i>P. mascitti</i> , Grassi	<i>P. minutus</i> , Rond.	<i>P. minutus</i> , Rond.	<i>P. perniciosus</i> , Newst.	<i>P. nigerrimus</i> , Newst.						
Ásia	<i>P. papatasi</i> , Scop.	<i>P. minutus</i> , Rond.	<i>P. angustipennis</i> , Meijere	<i>P. argentipes</i> , Annandale & Brunetti	<i>P. babu</i> , Annandale	<i>P. himalayensis</i> , Annandale	<i>P. major</i> , Annandale	<i>P. major</i> , Annandale e var. <i>griseus</i> , Annandale	<i>P. malabaricus</i> , Annandale	<i>P. marginatus</i> , Annandale	<i>P. perturbans</i> , Meijere	<i>P. zeylanicus</i> , Annandale
África	<i>P. papatasi</i> , Scop.		<i>P. minutus</i> , Rond.	<i>P. minutus</i> , Rond.	<i>P. Duboscqui</i> , Neveu-Lemaire	<i>P. Antennatus</i> , Newst.	<i>P. Squamipleuris</i> , Newst.	<i>P. Squamipleuris</i> , Newst.				
América	<i>P. vexator</i> , Coquillett	<i>P. cruciatus</i> , Coquillett	<i>P. rostrans</i> , Summers									

Figura 26: sinopse do gênero *Phlebotomus*, proposta por Sophia Summer. SUMMERS, Sophia. A synopsis of the genus *Phlebotomus*. London, *The Journal of the London School of Tropical Medicine*, v. 2, n.2, p. 104-116, 1913.

Em nota no referido artigo, Summers informava que tivera conhecimento de novas espécies descritas no Brasil por Adolpho Lutz e Arthur Neiva, do Instituto Oswaldo Cruz, mas não tivera acesso ainda ao trabalho publicado por eles (Summers, 1913, p. 116). A pesquisadora escocesa referia-se a “Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil”, artigo publicado por Adolpho Lutz e seu discípulo Arthur Neiva nas *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. Lê-se aí que há muitos anos essas moscas hematófagas tinham chamado a atenção de Lutz, mas a escassez de indivíduos capturados no país, a ausência de exemplares exóticos para comparação e a pequena literatura sobre o tema levava-o a adiar o estudo daqueles dípteros. A oportunidade surgira com a viagem de Arthur Neiva aos Estados Unidos e à Europa (Benchimol & Sá, 2006, p. 148-155), onde pudera reunir o que se havia produzido sobre o tema, permitindo-lhes “dar os primeiros passos no assunto difícil da classificação das espécies sul-americanas do gênero *Phlebotomus*” (Lutz e Neiva, 1912, p. 85).

Colaborador de Chagas em estudos e campanhas relacionados à malária, chefe dos serviços médicos nos canteiros de obras da Noroeste do Brasil, Neiva viajou para Washington em 1910, justo quando Theobald, do Museu Britânico, publicava o quarto e último volume de sua célebre *A monograph of the Culicidae or Mosquitoes* (Theobald, 1901-1910). No Museu de História Natural da capital norte-americana, Neiva conviveu com três personagens exponenciais da entomologia norte-americana: Frederick Knab, Leland Ossian Howard e Harrison Gray Dyar, em vias de publicar obra tão importante quanto a de Theobald, *The Mosquitoes of North and Central America and the West Indies* (1912-1917). O Instituto Oswaldo Cruz estreitava assim, por intermédio de Neiva, sua ligação com outra comunidade de pesquisa entomológica, sabendo-se que Lutz há vários anos já mantinha contatos com esses e outros entomologistas.

Neiva visitaria também museus da Europa para completar os estudos que fazia sobre o gênero *Triatoma*, onde figuravam os transmissores da Doença de Chagas.

Em 1912, usando a experiência adquirida no estudo de outros nematóceros, Arthur Neiva e Adolpho Lutz deram o primeiro passo na complexa classificação das espécies sul-americanas do gênero *Phlebotomus*. No trabalho publicado então, ressaltaram a voracidade com que as fêmeas atacavam o homem para se alimentar de seu sangue. “Seu papel de transmissor de certas moléstias é ora certo, ora muito provável”, escreveram Neiva e Lutz (1912, p. 84).

As moscas por eles estudadas eram nativas pois a grande maioria dos espécimes fora capturada não em portos e cidades litorâneas, onde era comum a importação de insetos junto com pessoas e mercadorias de diferentes procedências, mas em lugares relativamente distantes

“onde uma grande parte do terreno se acha não somente inabitada, mas também incultivada”.⁶⁸ Consideraram ainda evidências de autoctonia a “falta de uma designação portuguesa” e a existência de nomes nativos, como *birigui*, em São Paulo, ou *tatuquiras*, no norte do Brasil (Lutz e Neiva, 1912, p. 85, 86). (O flebótomo também é conhecido no Brasil como mosquitopalha e asa-dura).

Eles coletaram, ou de sua rede de coletores obtiveram mais de uma centena de exemplares, a grande maioria proveniente de “matas, situadas às vezes, em grande elevação, ou da margem pouco habitada ou completamente deserta de rios”, como o Tietê, no estado de São Paulo, a gruta de Maquiné, em Minas Gerais, e as mata à margem do rio Trombetas, afluente do Amazonas, no Pará. Uma exceção foram as moscas capturadas por José Gomes de Farias, do Instituto Oswaldo Cruz, no morro de Santa Teresa, na cidade do Rio de Janeiro (um exemplar), e por Lutz em Salvador e na cidade de São Paulo (dois e um exemplares, respectivamente). Lutz e Neiva identificaram três espécies ainda não catalogadas: *P. squamiventris*, n. sp., encontrada nos castanhais do rio Trombetas e no norte de Mato Grosso; *P. longipalpis*, n. sp., oriunda do “bosque da Saúde perto de São Paulo”, da gruta de Maquiné, em Minas Gerais, e da periferia do Rio de Janeiro; e *P. intermedius*, n. sp., capturada às margens dos rios Tietê e São Francisco e na fazenda Ouro Fino, em Minas Gerais (Lutz e Neiva, 1912, p. 89-93). Adolpho Lutz, que se correspondia com Etienne Sergent, médico do Instituto Pasteur da Argélia, sustentou a hipótese de que os *Phlebotomus* estavam envolvidos na transmissão da leishmaniose.⁶⁹

Os trabalhos publicados por Adolpho Lutz e Arthur Neiva (1912) e por Sophia Summers (1912, 1913) elevaram para seis as espécies catalogadas no Novo Mundo. Já no Velho Mundo, Newstead contabilizava mais de uma dezena. Não existia, contudo, uma sistematização que englobasse as duas regiões. Summers tentou fazer isso, mas seu trabalho logo ficou obsoleto devido às novas descrições publicadas a seguir e também por não propor ela chaves de identificação abrangentes. Já o método de Newstead, de utilizar diferentes caracteres morfológicos, acabava por fomentar confusões taxonômicas. Era necessário instituir critérios consensuais, se possível obrigatórios, para superar o ‘caos’ em que se encontrava a literatura sobre os flebotomíneos.

⁶⁸ Como exemplo de importação de inseto hematófagos ver o caso do *Anopheles gambiae*, previsto mais tarde por Lutz e estudado por Anaya (2016).

⁶⁹ Em carta escrita em Paris, em 22.2.1904, Etienne Sergent agradecia correspondência de Lutz e prometia remeter-lhe insetos e trabalhos da Argélia. Citada em Benchimol & Sá, 2006, p. 213-214.

Essa era a opinião do naturalista português Carlos França (1877-1926), do Museu Bocage (Lisboa), e de Louis Parrot, entomologista do Instituto Pasteur da Argélia, quando publicaram em 1920 uma sistematização dos *Phlebotomus* baseada nas seguintes considerações:

A bibliografia descritiva do gênero é tão caótica que mesmo os entomólogos especialistas têm grande dificuldade em tirar de suas leituras ensinamentos proveitosos. Na ausência de uma regra aceita por todos e na falta, por vezes, de um conhecimento suficiente do tema abordado, cada autor apresenta à sua maneira as espécies que ele descobriu ou crê que descobriu. Uns registram com cuidado minucioso certos caracteres de valor taxonômico muito secundário, se não nulo, e passam em silêncio sobre os cardeais; - outros baseiam seus diagnósticos sobre exposições numéricas de órgãos ou de segmentos de órgão que não oferecem nada de constante ou que se encontram em espécies diferentes; - outros ainda, negligenciam a comparação de seus tipos com os *Phlebotomus* anteriormente descritos no exterior, fornecendo tabelas ou “chaves” de determinação que são, talvez, utilizáveis, no momento, dentro de uma região limitada do globo, mas que, fora dessa região, apresentam (...) interesse científico quase nulo. A inexatidão dos desenhos anexados em diversos trabalhos, os erros de interpretação ou de figuras morfológicas que são acarretados por uma técnica microscópica defeituosa, adicionam frequentemente ininteligibilidade aos trabalhos (França e Parrot, 1920, p. 696).

O interesse de Carlos França pelos flebotomos foi despertado em julho de 1911, quando Arthur Neiva perguntou-lhe se já havia identificado esses dípteros em terras lusitanas. França foi a campo em Colares e ali os encontrou pela primeira vez em Portugal. Por não possuir nenhuma literatura sobre aqueles insetos, remeteu os exemplares coletados ao Instituto Oswaldo Cruz para que Neiva fizesse a determinação. Meses depois (outubro de 1911), foi informado de que todos os indivíduos pertenciam à espécie *P. papatasii*, a mais disseminada no sul da Europa (França, 1913, p. 124).

Foi devido à febre papataci (ou ‘papatasii’), também chamada “febre de três dias” ou “influenza de verão”, doença então pouco conhecida,⁷⁰ e não ao botão do Oriente, que a atenção de França voltou-se em definitivo para os *Phlebotomus*. No verão de 1918, por força de uma “grande epidemia” dessa febre em Portugal e Espanha, novas pesquisas foram realizadas, abrangendo as cidades de Colares e do Porto. A coleta de 240 exemplares resultou em apenas um *P. papatasii* e em duas outras espécies: uma proveniente da Argélia (*P. Sergenti*, Parrot 1917), outra, considerada a princípio nova (*P. lusitanicus*), mas logo posta em sinonímia com *P. perniciosus*, Newstead 1911 (França, 1918, p. 730; França, 1919, p. 134). Concluiu o

⁷⁰ Doença viral febril semelhante à influenza causada por vários membros da família Bunyaviridae e transmitida em geral pelo *Phlebotomus papatasii*, lê-se em *Biblioteca Virtual em Saúde* (s.d)..

naturalista português que a febre papataci estava ligada a outras espécies de *Phlebotomus*, sendo o *P. papatasii* um transmissor talvez esporádico (França, 1918, p. 733).

Tudo indica que foi nessa época que começou a se corresponder com Louis Parrot. Este viria a ser reconhecido como grande *expert* em flebotomíneos junto com os irmãos Sergent, desenvolvendo os três intensa atividade de pesquisas no Instituto Pasteur da Argélia para comprovar a transmissão do botão do Oriente por esse gênero de moscas hematófagas.

Em 1919, França divulgou o mais completo e minucioso estudo anatômico já feito dos *Phlebotomus* europeus e africanos. Em monografia de 58 páginas, publicada na *Revista Brotéria – Serie Zoológica*, esmiuçou diferentes conjuntos de caracteres morfológicos - cabeça, antenas, palpos, aparelho bucal, parte esquelética da cabeça, tórax, asas, patas, abdome e órgãos sexuais. A terminália genital dos machos fornecia, na opinião de França, os melhores caracteres para determinação das espécies e permitia clara divisão dos *Phlebotomus* em dois subgêneros, baseando-se ele, sobretudo, nas características das gonapófises inferior, intermediária e superior, também denominadas pelos autores ingleses cláspers: seis pinças, dispostas em pares, que faziam parte da estrutura reprodutiva dos flebotomos machos, auxiliando-os a se prenderem às fêmeas na copulação (França, 1919, p. 102-160).

O primeiro subgênero incluía duas espécies, - *Phlebotomus papatasii* Scopoli, 1786, e *P. duboscqui* Neveu-Lemaire – com gonapófise intermediária “muito pequena”. Por ser o primeiro o protótipo, defendeu França a manutenção do nome *Phlebotomus* para este subgênero. Já o segundo, que incluía as demais espécies, apresentava a gonapófise intermediária “excessivamente longa” e tinha o *Phlebotomus sergenti* Parrot, 1913 como protótipo. A este subgênero França deu o nome *Newsteadia*, em homenagem ao entomologista de Liverpool (França, 1919, p. 148). Compreendia *Phlebotomus ingrami* Newstead, *P. minutus* Rondani, 1843; *P. similimus* Newstead, 1914; *P. perniciosus* Newstead, 1911 e *P. mascitii* Grassi, 1908.

Analisando os diferentes caracteres e adotando a terminalia genital dos machos como principal critério de distinção das espécies, Carlos França propôs a seguinte divisão taxonômica:

A – Segmento terminal da gonapófise superior tão longo quanto o segmento basilar. Apêndice com franjas altamente desenvolvidas. Gonapófise inferior curta e armada de:

- a) 2 espinhos.....*papatasii* Scopoli, 1786
(Europa, Africa)
- b) 4 a 5 espinhos.....*Duboscqui* Neveu-Lemaire
syn.: *Roubaudi* Newstead, 1913

(África)

B - Segmento terminal da gonapófise superior bem mais curto que o segmento basilar. Apêndice com franjas ausente. Gonapófise inferior longa e suave. Segmento terminal da gonapófise superior contendo:

α. 4 espinhos:

I. 3 longos e fortes e 1 fino. Pinça de cerdas na parte basilar da gonapófise superior.....*Sergenti* Parrot, 1913

(Europa, África)

II. 4 longos e fortes.

a) gonapófise inferior com cerdas duras; 4 espinhos largamente separados.....*ingrami* Newstead, 1914
(África)

b) gonapófise inferior sem cerdas duras, espinhos da gonapófise superior muito aproximados.

1) Asas: ramo anterior da 2ª longitudinal mais curta que a distância entre as 2 bifurcações.....*minutus* Rondani, 1843
(Europa e África)

2) Asas: ramo anterior da 2ª longitudinal quase igual a distância entre as 2 bifurcações.....*similimus* Newstead, 1914
(África)

β. 5 espinhos

2 apical, 2 internos (contíguos ou ligeiramente separados) e 1 externo próximo a borda inferior.....*perniciosus* Newstead, 1911

(Europa, África)

γ. 6 espinhos

5 bem desenvolvido e 1 atrofiado.....*mascitti* Grassi, 1908
(Itália)

(França, 1919, p. 149, 150)

O esquema de França era eficaz, mas não estabelecia critérios objetivos para distinção das fêmeas, que, em alguns casos, só podiam ter a espécie determinada se fossem observadas durante a cópula, e, mesmo assim, a partir do exame da terminália genital do macho.

Em 1920, Carlos França e Louis Parrot publicaram no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* uma introdução ao estudo sistemático daqueles dípteros, procurando estabelecer as regras gerais que deviam presidir o diagnóstico e a descrição de espécies, algumas “imperfeitamente conhecidas” (França e Parrot, 1920, p. 696). A sistematização proposta pelo entomologista português no ano anterior foi atualizada, mantendo-se, porém, como principal critério de diferenciação as características da genitália dos machos. O nome

dado ao subgênero *Newsteadia* foi trocado para *Sergentomyia*, em homenagem a Edmond Sergent (França e Parrot, 1920, p. 699).

A nova divisão taxionômica ficou da seguinte forma:

- a) Subgênero *Phlebotomus*: segmento terminal da gonapófise superior do ♂ quase tão longo quanto ao segmento basilar; - Gonapófise mediana complexa, munida de um apêndice com franjas e um apêndice digitiforme bem desenvolvido; Gonapófise inferior curta e armada.
- b) Subgênero *Sergentomyia* França: segmento terminal da gonapófise superior do ♂ bem mais curto que o segmento basilar; - Gonapófise mediana simples; - ausência de apêndice com franjas e um apêndice digitiforme; Gonapófise inferior longa e suave (França e Parrot, 1920, p. 699).

Incentivado por Parrot, Carlos França debruçou-se sobre as espécies do continente americano, trabalhando principalmente com exemplares remetidas do Brasil e Paraguai por Adolpho Lutz e Luis Enrique Migone, respectivamente. Reproduzindo, em grande parte, o artigo publicado por Lutz e Neiva em 1912, o entomologista português analisou as três espécies brasileiras: *Phlebotomus squamiventris*, *P. longipalpis* e *P. intermedius*. Quanto aos exemplares capturados por Migone em Assunção e no norte do Paraguai, a maioria era constituída por fêmeas, por isso não foram muito úteis para o estudo de França, mas entre os seis indivíduos machos presentes no lote recebido de lá encontrou dois *P. intermedius* Lutz e Neiva e quatro pertencentes a nova espécie que denominou *P. migonei* n. sp., em homenagem ao médico paraguaio (França, 1920, p. 230).

Ele ficou surpreso com a ausência de *P. papatasi* na fauna americana e com a grande semelhança das terminálias genitais dos machos das espécies americanas, em contraste com a diversidade das terminálias das espécies europeias e africanas. O *P. longipalpis* foi adotado como espécie-tipo de novo subgênero - *Lutzia*, em homenagem a Adolpho Lutz. A nova chave classificatória de Carlos França passou a ter a seguinte configuração:

- a) Subgênero *Phlebotomus*: espinhos na gonapófise superior e na gonapófise inferior. Segmento distal da gonapófise superior muito longo. Gonapófise mediana com apêndices com franjas e digitiformes
Tipo: *P. papatasi* Scopoli 1786
Habitat: Europa, África e Ásia
- b) Subgênero *Sergentomyia* França: espinhos somente na gonapófise superior. Segmento distal dessa gonapófise normalmente pequeno. Gonapófise mediana simples
Tipo: *P. minutus* Rondani 1843
Habitat: o mundo inteiro

- c) Subgênero *Lutzia* n. sg.: espinhos na gonapófise superior e nos apêndices intermediários.
Tipo: *P. longipalpis* Lutz e Neiva
Habitat: América do Sul (França, 1920, p. 236)

Neste artigo, o entomologista português anunciava a intenção de estudar os *Phlebotomus* do mundo inteiro e pedia a seus leitores que lhe enviassem o maior número possível de exemplares, sobretudo da África Central e do Sul, de Madagascar, da América, Ásia e Oceania (França, 1920, p. 236). Em 1921, ele publicou dois novos trabalhos, nos quais reexaminava uma espécie norte-americana (*P. vexator*) e outra da Índia: *P. argentipes*. Em seguida, em parceria com Parrot, propôs aumentar de três para cinco o número de subgêneros de *Phlebotomus*: *Prophlebotomus*, *Phlebotomus*, *Brumptomyia*, *Lutzia* e *Sergentomyia* (França e Parrot, 1921, p. 281).

França e Parrot não conseguiram produzir o tratado sobre os flebotomos do mundo inteiro, mas lograram instituir critérios mais consistentes para a sistematização das espécies deste gênero. Seus trabalhos e os de Newstead passaram a constituir as principais obras de referência sobre tema. Em 1921, pelo menos duas dezenas de espécies e variações estavam catalogadas e agrupadas em cinco subgêneros, o que demonstra notável expansão dos conhecimentos sobre essas moscas hematófagas já associadas à transmissão de três doenças tropicais: verruga peruana, febre papataci e botão do Oriente.

A hipótese de que fossem vetores de leishmaniose cutânea foi aventada, pela primeira vez, ainda timidamente, em setembro de 1904, pelos irmãos Edmond e Etienne Sergent. E foram eles os autores do primeiro experimento bem-sucedido sobre a transmissão da doença por esses insetos sugadores de sangue. Vejamos em que circunstâncias isso se deu.

3.3. A criação do Instituto Pasteur da Argélia e os estudos dos irmãos Sergent sobre a transmissão do botão do Oriente

Membros da elite argelina, Edmond e Etienne Sergent nasceram, respectivamente, nas cidades de Philippeville (atual, Skida) (23.3.1876) e Mila (13.8.1878), na Argélia. O pai, Louis-François Sergent, após anos de serviço militar na *Légion étrangère*, foi nomeado administrador desta última cidade do nordeste da Argélia, onde nasceu Etienne. Segundo os biógrafos, Louis-François presenteou os filhos com o livro *Louis Pasteur: história de um cientista por um ignorante*, de René Valléry-Radot, que desencadeou o interesse dos irmãos pela medicina. Em

1889, ingressaram ambos na escola médica de Argel. Após a conclusão de seus estudos, foram admitidos no curso de microbiologia do Instituto Pasteur de Paris, então ministrado por Émile Roux – Edmond em 1899, e Etienne, em 1902 (Neel, 1970, p. 593, 594; Corrier, 1976, p.2).

A malária era o assunto do momento. As pesquisas feitas por Ronald Ross demonstraram em 1897 a transmissão da forma aviária da doença por mosquitos do gênero *Culex*; e no ano seguinte Giovanni Grassi, Amico Bignami e Giuseppe Bastinelli comprovaram o papel dos *Anopheles* na transmissão da malária humana. Esses trabalhos despertaram o interesse de muitos médicos pelas doenças tropicais. Ainda havia dúvidas quanto à exclusividade dos *Anopholes* na transmissão da malária humana. Em 1900, Edmond e Etienne Sergent verificaram a existência de mosquitos desse gênero em regiões da França onde a doença era desconhecida e propuseram a teoria do “anofelismo sem paludismo”, segundo a qual os casos humanos eram essenciais para a introdução e manutenção da doença em determinada região.⁷¹

Em fevereiro de 1897, ao fim de uma das aulas do curso no Instituto Pasteur, Edmond, que trabalhava como preparador do laboratório de Roux, retornou a sua residência num subúrbio parisiense em companhia do professor. Conversavam sobre as pesquisas relacionadas à malária e, em certo momento da caminhada, contam os biógrafos, Edmond teria exclamado: “que magnífica perspectiva se abrirá para a luta contra as febres de meu país natal, tão atingido pelo paludismo, se a descoberta de Ross sobre o papel do mosquito se verificar”. Ao que Emile Roux teria respondido, de pronto: “Então vá verificar isso lá”. O diálogo romanesco é considerado o marco inicial da criação da Missão Antipalúdica na Argélia, a princípio em caráter temporário, para fazer trabalhos profiláticos nas estações de trem da Compagnie des Chemins de Fer e, a partir de 1904, em caráter permanente, sob a forma do Service de Lutte Antipaludique (Courrier, 1976, p. 3; Neel, 1970, p. 593, 594; Dedet, 2007, p. 147).

Nos dez anos seguintes (1900 a 1910), Edmond e Etienne Sergent viajaram todos os verões para a Argélia, estabelecendo as bases do controle da malária na África do Norte através de múltiplas ações: levantamentos epidemiológicos, estudos hidráulicos, quininação preventiva e curativa e destruição de vetores nas formas larvais e adultas. Além dos resultados obtidos no combate à malária, os irmãos Sergent desde o início pesquisaram outras doenças humanas e animais existentes na região (Courrier, 1976, p. 3; Neel, 1970, p. 593, 594).

⁷¹ Verbetes: “Edmund Sergent” e “Etienne Sergent”, disponíveis em <https://webext.pasteur.fr/archives/f-bio.html>. Acesso em 21/10/2019.

Em 1903, descobriram no sangue de um dromedário enfermo um protozoário que denominam *Trypanosoma berberum*, agente etiológico do *debad*, doença de camelídeos. Verificaram também que a transmissão se dava pela picada de moscas da família Tabanidae (mutucas).⁷² No verão e outono de 1904, encontraram um novo inseto, que parecia ser um culicídeo muito comum em Biskra, e que lhes chamou atenção por conseguir atravessar com facilidade mosquiteiros intransponíveis para outros mosquitos, mesmo quando estavam empanturrados de sangue. Deram a ele o nome *Gabhamia subtilis*.⁷³ Informações colhidas entre os habitantes da cidade argelina apontavam-no como o “inoculador” do botão do Oriente (Sergent e Sergent, 1905, p. 673).

Em setembro do mesmo ano, os irmãos Sergent pernoitaram em uma residência em Biskra, cujo moradores haviam contraído leishmaniose cutânea. Para averiguar o papel daquele díptero na propagação da doença, deixaram-se picar durante o dia e à noite por 430 *G. subtilis*, anotando exatamente os lugares e horas em que se nutriam de sangue antes de levantarem voo. Foram picados também por “uma quinzena de pequenos dípteros pertencente ao gênero *Phlebotomus*”. Os resultados do experimento foram infrutíferos. Nenhuma úlcera cutânea apareceu nos locais das picadas, levando-os a se questionarem: “Talvez fôssemos todos os dois refratários [ao botão do Oriente]?” (Sergent e Sergent, 1905, p. 674). A pergunta denota convicção de que era um díptero o transmissor da doença.

Na verdade, durante a primeira década do século XX, quando os *Phlebotomus* passaram a ser estudados de forma mais sistemática, poucos eram os indícios de que atuassem na transmissão da leishmaniose, como demonstra o comentário feito por Edmond Sergent a propósito de artigo publicado em 1909 por Alexandre Cambillet, no qual comunicava o diagnóstico de um caso em Fort Flatters (antiga Temassinine), no litoral argelino, onde não se tinha tido até então notícias da doença (Cambillet, 1909, p. 388). Após parabenizar o autor pela “interessante descoberta”, Edmond Sergent disse que havia “incriminado” o flebótomo como o propagador da doença cutânea, mas reconsiderara a hipótese ao constatar que era abundante em toda a Argélia, ao passo que o botão do Oriente parecia estar restrito à Biskra. Para ele, o diagnóstico de Cambillet dava “nova força” àquela teoria (Sergent, 1909 p. 391), já sugerida por André Pressat durante os já referidos trabalhos de profilaxia da malária no Canal de Suez, em 1905.

⁷² SERGENT Edmond e SERGENT Etienne. Note préliminaire sur une trypanosomiase des dromadaires d’Algérie. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 56, p. 120-122, 1904 ; Idem, Seconde note sur une trypanosomiase des dromadaires d’Algérie. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 56, p. 914 -916, 1904a

⁷³ Posteriormente descobriram que já havia sido descrito como *Aedes caspius* (Sergent, et al, 1933, p. 231).

Em 31 de dezembro de 1909, por acordo entre o governador-geral da Argélia, Charles Jonnart (1857-1927), e Albert Calmette (1863-1933), pesquisador que acabara de fundar uma filial do Instituto Pasteur na cidade de Lille, na França, foi criado o Instituto Pasteur da Argélia. Edmond Sergent foi nomeado seu primeiro diretor, com a incumbência de estudar as doenças infecciosas de homens, animais e plantas de interesse para a Argélia e para os países da África do Norte, sob direção do Instituto Pasteur de Paris. Sua nova filial era composta por cinco estabelecimentos localizados em diferentes partes da colônia francesa: no sudeste de Argel ficava o edifício principal, com laboratórios de microbiologia e parasitologia, uma biblioteca e um serviço de atendimento ao público, que cuidava da “vacinação gratuita” e da distribuição de soros, vacinas, fermentos e produtos microbianos (figura 27); um anexo, no centro da cidade de Argel, abrigava o Serviço Antirrábico e, após o meio-dia, o “escritório municipal” responsável pela distribuição dos referidos produtos biológicos e da recepção de materiais para análise bacteriológica; o anexo rural ocupava cinco hectares na colina de Kouba, um subúrbio argelino: lá ficavam os rebanhos de animais de grande porte que serviam para experiências ou para preparação de soros e vacinas. O Instituto Pasteur da Argélia compreendia ainda o laboratório saariano situado em Beni Ounif, cidade e comuna localizada na província de Béchar. Havia sido fundado em 1907 por Henri Foley como enfermaria para a população local. Por último, incorporou em 1927 a estação experimental junto ao pântano de Ouled Mendil, sediando ela experiências de “saneamento total de uma região completamente malárica”.

Com a fundação do Instituto argelino, as pesquisas de Edmond e Etienne Sergent ganharam vulto e passaram a contar com uma equipe formada por médicos, veterinários, zoólogos e químicos. Em 1914-1915, foram publicados os primeiros resultados das investigações sobre a leishmaniose cutânea naquela colônia francesa, a princípio como nota preliminar no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, em seguida como trabalho mais completo nos *Annales de L'Institut Pasteur*. Na verdade, tiveram de ser interrompidos os estudos após a deflagração da Primeira Guerra, mas para não perder a primazia naquelas promissoras proposições Edmond e Etienne Sergent, em colaboração com G. Lemaire e George Sévenet, decidiram dar publicidade às pesquisas em curso.

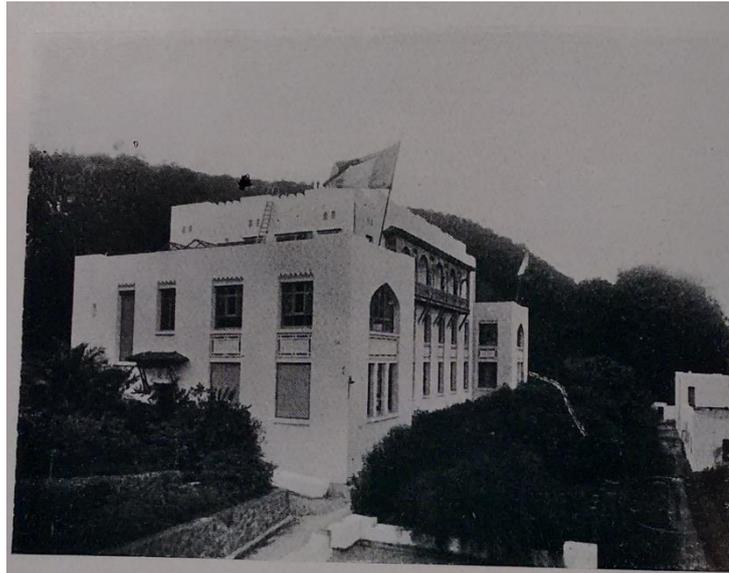


Figura 27: sede principal do Instituto Pasteur da Argélia em 1925. Notice sur l'Institut Pasteur d'Argelie, tome I. Recherches scientifiques, enseignement et missions, application pratiques (1900 – 1934). Alger 31-12-1934, p. 2

Inspirados por verificações realizadas em diferentes regiões de que algumas espécies de flebótomos se alimentavam também em animais de sangue frio, como cobras, lagartos e, em especial, lagartixas, os pesquisadores do Instituto Pasteur da Argélia elaboraram a hipótese de que o *geco* (*Tarântula mauritanica*), espécie bastante disseminada na Argélia, inclusive dentro das casas, poderia agir como reservatório natural de *Leishmania*; e o *Phlebotomus minutus* var. *africanus*, constantemente visto a se alimentar do sangue desses répteis, seria o propagador da doença cutânea humana (figura 28). Para testar a hipótese, examinaram o sangue de 319 *geckos* capturados em outubro de 1913 na cidade de Biskra, e conseguiram desenvolver 61 culturas de protozoários da família Trypanosomatidae: 28 com *Leptomonas*, 26 com *Trypanosoma* e outras 7 culturas mistas com esses dois protozoários. As *Leptomonas* identificadas nos répteis apresentavam “perfeita semelhança” com aquelas encontradas na doença cutânea humana. No trabalho publicado em 1915 consta que realizavam experimentos para comprovar isso, como a inoculação dos protozoários encontrados em *geckos* em escarificações na pele de seres humanos, macacos e ratos (Sergent et al., 1915, p. 320).



Figura 28: *Tarântula mauritanica*, popularmente conhecidos na Argélia como *Geckos*. Notice sur l'Institut Pasteur d'Argelie, tome I. Recherches scientifiques, enseignement et missions, application pratiques (1900 – 1934). Alger 31-12-1934, p. 151

No ano em que foi assinado o armistício, pondo fim à Primeira Guerra, um acontecimento inusitado deu força à hipótese com que trabalhavam. Louis Michel Parrot residia em Mac Mahon (atual Aïn Touta), cidade da província argelina de Batna, indene ao botão do Oriente. Em 16 de julho de 1918, capturou nas proximidades de sua casa 8 *Phlebotomus perniciosus* (fêmeas) e os colocou em uma gaiola que já continha 6 *Tarântula mauritanica* capturadas em El-Kantara, conhecido foco de leishmaniose cutânea. Uma forte gripe levou Parrot a ficar em repouso por vários dias (18 a 27 de julho), e a gaiola foi depositada num dos quartos de seu apartamento. Ao recuperar a saúde, constatou que os *Phlebotomus* haviam escapados; em novembro, começaram a aparecer os primeiros sinais da doença em membros de sua família (Parrot, 1919, p. 608). Primeiro a esposa apresentou cinco ou seis pápulas avermelhadas na parte inferior da coxa e no joelho direito; em seguida, o próprio Parrot percebeu uma pápula avermelhada em seu pé direito, e seu filho, George Parrot, de 13 anos, foi também infectado. Todos os integrantes da família foram submetidos a biópsias que constataram grande quantidade de *Leishmania* nos tecidos analisados (Parrot, 1919, p. 609, 610).

Segundo o médico francês, aquele experimento forçado não constituía prova decisiva do papel dos *geckos* e dos flebótomos na transmissão da leishmaniose cutânea humana, mas era forte indício em favor dessa hipótese. Como não havia registro da doença cutânea na região, a única explicação plausível era que os flebótomos que haviam escapado da gaiola tinham adquirido o protozoário ao se alimentarem do sangue daquelas lagartixas, infectando em seguida os membros da família Parrot (Parrot, 1919, p. 608).

Fizeram aqueles pesquisadores então numerosas tentativas de reproduzir o botão do Oriente, em ambiente controlado, a partir de *Leptomonas* encontradas em *geckos*, tanto em seres humanos como em outros animais sensíveis à infecção, mas as experiências falharam completamente. Por mais que os parasitos encontrados nos répteis fossem semelhantes a *Leishmania tropica*, não pareciam ser patogênicos para humanos e outros mamíferos.

A equipe argelina não esmoreceu o ímpeto de provar que eram os *Phlebotomus* os vetores do botão do Oriente, contando com alguns indícios em favor dessa hipótese: a grande abundância das moscas naquela colônia francesa em comparação com a ausência ou a pequena população de outros insetos suspeitos, como *Cimex rotundatus* e *Stegomyia fasciata*; a frequente localização das úlceras em lugares do corpo desprotegidos durante a noite, indicando um vetor com hábitos noturnos. Além disso, acreditavam os irmãos Sergent e seus colaboradores que os protozoários encontrados no tubo digestivo de 6% dos flebótomos capturados por Charles Wenyon em Alepo, em 1911, e classificados como *Herpetomonas*, eram, na verdade, a *Leishmania tropica* em sua fase flagelar (Sergent et al, 1915, p. 319).

Contudo, não havia consenso sobre a(s) espécie(s) de *Phlebotomus* capazes de transmitir o botão do Oriente. Em 1914, Edmond Sergent constatou a existência de três espécies na colônia francesa: *Phlebotomus papatasii*, *P. minutus* var. *africanus* e *P. perniciosus*. Três anos depois, Louis Parrot descreveu uma espécie nova: *P. sergenti* (Sergent, 1914, p. 660; Parrot, 1917, p. 564). Os pesquisadores do Instituto Pasteur da Argélia deram início então a um ambicioso programa de pesquisas que previa seis etapas: 1ª - captura intensiva de *Phlebotomus* nas diversas áreas endêmicas da Argélia; 2ª - transporte em vida das moscas capturadas para Argel; 3ª - tentativa de transmissão da leishmaniose cutânea a quatro voluntários humanos; 4ª - caso as moscas se recusassem a picar, tentativa de transmissão por inoculação do produto da moagem de flebótomos; 5ª - de maneira acessória, e se o permitisse o número de insetos chegados vivos a Argel, inoculações em ratos e macacos; 6ª – por último, pesquisa direta de flagelados no organismo dos *Phlebotomus* (Sergent et al, 1926, p. 413, 414).

A primeira parte do programa foi executada em julho e setembro de 1921, sendo Louis Parrot enviado a três áreas endêmicas da Argélia: Biskra, El-Outaya e El-Kantara.⁷⁴ Capturou aí 2.771 espécimes, separou 425 para investigações microscópicas e enviou o restante - 2.282 *Phlebotomus papatasi*, 8 *P. perniciosus* e 56 *P. minuts* var. *africanus* - ao Instituto Pasteur da Argélia, a 600 quilômetros de Biskra, através de trinta envios postais consecutivos. Devido à duração da viagem (3 a 4 dias) a maior parte das moscas não sobreviveu a ela. Chegaram vivos apenas 559 *Phlebotomus*, o que prejudicou as tentativas de infectar humanos. Como as moscas se recusassem a picar, foram mortas com vapor de clorofórmio, trituradas com água fisiológica e, em seguida, aplicadas em escarificações feitas no antebraço de quatro voluntários que nunca haviam contraído o botão do Oriente. A exceção de Parrot, que já havia tido a doença, todos os autores da pesquisa também participaram do experimento (Edmond e Etienne Sergent, André Donatien e Maurice Béguet). Cada um recebeu o produto da moagem de apenas uma espécie de *Phlebotomus* (Sergent et al., 1921, p. 1031; Sergent et al., 1926, p. 414, 415; Sergent et al., 1926a, p. 5).

As escarificações logo cicatrizaram sem deixar traço de infecção; mas em 13 de novembro, isto é, 2 meses e 24 dias após a inoculação, o veterinário André Donatien, que havia retornado à França, e que tinha recebido o produto da moagem de 7 *P. papatasi* capturados no Hospital Militar de Biskra, constatou que, no exato lugar da escarificação, irrompera uma pápula vermelha com numerosas *Leishmania* (figura 29).

⁷⁴ SERGENT *et al.* Transmission du clou de Biskra par Le phlébotome (*Phlebotomus papatasi* Scop.). *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences*, v. 173. 1921, p. 1031-1032. DEDET, J. P. Histoire de la médecine. Les découvertes d'Edmond SERGENT sur la transmission vectorielle des agents de certaines maladies infectieuses humaines et animales. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, vol. 100, n.2, p. 147 – 150, 2007 Os três principais artigos sobre as pesquisas feitas no Instituto Pasteur da Argélia apresentam pequena incoerência em relação à duração da expedição de Louis Parrot. Aquele enviado à *Académie des Sciences* indica que foi realizada entre os dias 15 de julho a 18 de setembro. Já as narrativas posteriores, publicadas nos *Annales de L'Institut Pasteur* e nos *Archives de L'Institut Pasteur d'Algérie*, referem-se ao período de 15 de julho a 15 de setembro de 1921 (Sergent et al., 1921, p. 1031; Sergent et al., 1926a, p. 5; Sergent et al., 1926, p. 414).

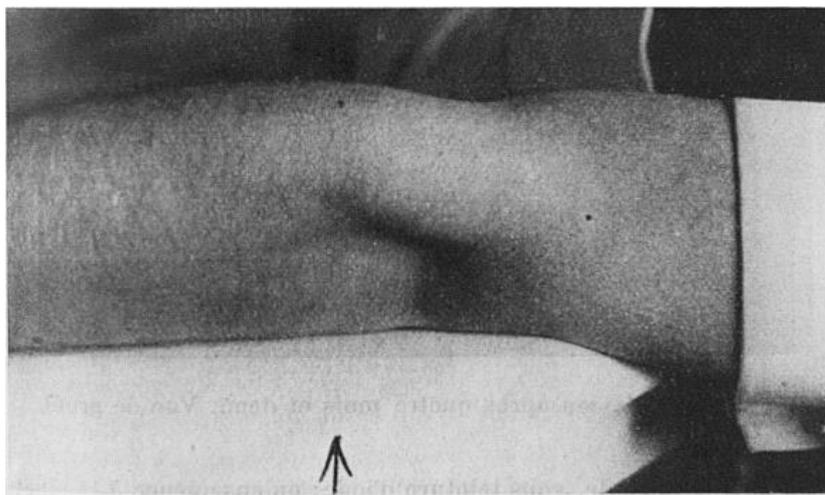


Figura 29: Ferida proveniente do experimento realizado no Instituto Pasteur da Argélia em 1921. SERGENT, Edmond et al. Transmission expérimentale du bouton d'orient (clou de Biskra) à l'homme par *Phlebotomus papatasi* (Scopoli). *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, v. 40, n. 5, p. 411-430, Paris, 1926.

Assim foi realizada a primeira experiência positiva de transmissão da leishmaniose cutânea através de *Phlebotomus* capturados na natureza, revelando a existência da forma infectante do parasito do botão do Oriente no organismo dessas moscas hematófagas. Os irmãos Sargent e seus colaboradores rapidamente redigiram uma pequena nota para anunciar aquele “trunfo científico” do Instituto Pasteur da Argélia. Émile Roux, diretor da matriz parisiense, leu-a na sessão de 21 de novembro da *Academie de Sciences*, apenas oito dias após os primeiros sinais de sucesso do experimento (Sergent et al., 1921, p. 1030-1032). No entanto, a nota suscitou mais dúvidas do que certezas. Os pesquisadores do Instituto argelino não conseguiram visualizar o protozoário nas preparações injetadas nos voluntários humanos, e assim indagavam: de que modo o *Phlebotomus papatasi* adquiria e transmitia a *Leishmania* a seres humanos? Seriam as leishmânias um hospede natural do intestino do inseto ou provieram de um reservatório externo? (Sergent et al., 1921, p. 1032)

A partir de então, a prioridade da equipe argelina passou a ser o estudo da biologia e do comportamento dos flebótomos a fim de entender a origem e evolução das *Leishmania* em seu organismo e o modo como era inoculada no hospedeiro humano. Em 11 de janeiro de 1922, pouco mais de um mês após a leitura da nota de pesquisa, Louis Parrot publicou artigo no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* detalhando o processo de captura dos flebótomos utilizados no experimento e sua distribuição geográfica. Apesar de terem obtido resultados positivos apenas com o *P. papatasi*, que parasitava exclusivamente vertebrados de sangue quente, Parrot não abandonou a hipótese dos *geckos* (vertebrados de sangue frio) como

reservatórios naturais da *Leishmania tropica* (Parrot, 1922, p. 87). E ele destacou uma singularidade observada durante a alimentação do *P. papatasii*, não identificada nas outras espécies coletadas, que poderia indicar o mecanismo de transmissão da doença. Durante a sucção de sangue, o inseto “produzia pelo ânus, com intervalos rítmicos de duração de 20 a 30 segundos, uma bolha de líquido intestinal clara, comparável a uma bolha de sabão, que pouco a pouco crescia e, em seguida, explodia em pequenas gotículas” (Parrot, 1922, p. 90). Já se sabia que na Doença de Chagas eram as fezes do barbeiro infectantes, e assim supôs Parrot que fenômeno análogo ocorresse na disseminação das *Leishmania*.

O grande desafio das pesquisas realizadas na Argélia passou a ser o encontro de *Phlebotomus* naturalmente infectados. Apesar de repetidas tentativas, Louis Parrot não conseguiu identificar flagelados nos *Phlebotomus* capturados, o que colocava em dúvida as conclusões apresentadas à *Academie de Sciences*. Charles Wenyon engrossou o coro dos críticos: apesar de ter sido o primeiro a sinalizar a existência de protozoários flagelados no organismo de *Phlebotomus* (1911), julgou possível que as moscas capturadas no Hospital Militar de Biskra tivessem adquirido protozoários pouco tempo antes da captura, desempenhado, assim, papel meramente mecânico na transmissão da doença cutânea. Para Wenyon, a equipe da Argélia demonstrara apenas que o *P. papatasii* era capaz de abrigar por três dias, pelo menos, a forma infectante do agente causal do botão do Oriente (Wenyon, 1922, p. 190).

Curiosamente, os pesquisadores do Instituto Pasteur da Argélia demoraram quatro anos para refutar essas críticas. Em dois artigos repletos de icnografia, descreveram a evolução clínica da úlcera cutânea provocada em André Donatien, que demorou sete meses até cicatrizar; conseguiram reproduzi-la em animais de laboratório (ratos brancos e cães) a partir de protozoários colhidos diretamente no antebraço do veterinário francês (Sergent et al, 1926a, p. 11-15; Sergent et al, 1926, p. 422-427). Contestando Wenyon, defenderam enfaticamente o experimento realizado em 1921:

Durante o tempo que um de nós permaneceu em Biskra, em junho, agosto e setembro de 1921, e a despeito de atentas pesquisas realizadas com o auxílio de médicos civis e militares da cidade, nenhum caso de botão do Oriente em evolução foi constatado, nem na população civil nem no pessoal do Hospital Militar, onde os insetos foram coletados. Certo número de pessoas apresentava apenas as cicatrizes de “botão” aparecido durante o outono ou inverno precedentes, mas estavam completamente curadas. De outra parte, para quem conhece a situação isolada do forte Saint-Germain, onde fica o Hospital Militar, e para quem sabe do comportamento caseiro e do baixo alcance de voo dos flebotomíneos, não é admissível a hipótese de que um *papatasii* viesse

de longe atrapalhar a sinceridade da experiência (Sergent et al., 1926a, p. 16, 17; Sergent et al., 1926, p. 428, 429).

No entanto, Edmond e Etienne Sergent e seus colaboradores reconheciam que ainda havia um longo caminho a percorrer até elucidar todas as questões relativas à transmissão da leishmaniose cutânea: era preciso esclarecer a maneira pela qual o parasito era transmitido do hospedeiro invertebrado ao vertebrado; se existia, fora do inseto, um reservatório natural; e se outras espécies de flebotomos podiam propagar a dermatose nos múltiplos focos endêmicos existentes no mundo (Sergent et al., 1926, p. 429).

Louis Parrot e André Donatien foram novamente enviados a Biskra, entre 5 e 29 de setembro de 1926, para coletar *Phlebotomus* no Hospital Militar da cidade. Não conseguindo número suficiente de exemplares naturalmente infectados, procuraram contaminar os insetos em laboratório. Das 181 fêmeas de *P. papatasi* capturadas, apenas uma estava naturalmente infectada. Em Argel, 62 fêmeas desse flebotomíneo foram alimentadas com sangue de ratos brancos experimentalmente infectados, detectando-se em seguida leishmânias nos organismos de 17 moscas. Mas os *Phlebotomus* mais resistentes sucumbiam no quarto dia do experimento, não conseguiram acompanhar todo o desenvolvimento do parasito em seu organismo, mas verificaram que aí se apresentava a fase flagelar. Tentaram replicar a doença em animais de laboratório a partir do material encontrado no intestino desses *Phlebotomus*, mas não tiveram sucesso, concluindo que os protozoários não haviam atingido a forma infectante (Parrot e Donatien, 1927, p. 20).

Um balanço das pesquisas feitas por Parrot e Donatien entre 1921 e 1926 mostra que examinaram 2.233 *Phlebotomus*, dos quais apenas dois estavam naturalmente infectados, o que dava, em média, 1 infectado para cada 1.000 exemplares capturados na natureza (Parrot e Donatien, 1927, p. 12). Proporção muito baixa, mas considerada compatível com as pesquisas que vinham sendo feitas por Saul Aaron Adler (1895-1966) e Oscar Theodor (1898-1987) na recém-fundada Universidade Hebraica, na Palestina (Parrot e Donatien, 1927, p. 12).

Logo após o experimento feito pelos pesquisadores do Instituto Pasteur da Argélia, no Brasil, Henrique Aragão teve sucesso em conduziu experimento similar no Instituto Oswaldo Cruz. Mas, antes de irmos à cena americana, examinaremos estudos feitos por Saul Adler e Oscar Theodor no Departamento de Microbiologia da recém-fundada Universidade Hebraica, uma vez que foram decisivos para a elucidação da problemática da transmissão da leishmaniose cutânea.

3.4. Saul Adler e definição do mecanismo de transmissão do botão do Oriente

Saul Aaron Adler (1895-1966) nasceu em 17 de maio de 1895 na cidade de Karelitchy, na Bielo-Rússia, em família humilde e de forte tradição judaica. Quando tinha apenas cinco anos de idade, seus pais emigraram para a Inglaterra e fixaram residência na cidade de Leeds, e foi na Universidade de Leeds, onde Adler cursou medicina entre 1912 e 1917. Durante a 1ª Guerra Mundial, serviu como oficial médico do Royal Army Medical Corps na Mesopotâmia (atual Iraque), por três anos. Lá teve o primeiro contato com as doenças tropicais, em especial as leishmanioses. Assim que foi desmobilizado, fez estudos de especialização, por cerca de um ano na Liverpool School of Tropical Medicine. Teve então contato com diversos expoentes da medicina tropical, entre os quais Robert Newstead, que, como vimos acima, estava empenhado na sistematização dos *Phlebotomus* encontrados mundo afora. Entre 1921 e 1924, Adler trabalhou como assistente de pesquisa no Sir Alfred Jones Laboratory, em Serra Leoa, na África ocidental, desenvolvendo pesquisas sobre diversas doenças tropicais, em especial a malária (Shortt, 1967, p. 2, 3).

Em 1924, já casado com a também judia Sophie Husden, com quem teria três filhos, Saul Adler foi convidado a trabalhar no Departamento de Microbiologia da Universidade Hebraica, que seria inaugurada no ano seguinte. Convicto sionista, prontamente aceitou o convite e mudou-se para Jerusalém, então sob a tutela do Reino Unido. Em 1925, em companhia do entomólogo Oscar Theodor (1898-1987), que seria seu principal assistente de pesquisa nos próximos 14 anos, publicou os primeiros resultados de pesquisas sobre a transmissão da leishmaniose cutânea em Jericó, conhecido foco endêmico da Palestina. Eles praticamente repetiram o experimento realizado quatro anos antes na Argélia, com a diferença de que inocularam apenas o produto de moagem dos tubos digestivos dos *Phlebotomus*. Talvez por isso, tenham conseguido reduzir o tempo de incubação da doença: ao invés dos 2 meses e 24 dias da experiência argelina, os primeiros sinais da doença apareceram em 36 dias no voluntário humano (Adler e Theodor, 1925, p. 365).

No ano seguinte, utilizando a mesma técnica, conseguiram induzir três novos casos da doença cutânea a partir de quatro *P. papatasi* naturalmente infectadas, que foram encontrados em meio a 3.850 espécimes capturados na natureza. Os primeiros resultados dos pesquisadores da Universidade Hebraica foram classificados como ‘esplendidos’, pois, em apenas dois anos, conseguiram induzir quatro casos da doença cutânea, ao passo que na Argélia apenas um caso

humano foi demonstrado. Mas o pequeno número de flebótomos naturalmente infectados continuava a atrapalhar as pesquisas que buscavam entender o comportamento da *Leishmania* no corpo do vetor, determinar o tempo necessário para que se tornasse infectante e o modo pelo qual as moscas transmitiam a doença a hospedeiros vertebrados (Adler e Theodor, 1926, p. 175-189).

Saul Adler e Oscar Theodor desenvolveram, então, uma nova técnica para infectar as moscas em laboratório: consistia em nutri-las com suspensão de culturas de *L. tropica* através da membrana da pele de coelhos. Os pesquisadores da Universidade Hebraica conseguiram assim acompanhar todo o ciclo evolutivo da *L. tropica* no tubo digestivo de *P. papatasi*, verificando que o protozoário demorava oito dias até tornar-se novamente infectante. Chegaram a esta conclusão após induzirem seis novos casos de leishmaniose cutânea, a partir de protozoários cultivados. No entanto, foram malsucedidas todas as tentativas de transmitir a doença cutânea a voluntários humanos diretamente, ou seja, a partir de moscas que houvessem sugado o sangue de pacientes com leishmaniose (Adler e Theodor, 1927, p. 111-134; Shortt, 1967, p. 6, 7).

As experiências realizadas em Jerusalém reforçaram as conclusões obtidas no Instituto Pasteur da Argélia, trazendo mais evidências sobre o papel dos *Phlebotomus* na transmissão da leishmaniose cutânea. Mas faltava determinar o modo pelo qual a mosca propagava a doença para, em seguida, reproduzir um caso humano diretamente através do flebótomo. Saul Adler e Oscar Theodor passaram, então, a dissecar grande quantidade de moscas artificialmente infectadas, em variados intervalos de tempo, para entender o comportamento da *L. tropica* no interior destes insetos. Perceberam que as formas flageladas do parasito tendiam a se fixar na parte anterior dos tubos digestivos, indo na “contracorrente” do processo de evacuação, o que indicava que a propagação da doença cutânea se dava através de picadas, não de dejeções. Isso foi demonstrado quando os dois pesquisadores israelenses identificaram o parasito nas membranas de pele de coelhos utilizadas na nutrição de moscas infectadas há mais de oito dias (Short, 1967, p. 6, 7).⁷⁵

⁷⁵ Por meio desta técnica, Adler demonstrou que era possível (em laboratório) a transmissão de *L. tropica* de uma mosca para outra, diretamente. Depois de infectar um flebótomo, alimentando-o numa cultura de *L. tropica*, a mosca foi centrifugada em solução salina estéril, para remover bactérias, e seu intestino dissolvido em solução salina estéril misturada a sangue de coelho desfibrinado. Outras moscas foram então alimentadas nessa suspensão, através da membrana de pele de coelho, e elas infectaram-se (Adler e Theodor, 1929).

Para rastrear toda a cadeia de transmissão, era necessário ainda demonstrar um caso da doença cutânea em humano ocasionado diretamente por picadas de *Phlebotomus* naturalmente infectado ou infetado ao sugar o sangue de um doente. Em 1928, em balanço das pesquisas realizadas nos últimos três anos, informaram que já haviam tentado reproduzir o botão do Oriente em doze voluntários humanos e um filhote de cachorro através de picadas de 253 *P. papatasi*, mas em nenhum caso obtiveram resultado positivo. Eles então, reformularam a proposta de pesquisas e decidiram infectar outra espécie flebótomo existente em Jericó, o *P. sergenti*. Em pouco tempo obtiveram sucesso e verificaram que esta espécie era hospedeiro intermediário e vetor ainda mais eficiente que o *P. papatasi*, uma vez em que a *L. tropica* completava seu ciclo biológico dois dias mais rápido do que o observado na última espécie.⁷⁶ Em novo experimento, Adler e Theodor conseguiram induzir um único caso botão do Oriente em voluntário humano através da picada de *P. sergenti*. O resultado foi considerado “duvidoso” pelos pesquisadores do Instituto Pasteur da Argélia e pelos próprios autores do experimento pois o voluntário infectado havia residido numa região endêmica. Apesar disso, declararam Adler e Theodor ser “impossível abandonar a teoria flebotomínica da leishmaniose, porque a maior parte das evidências a favorecem, e todos os outros insetos sugadores de sangue até agora sugeridos podem ser excluídos com segurança” (Adler e Theodor, 1929, p. 289-300; Sergent et al, 1933, p. 233. Kiling-Kendrick, 2013, p. 133).

Nos anos seguintes, parecem ter abandonado as pesquisas sobre a transmissão do botão do Oriente para se dedicar ao estudo leishmaniose visceral. Consideravam praticamente resolvida a primeira questão estava com acúmulo de evidências sobre o papel desempenhado pelos flebótomos. Mas, Adler só conseguiria a prova cabal da relação *Phlebotomus*-leishmaniose cutânea em 1941, quando, junto a M. Ber, obteve sucesso - “com notável facilidade” - em produzir 27 úlceras cutâneas em cinco voluntários humanos, a partir das picadas de 26 *P. papatasi* experimentalmente infectados com *L. tropica* (Adler e Ber, 1941, p. 803 – 809; Killing-Kendrick, 2010, p. 5).

Mas, a mesma relação poderia ser replicada para as leishmanioses encontradas na América do sul, com sua marcada predileção pelas partes mucosas do corpo? O diretor do Instituto Pasteur de Túnis, Charles Nicolle, achava que não. Durante expedição realizada ao norte da Argentina, em 1925, declarou que a hipótese dos flebótomos não deveria ser válida

⁷⁶ No *P. papatasi*, os protozoários de *Leishmania* demoravam oito dias para completar seu ciclo biológico e atingirem sua forma infectante. Adler e Theodor verificaram que o comportamento do parasito no *P. sergenti* era semelhante ao observado na primeira espécie, mas com a vantagem do seu ciclo biológico se completar, dois dias antes, tornando-o infectante em apenas seis dias (Adler e Theodor, 1929).

para as leishmanioses encontradas nesta região, uma vez que grande parte dos casos (2/3) comprometiam a mucosa nasal, e o próprio ato de respirar repeliria insetos de tão diminuto tamanho (Nicolle, 1925, p. 806). Nos próximos tópicos analisaremos as pesquisas que buscavam averiguar o modo de propagação das leishmanioses no Novo Mundo.

3.5. A Leishmaniose Tegumentar Americana e seus possíveis modos de transmissão

No livro publicado em 1917, Alphonse Laveran (p. 494-495) registra que era “uma opinião amplamente aceita na América que a leishmaniose ulcerosa se desenvolvia como resultado da picada de insetos”, acusando-se em geral os que predominavam em determinada região ou que produziam as picadas mais dolorosa. O caráter predominantemente florestal da doença americana a afastava de sua congênera oriental, que grassava sobretudo em vilas e cidades mais ou menos populosas. Por isso, era necessário investigar artrópodes com hábitos de vida selváticos nas regiões endêmicas da América do Sul.

Os mais variados insetos hematófagos foram apontados como possíveis propagadores da leishmaniose americana, e, como no Velho Mundo, os cientistas chegaram a eles seguindo muitas vezes informações fornecidas pelas próprias vítimas da doença.

No Panamá, a população local acusava a *mosca boyana*. Em Manaus, Alfredo da Matta suspeitou de uma espécie de carrapato (*Dermacentor electus*);⁷⁷ no Suriname, carrapatos também eram os principais suspeitos. No Peru, além de aracnídeo, os nativos incriminavam aranhas, coleópteros e mosquitos como transmissores da *uta*, e Edmundo Escomel supunha que a *espundia*, com sua localização frequente nas pernas, fosse transmitida por um inseto não alado (Escomel, 1911, p. 489-492). Na Itália, Giuseppe Franchini, ao tratar conterrâneos que haviam retornado do Brasil com leishmaniose, relatou que os enfermos associavam o início da doença a picadas de uma “mosca de cor esverdeada” popularmente conhecida como “cotunga” (Franchini, 1913, p. 219-233). No Paraguai, os coletores de erva-mate incriminavam um borrachudo vulgarmente conhecido como “*mbariguies*”, enquanto Luis Migone (1913, p. 210-218) acreditava que as picadas eram compatíveis com três espécies de carrapatos existentes no norte do país (*Amblyomma striatum*, *A. fossum* e *A. cajennense*) (Laveran, 1917, p. 495, 496).

⁷⁷ Neiva e Barbará (1917, p. 354) consideraram que havia um erro na determinação deste *Ixodidae*, já que o gênero *Dermacentor* não tinha representantes no Brasil.

Durante a expedição ao vale do Amazonas (1912-1913), Carlos Chagas verificou que os seringueiros culpavam a fumaça liberada na defumação da borracha pelo aparecimento das úlceras cutâneas e mucosas, tão comuns entre esses trabalhadores que viviam nas florestas (Cruz, 1915, p 347).

No contexto brasileiro, esse debate extrapolou a arena científica. A partir de 1912, alguns periódicos da capital federal, em tom alarmista, noticiaram o “perigo iminente” de uma epidemia de leishmaniose no país. Em fins daquele ano, *A Noite* (O Ministro... 26. Dez .1912, p. 1) publicou extensa reportagem sobre o assunto, fazendo referência ao número crescente de doentes internados na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. A reportagem foi motivada pela visita do então ministro da justiça, dr. Rivadávia Corrêa, a novas instalações do hospital - a 19ª enfermaria e o laboratório a cargo do dr. Fernando Terra, construídos com verbas de seu Ministério. De acordo com Terra, a Santa Casa poderia agora mapear com mais precisão aquela doença nova. “É verdade que ela existia, mas os casos, ao passo que iam aparecendo aqui, eram tratados uns como tuberculose, outros, como sífilis, outros ainda como dermatoses mal definidas etc. Hoje, graças aos melhoramentos introduzidos nesta casa, podemos fazer o exame microscópico e diagnosticar a leishmânia, que é como se sabe um protozoário” (ibidem). Não demorou muito para que a leishmaniose e a Santa Casa voltassem a ocupar a primeira página do mesmo periódico. Na verdade, passaram-se cinco meses e três dias até que outra matéria denunciasse a superlotação da 19ª enfermaria, que já não conseguia atender a pacientes vindos de vários pontos do país, cujo número crescia “diariamente”. Alertava o jornal para o perigo que ofereciam os portadores de lesões ulcerosas e pedia a Carlos Seidl (1867-1929), então diretor-geral de Saúde Pública, que providenciasse o isolamento das vítimas daquela “moléstia positivamente contagiosa” em enfermaria especial do Hospital São Sebastião (A Leishmaniose...29.mai.1913, p.1).

A matéria veio a lume mais ou menos à época em que Carlos Chagas proferiu a já citada conferência no Palácio Monroe sobre a viagem ao Amazonas. No relatório que escreveu a esse respeito, explicou:

Fizemos algumas pesquisas destinadas ao esclarecimento do mecanismo de contágio da leishmaniose, sem qualquer resultado favorável. O meio epidêmico não é o mais propício para a verificação desse ponto, porquanto não existe na Amazônia centro de grande intensidade epidêmica, estando a moléstia difundida por todas as regiões. Além de que, a abundância excepcional de hematófagos naquela região, todos eles sendo passíveis de exercer o papel transmissor, dificulta consideravelmente a orientação inicial para pesquisas visando esse objetivo.

Alguns observadores (...) emitem a hipótese de ser o flebotomíneo o hematófago transmissor. Voltamos da Amazônia convencidos da

improcedência desse pensar, porquanto justamente em regiões onde encontramos maior número de leishmaniósicos, não observamos um único exemplar de flebótomo, apesar de demoradas pesquisas. No rio Acre, por exemplo, na cidade de Empresa, foram numerosos os casos de leishmaniose verificados e aí, ou nas zonas vizinhas, não conseguimos encontrar o flebótomo. Justamente no rio Negro, onde menor número de leishmaniósicos observamos, foi onde mais abundaram, é verdade que sempre no interior das matas, os flebátomos.

Colhemos, como dado muito frequente, das informações dos doentes, ser o início da úlcera uma pequena saliência cutânea, que aumenta progressivamente de volume e se torna ulcerada. Muitos referem à picada de um inseto o aparecimento da afecção, não determinando fatos que possam orientar sobre a natureza provável do hematófago. (Cruz, 1913, p. 143)

Carlos Chagas cogitou os tabanídios (mutucas) como prováveis transmissores da leishmaniose, já que na Amazônia muitos deles atacavam vorazmente o homem. “Nas espécies mais abundantes e encontradas em todas as regiões fizemos demoradas pesquisas, infelizmente sem qualquer resultado apreciável” – lê-se no relatório produzido por Carlos Chagas sobre a expedição médico-científica ao vale do Amazonas (Cruz, 1913 [1972], p. 143). Esse grupo de dípteros hematófagos estava despertando a atenção de entomologistas e outros pesquisadores interessados em conduzir investigação sobre o modo de transmissão das doenças de natureza protozoáticas desde 1907, quando Adolpho Lutz, em seu penúltimo ano como diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo, fora contratado pelo governo do Pará para estudar as epizootias que afetavam o gado naquele estado.

Além de confirmar o papel etiológico daquele microrganismo, Lutz comprovou observação popular sobre a receptividade à doença das capivaras, reservatório silvestre do tripanossomo. Demonstrou, na realidade, que vários mamíferos eram suscetíveis à infecção experimental. Regressou a São Paulo, em dezembro de 1907, convencido de que os principais transmissores do *Trypanosoma equinum* eram duas espécies de mutucas abundantes nos campos de criação do Pará (*Tabanus importunus* e *T. trilineatos*).⁷⁸ Lutz se tornaria grande especialista nesse grupo de insetos, no âmbito do qual descreveria o maior número de espécies novas ao longo de sua trajetória como entomologista (Benchimol, 2006; Benchimol e Sá, 2006).

Carlos Chagas não foi o único a associar a transmissão das leishmanioses as mutucas. Como vimos anteriormente, no mesmo ano da divulgação desses resultados, Émile Brumpt e Alexandrino Pedroso fizeram uma expedição às regiões interioranas de São Paulo e às savanas

⁷⁸ Lutz, 1907, p.356-62; 1908, p.34-58; 1908, p.219-132, em 15 de junho de 1908. O trabalho foi reeditado em Benchimol & Sá, 2007, p. 59-76. Os trabalhos de Lutz sobre tabanídeos encontram-se em Benchimol & Sá, 2005.

mato-grossenses para estudar a leishmaniose e determinar seus possíveis transmissores. Procuravam um animal capaz de inocular o parasito em diversos pontos do corpo humano, devido aos frequentes casos de úlceras múltiplas num único indivíduo, e que apresentasse hábitos diurnos, pois acreditavam que a doença era contraída durante a jornada de trabalho nas florestas. No decurso da expedição, de 8 a 30 de setembro de 1913, Brumpt e Pedroso coletaram e examinaram diversas espécies de vermes, sanguessugas, ácaros, carrapatos, piolhos, percevejos, barbeiros, mosquitos, moscas, borrachudos, maruins e flebotomos que encontravam pelo caminho, mas foram eliminando um a um esses animais até chegarem a mesma conclusão do pesquisador do IOC: eram os tabanídeos os prováveis transmissores da leishmaniose na região (Brumpt e Pedroso, 1913a, p. 754-760). A conclusão não se baseou em verificações parasitológicas. Na primeira fase do inquérito, não investigaram a existência de protozoários flagelados no organismo dos possíveis vetores, buscando apenas correlações epidemiológicas. Deram atenção aos hábitos alimentares daqueles invertebrados de maneira a afunilar possíveis candidatos para posterior pesquisa parasitológica. Alguns doentes encontrados pelos expedicionários consideravam os flebotomos os “animais mais temíveis da floresta” devido a suas repetidas e dolorosas picadas, mas seus hábitos notavelmente noturnos e, sobretudo, as verificações feitas há pouco por Carlos Chagas na Amazônia levaram Brumpt e Pedroso (1913 p.759) a descartar essas moscas hematófagas como vetores da doença florestal.

A conclusão de Chagas não representava, porém, um ponto de vista consensual no Instituto Oswaldo Cruz. Apesar de seu diretor ter assinado o relatório oficial da expedição ao Amazonas, Oswaldo Cruz tinha opinião diferente do papel dos flebotomíneos na leishmaniose. Durante viagem a Paris, em 1914, em carta a Arthur Neiva, contou que havia assistido numa sessão da Société de Pathologie Exotique a apresentação de interessante trabalho do Instituto Pasteur da Argélia que apontava o *gecko* como possível reservatório de *Leishmania* na natureza. Os irmãos Sergent e seus colaboradores tinham apresentado convincentes correlações geográficas entre casos de leishmaniose e abundância de flebotomos na Argélia. Segundo Oswaldo Cruz, o IOC estava “bem mais adiantado” do que a equipe argelina para comprovar da teoria do *Phlebotomus*, e assim instigava Neiva: “você bem que podia se encarregar disso e evitar que tenhamos nova derrota como a de Bauru”.⁷⁹ Se conseguisse provar a transmissão da leishmaniose no Brasil por flebotomíneos, isso representaria um grande triunfo científico pois as leishmanioses estavam na ordem do dia da medicina tropical.

⁷⁹ Cruz, Oswaldo. G. Carta a Arthur Neiva, em 14.7.1914. FGV/CPDOC, Arquivo Arthur Neiva, ANc 03.05.25.

Neiva já tinha fixado a atenção nos *Phlebotomus* durante a epidemia de Bauru, tendo verificado que havia grande abundância dessa mosca hematófaga nas áreas endêmicas do interior paulista. É interessante ver as observações feitas pelo entomologista do Instituto Oswaldo Cruz nos canteiros de obras da Noroeste do Brasil. Depois de descartar os Tabanidae, Ixodidae, Culicidae e Reduviidae como possíveis transmissores, restaram “três gêneros de hematófagos: *Simulium*, *Ceratopogon*, *Phlebotomus* e todos os da ordem *Siphonaptera*, compreendendo todos os gêneros e espécies chamados comumente de pulgas” (Neiva e Barbará, 1917, p. 338). O gênero *Ceratopogon* acabou sendo excluído também devido à sua raridade lá. Na Itália, Carlo Basile (1913, p. 468-470) e Giuseppi San Giorgio (1911, p. 231-233; 1911, p. 89-90) afirmaram ter conseguido transmitir a leishmaniose a cães por intermédio de pulgas. Basile (1910, p. 158-160) e Sangiorgi (1911) estavam entre os primeiros investigadores europeus a demonstrar o papel provável do cão como reservatório da leishmaniose visceral infantil ou Mediterrânea, ainda que só mais tarde fossem obtidas as primeiras provas confirmando esta hipótese, quando Adler e Theodor (1932, p. 402-412; 1935, 516-542) demonstraram que o parasita podia ser transmitido do cão ao homem por meio de flebotomíneos.⁸⁰

Neiva conhecia esta literatura e como se podia supor que no noroeste do Brasil, onde se desenvolveu a epidemia de leishmaniose cutânea e muco-cutânea, fossem raras as pulgas, por se tratar de uma zona desabitada, ele relatou um fato que reputava de grande importância. Havia acampado no porto de São João, na margem esquerda do rio Tietê, em lugares onde haviam estado turmas da E. F. Noroeste do Brasil que abriam caminho ao leito da ferrovia, e que precediam em vários meses o grosso do pessoal. Levavam aqueles homens cães e dormiam no chão, o que favorecia a multiplicação das pulgas, “em tais números que foram um tormento para os que acamparam depois nos mesmos lugares” (Neiva e Barbará, 1917, p. 338-339). Ainda assim, o pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz não ficou inclinado a acreditar nestes insetos como vetores da *Leishmania braziliensis*.

“Os dípteros do gênero *Simulium* nos pareceram menos prováveis transmissores que os flebótomos,” – prossegue Neiva – “por já estarmos familiarizados com várias espécies daquele gênero onde o mal era desconhecido; por exclusão resta somente o *Phlebotomus*, inseto que pela primeira vez encontramos em liberdade, e em tal abundância que chamava a atenção dos habitantes de Itapura, que os chamavam de *barigui* ou *birigui*, denominação que rapidamente

⁸⁰ Mais recentemente, Gramiccia et colaboradores (1982) mostraram a identidade dos parasitas isolados do cão e do homem (Pozio, Gradoni & Gramiccia, 1985, p. 544).

se espalhou entre os homens que trabalhavam na construção. Estes dípteros são de enorme atividade, atacam durante o dia somente na sombra da floresta, e à noite quando há luz, em toda parte são fotófilos. Voam sem serem ouvidos, pois o fazem silenciosamente e são por isso, pela maneira como pousam e por sua cor os menos visíveis entre os hematófagos. Com o passar do tempo, tivemos a oportunidade de fazer excursões, por várias partes do Brasil; a suspeita de que o flebotomo é o transmissor da leishmaniose não fez mais do que aumentar em nosso ânimo (Neiva e Barbará, 1917, p. 339-340).

A partir de então, Neiva ficou atento à presença dessa mosca hematófaga em lugares onde ocorriam casos de leishmaniose, como a cidade de Niterói e os bairros de Jacarepaguá e Deodoro, no subúrbio carioca. Chegou a declarar que não ficaria surpreso se casos da doença surgissem nos bairros de Laranjeiras, Gávea, Tijuca, Santa Teresa e Largo do Machado pois havia encontrado numerosos flebotomos aí (ibidem, p. 340).

De março a outubro de 1912, Artur Neiva e Belisário Pena percorreram a cavalo ou em lombo de mula sete mil quilômetros pelos Estados da Bahia, Pernambuco, Piauí e Goiás (Penna & Neiva, 1916, p. 74-224). Em áreas secas sem floresta verificaram que a leishmaniose era completamente desconhecida, mesmo na margem esquerda do rio São Francisco, onde havia simuliídeos e ceratopogonídeos em abundância, e, significativamente, as investigações feitas por eles deram resultados negativos quanto à presença do *Phlebotomus* nessas áreas. Em Goiás, zona de transição, marchando para o norte, aproximaram-se de áreas florestais, e logo apareceram as *feridas bravas* e abundantes flebotomos lá conhecidos pelo nome vulgar de *tatuquiras*. Embora Chagas não tenha encontrado flebotomos na Amazônia, na expedição que chefiou à mesma época, Lutz e Neiva descreveram espécie nova procedente de lá, *Phlebotomus squammiventris*, a partir de material fornecido por Antônio Gonçalves Peryassú.⁸¹

Como vimos, em julho de 1915, Neiva assumiu a direção da seção de zoologia e parasitologia do recém-inaugurado Instituto Bacteriológico de Buenos Aires. E com Belarmino Barbará, realizou importantes pesquisas sobre a leishmaniose no norte da Argentina, as quais, curiosamente, representaram um revés para a teoria do *Phlebotomus*. Apesar da *expertise* do pesquisador brasileiro, que havia publicado com Adolpho Lutz em 1912 o já referido estudo sobre os flebotomíneos do Brasil, ele não conseguiu encontrar esses insetos no país vizinho, mesmo tendo diagnosticado mais de 40 casos da doença. No entanto, diferentemente de Carlos

⁸¹ A abundância dos flebotomíneos na Amazônia fora confirmada por “Ducke, no Boletim do Museu Paraense”, mencionando ainda Neiva e Barbará (1917, p. 341) “trabalho publicado na Itália por Tiraboschi, que recebeu material da Amazônia, e que identificou como *Phlebotomus papatasi*, espécie europeia que não existem na América do Sul”. Sobre Peryassú ver Benchimol & Sá (2006).

Chagas, Neiva não considerou que isso devesse levar ao abandono da teoria que os irmãos Sargent buscavam comprovar, em outro contexto epidemiológico.

Pouco se sabe sobre a biologia dos *Phlebotomus*, não só aqui, mas também na Europa, devido à dificuldade de cultivá-los em cativeiro e encontrar suas larvas. Que em certas épocas o *Phlebotomus* desaparece está bem provado pelo fato de não ter sido ele encontrado por Chagas na Amazônia, onde tanto abunda; deve ter acontecido com ele o mesmo que nos aconteceu, devemos ter viajado pelas regiões de seu habitat em época pouco favorável. Isso nós podemos garantir, porque um de nós no noroeste [do Brasil] teve a oportunidade de observar o desaparecimento aparentemente total dos flebotomos à medida que se aproximavam os meses frios”. (Neiva e Barbará, 1917, p. 341-342).

Na Argentina, os doentes atribuíam a origem da leishmaniose à picada do *jejen* aqui (*Simulium*). Os Tabanidae e os Ceratopogoninae também foram incriminados. Nas margens do rio Bermejo, Neiva e Barbará foram picados por muitos mosquitos. Eles investigaram fluido seroso contido nas bolhas que se formavam no lugar das picadas assim como o conteúdo intestinal de simuliídeos, mas não encontraram flagelados. (p. 342)

O fato de ocorrerem epidemias em lugares antes desabitados levava à suposição de que o hospedeiro do parasita fosse um animal da floresta, como haviam proposto Brumpt e Pedroso (1913, p. 97-136; 1913a, p. 752-762). Cogitaram eles na possibilidade de que flagelados do intestino de insetos sugadores de sangue pudessem ser inoculados no homem quando este os esmagasse e coçasse o lugar do prurido. Como vimos, Brumpt e Pedroso chegaram a especular se certas plantas não hospedavam flagelados que pudessem ser inoculados no homem da mesma maneira. Neiva e Barbará (1917, p. 341-342) debruçaram-se sobre estas hipóteses e também sobre os lagartos da região por eles percorrida, para se confirmavam lá as verificações recém-publicadas pela equipe dos irmãos Sargent sobre este hospedeiro de *Leishmania*. Foram infrutíferas todas estas pesquisas.

Mais sorte teve o médico e inspetor sanitário Augusto Gonçalves de Castro Cerqueira, que desde 1914 se dedicava ao estudo da leishmaniose tegumentar na Bahia. Ele pediu aos habitantes das zonas endêmicas que rodeavam a capital (Mata Escura, Campo Santo, São Lazaro, Brotas etc.) maiores informações sobre a doença e, se possível, exemplares dos “mosquitos mais abundantes e frequentes” naqueles lugares (Cerqueira de Castro, 1919, p. 25, 26). Pouco tempo depois, um capataz que auxiliava o médico no Serviço de Profilaxia da Febre Amarela, e que residia com a família em Mata Escura, contou que havia notado o aparecimento de uma úlcera que “dia a dia aumentava” na perna direita, no local em que um inseto lhe havia

picado enquanto capinava seu terreno. Conseguiu capturá-lo no exato momento em que era ferroadado, e o conservou, “embora morto”, em um canto de sua casa. O exame parasitológico revelou *Leishmania* em sua úlcera, mas o doutor Castro Cerqueira (1919, p. 26) perdeu acidentalmente “o espécime precioso que no nosso doente determinara a lesão leishmaniósica”.

Ele fez, então, capturas nas redondezas da casa do capataz e encontrou numerosos *P. intermedius*, popularmente conhecidos na região como *maruins*. Cerqueira mostrou exemplares da mosca a outros dois enfermos - um era vizinho do capataz, o outro residia em São Lazaro, área endêmica também - e ambos confirmaram ser aquele o inseto que lhes inoculava a doença. Como o *P. intermedius* era a única espécie descrita na Bahia, e aquela considerada a mais abundante em todo território nacional, o inspetor baiano concluiu que era a responsável pela transmissão da leishmaniose muco-cutânea no Brasil (Cerqueira de Castro, 1919, p. 27).

No Rio de Janeiro, não tardou muito para que se confirmasse a previsão de Arthur Neiva sobre o aparecimento da doença em áreas com elevada ocorrência de flebotomos. Em meados de 1921, um surto foi detectado pelo dermatologista Eduardo Rabello na região conhecida como “Águas Férreas”, no bairro das Laranjeiras,⁸² o que deu oportunidade para que Henrique de Beurepaire Rohan Aragão (1879-1946), chefe de serviço no Instituto Oswaldo Cruz, comprovasse o papel do *P. intermedius* na veiculação da doença.

Úmido e arborizado, o bairro das Laranjeiras era propício ao desenvolvimento dessas moscas hematófagas, sendo elas bem conhecidas por seus habitantes em razão das picadas “incômodas e dolorosas”. Aragão pediu-lhes que as apanhassem em suas casas e “sempre que possível aquelas que picavam as zonas inflamadas vizinhas das úlceras”. Conseguiu assim reunir 207 flebotomos “em boas condições” para suas experiências, todos da espécie *P. intermedius*.⁸³ Através de técnica semelhante àquela utilizada pela equipe do Instituto Pasteur da Argélia, Aragão (1922, p. 129-130; 1921a, p. 143-151) triturou os flebotomos, diluiu-os em água fisiológica e aplicou a emulsão nos focinhos e orelhas de onze cães novos e saudáveis. A grande maioria não sobreviveu ao experimento e foi a óbito, sem sinais da doença.

Entre os três sobreviventes, um cão, inoculado em 28 de outubro de 1921⁸⁴ com emulsão de 5 *Phlebotomus* que três dias antes tinham picado um doente, desenvolveu, em janeiro de

⁸² Para maiores informações sobre esse surto de leishmaniose no Rio de Janeiro ver Magalhães, 2001.

⁸³ Vimos atrás que o *Phlebotomus intermedius* foi uma das quatro primeiras espécies de flebotomíneos descritas no Brasil por Lutz e Neiva, em 1912. Em 1922, o número de espécies descritas subia a quinze. Atualmente são conhecidas 211 espécies de flebotomíneos no território nacional. O *Phlebotomus intermedius* é atualmente denominado *Lutzomyia intermedia* (Dedet, 2007, p. 291).

⁸⁴ Como vimos, os pesquisadores do Instituto Pasteur da Argélia apresentaram os primeiros resultados de suas pesquisas em 21.11.1921. No artigo publicado por Aragão consta que a incisão no focinho do cachorro foi feita em 28.10.1921, portanto o experimento realizado no Rio de Janeiro foi concomitante ao da Argélia.

1922, um nódulo no local da inoculação (figura 30). Rapidamente, Aragão colheu material para exame parasitológico, mas nada encontrou. Aguardou cerca de um mês para que a ferida se desenvolvesse e repetiu o exame, em 10 de fevereiro, em material colhido com incisão mais profunda, encontrando então “raras leishmânias absolutamente típicas” (Aragão, 1922, p. 130).

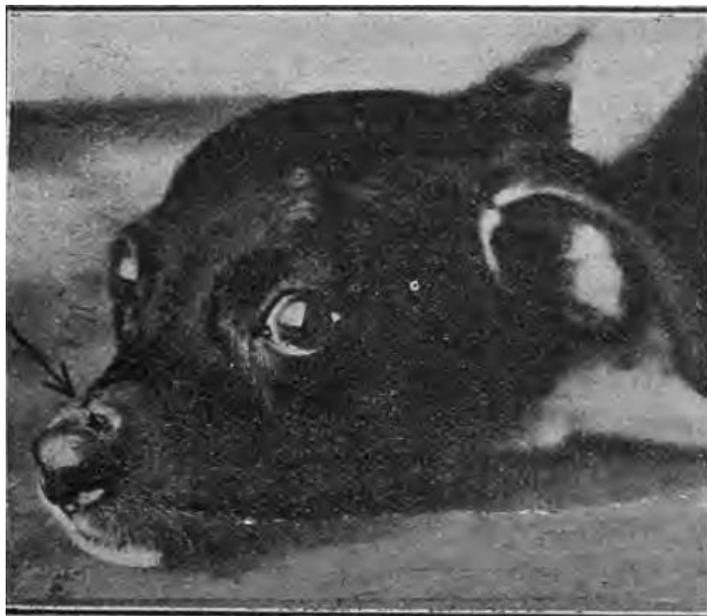


Figura 30: Cão infectado por *Leishmania*. ARAGÃO, Henrique. Transmissão de leishmaniose no Brasil pelo *Phlebotomus intermedius*. Rio de Janeiro, *O Brazil-Médico*, v. 36, n. 1, p. 129-130, 18.3.1922.

Para o pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, o resultado de seu experimento, somado às recentes conclusões dos pesquisadores da Argélia, constituíam “prova segura” de que o *Phlebotomus intermedius* Lutz e Neiva era capaz de veicular a *Leishmania tropica*. Aragão declarou que o próximo estágio da pesquisa seria investigar se as demais espécies do díptero existentes no Brasil e outros insetos sugadores de sangue poderiam também transmitir a doença (Aragão, 1922, p. 130).

No cenário internacional, o experimento do microbiologista do IOC não foi considerado conclusivo, pois ele obtivera apenas um resultado positivo, com raras leishmânias. A cidade do Rio de Janeiro era considerada área endêmica, e os flebotomos podiam ter adquirido o parasito pouco tempo antes da captura, e tê-lo transmitido mecanicamente ao canídeo. Além disso, Aragão não elucidara uma questão candente já assinalada pelos pesquisadores argelinos: seriam esses protozoários parasitos normais dos flebotomos ou eram adquiridos em alguma fonte externa?

Não é possível saber em que medida ele deu continuidade a seu programa de pesquisas, mas em 1927, Aragão publicou outro artigo nas *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* confirmando as conclusões da nota veiculada em *O Brazil-Médico* (18.3.1922), mas agora o

Phlebotomus intermedius Lutz e Neiva era apresentado como o transmissor não da *Leishmania tropica*, e sim da *Leishmania brasiliensis* Vianna (Aragão, 1927, p. 183). As manifestações clínicas da doença no foco do Rio de Janeiro eram descritas com mais detalhe.⁸⁵ Apesar de não apresentar nenhuma novidade parasitológica relacionada à ferida provocada no focinho do cachorro, que cicatrizara espontaneamente em março de 1922, Aragão descartou a possibilidade de serem as leishmânias protozoários naturais das moscas, uma vez que elas eram observadas há muitos anos na região, sem que houvesse lá registros da doença. Era o homem e não o pequeno lagarto, como tinham sugerido os argelinos, o reservatório do parasita. Fora necessário que se estabelecesse nas Laranjeiras um portador dele “para que se formasse o foco e o mal se alastrasse dando lugar a cerca de 50 casos em 6 meses. Tão depressa, porém, foi este descoberto, e tratados ou afastados os doentes, para que a moléstia rapidamente desaparecesse, embora os insetos hematófagos nele existente continuassem os mesmos (Aragão, 1927, p. 179-180).

Para Aragão, a hipótese de serem as leishmânias parasitos naturais dos flebotomos talvez explicasse o aparecimento da doença entre trabalhadores empregados na derrubada de matas, em zonas mais ou menos desertas, mas não se coadunava com a rápida difusão e posterior extinção do foco carioca.

No intervalo entre o primeiro e o segundo artigo de Aragão uma série de experimentos realizados na Universidade Hebraica de Jerusalém Saul Adler (1895-1966) e Oskar Theodor (1898-1987), se não comprovaram a veiculação das leishmanioses exclusivamente por flebotomíneos, ao menos trouxeram novas e importantes evidências em favor do papel dessa família de dípteros. Só nos anos 1940 seria plenamente aceita a teoria do *Phlebotomus*.⁸⁶ No Brasil, na década de 1960, segundo nossas pesquisas, ainda se discutia quais eram as espécies responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar em territórios onde não havia o *P. intermedius*, como Goiás, no planalto central (Barbosa, Reis e Silva & Borges, 1965, p. 1-9), e os especialistas de vários países ainda cogitavam em outros meios de transmissão, como os carrapatos, tanto nas leishmanioses cutâneas como nas viscerais.

Na América do Sul, em fins da década de 1920, a Argentina continuava a representar uma incógnita para a teoria do *Phlebotomus*. Apesar de terem sido identificados numerosos

⁸⁵ “A grande maioria das lesões ... era constituída por ulcerações comuns com o aspecto clássico das produzidas pela *Leishmania brasiliensis*. Essas lesões eram únicas ou múltiplas e localizadas nos membros inferiores e superiores, no pescoço, na face e na cabeça, sendo muito ricas em parasitas que podiam ser facilmente reveladas pelo exame de *frottis* e cortes. Também foi possível obter, em um caso, culturas dos parasitas abundantes e típicas” (Aragão, 1927, p. 181).

⁸⁶ Segundo Killick-Kendrick (2010, p. 5), a prova cabal desta relação só seria obtida na Índia, vinte anos após os experimentos dos irmãos Sergent, quando finalmente se conseguiu transmitir a leishmaniose visceral a cinco voluntários através das picadas de 26 flebotomíneos criados em laboratórios e infectados experimentalmente.

casos no norte do país, apenas uma espécie de flebotomíneo foi encontrada em 1923, e mesmo assim na província de La Plata, na região central, onde não se tinha notícia de leishmaniose. O ‘enigma’ argentino foi resolvido após a fundação de uma instituição voltada exclusivamente para o estudo das doenças tropicais naquele país, nas circunstâncias que examinaremos a seguir.

3.6. De Túnis a Jujuy: Charles Nicolle, Salvador Mazza e fundação da Missão de Estudo de Patologia Regional Argentina

Filho de imigrantes italianos da Sicília, de origem humilde, Salvador Mazza nasceu na cidade de Buenos Aires em 6 de junho de 1886 e cedo ficou órfão do pai. Coursou medicina na Universidade de Buenos Aires, entre 1903 e 1910, e, estudante ainda, foi ajudante interino da cátedra de fisiologia, chefiada pelo professor Horácio G. Piñero, em seguida ajudante de laboratório na cadeira de clínica epidemiológica, de Jose Penna. Após concluir a tese de doutoramento sobre “Formas nerviosas y cutâneas del aracnodismo” (1911), Mazza foi contratado como bacteriologista pelo Departamento Nacional de Higiene. O cólera grassava em diversos países europeus e ele foi incumbido de dirigir o laboratório do lazareto instalado na Ilha Martin Garcia, ajudando assim a impedir que imigrantes portadores do bacilo do cólera, mesmo assintomáticos, ingressassem no território argentino (Iglesias, 1981, p.11-12; Villagran, 1949, p. 59).

Debelada a pandemia, Mazza foi transferido para o Instituto Bacteriológico de Buenos Aires, e aí, em colaboração com Rudolf Kraus, desenvolveu produtos biológicos e terapêuticos para uso das forças armadas.⁸⁷ Em julho de 1915, Salvador Mazza começou a trabalhar no Laboratório Químico-Bacteriológico do Hospital Militar Central, onde tinha a responsabilidade de produzir comprimidos para esterilização química da água consumida pelos militares, quando em campanha, e de ministrar a disciplina Higiene Militar na Escola de Aplicação do Exército. Em setembro de 1916, em plena guerra mundial, foi enviado à Alemanha e Áustria-Hungria, com a missão de estudar a profilaxia das enfermidades que acometiam as tropas nas frentes de combate, e lá conheceu os laboratórios móveis transportados em vagões que acompanhavam os exércitos em movimento.⁸⁸

⁸⁷ Iglesias, 1981, p. 33-34. Para maiores informações sobre os produtos biológicos e terapêuticos fabricados ou desenvolvidos pelo Instituto Bacteriológico de Buenos Aires, ver Cavalcanti, 2013a, p. 221-237.

⁸⁸ Buschini & Zabala, 2015, p. 29; Godoy, 2013, p. 7; Sánchez, Pégola & Di Vietro, 2010, p. 51.

Ao retornar à Argentina, Mazza foi nomeado professor suplente de bacteriologia da Universidade de Buenos Aires, vindo a suceder seu titular, Carlos Malbrán, em 1920. Em fevereiro de 1923, viajou de novo, dessa vez como delegado da Universidade às comemorações do centenário de nascimento de Louis Pasteur, na cidade de Estrasburgo, França. Sua estadia na Europa prolongou-se por 19 meses, durante os quais visitou consagradas instituições como o Instituto Pasteur e o laboratório de parasitologia da Faculdade de Medicina de Paris, as escolas de medicina tropical de Londres e Liverpool e o Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo (Iglesias, 1981, p. 43; Villagran, 1949, p. 59). Após curta estadia na Itália, seguiu para o norte da África e realizou um ‘estágio de pesquisa’ de dois meses (2 de outubro a 4 de dezembro de 1923) com o diretor do Instituto Pasteur de Túnis, Charles-Jules-Henri Nicolle, que ganhara notoriedade por suas investigações sobre o tifo exantemático e a leishmaniose visceral do Mediterrâneo, o chamado calazar infantil. Como vimos, Nicolle incriminara um agente causal específico, *Leishmania infantum*, objeto de controvérsias entre os especialistas da área.

Para o médico argentino, esta foi a parte mais profícua de sua estadia no Velho Mundo. Em autobiografia, narrou sua rotina de trabalho no Instituto tunisiano:

ocupe-me preferencialmente do exame e manutenção dos cultivos de leishmânias, sobretudo da *Leishmania tropica*, agente causal do grão ou botão do Oriente, pela primeira vez obtida por Nicolle, e da *Leishmania donovani*, produtora do calazar mediterrâneo das pessoas e dos cães, este último também descoberto por Nicolle em cultivos efetuados por ele. O transplante entre cães de cepas de leishmânia conservadas no Instituto me absorveu tempo, assim como os exames dos preparados e cultivos em meio N.N.N. (Nicolle, Neal, Nevy) e os procedimentos de diagnóstico por pulsão esplênica e de medula óssea. (...) Também me ocupei da vacinação antivariólica, da febre ali chamada mediterrânica ou de Malta (bruceloses) em cabras e homens e realizei visitas a diferentes lugares do interior do país onde observei enfermos de calazar, tifo exantemático, febre ondulante, leishmaniose cutânea e peste (...) Durante minha estadia foi sempre cordial a atenção do Dr. Nicolle e ele contribuiu a criar laços amistosos que se reforçaram com o intercâmbio de ideia e aspirações mútuas (apud Iglesias, 1981, p. 46).

Desde o início do século XX, era grande o interesse de Charles Nicolle pelas leishmanioses, por isso não surpreende que tenha manifestado a Salvador Mazza o desejo de conhecer seu país natal para estudar *in loco* as singulares manifestações da doença americana. Nicolle também queria verificar lá a existência de duas outras doenças tropicais que vinha estudando, o tifo exantemático e as bruceloses.

Ao regressar à Argentina em 1924, Mazza assumiu a chefia do laboratório e museu do Instituto de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Buenos Aires, e transmitiu o desejo

do pesquisador francês a Gregorio Aráoz Alfaro, então diretor do Departamento de Nacional de Higiene. Este prontamente forneceu os recursos necessários à vinda de Charles Nicolle para fazer pesquisas no país e proferir conferências na Universidade de Buenos Aires (Villagran, 1949, p. 59; Iglesias, 1981, p. 55) Em 6 de outubro de 1925, Charles Nicolle desembarcou na capital argentina com a esposa e o bacteriologista e chefe de laboratório do Instituto Pasteur de Túnis, Charles Anderson. Permaneceram pouco menos de um mês na cidade a planejar a expedição ao interior do país. Como noticiou o periódico *La Nación*, em 4 de novembro de 1925, a “Missão de estudos do professor Dr. Charles Nicolle” partiu para as províncias do Norte com Mazza, Anderson e o “Dr. Roberto Dios, ajudante do sr. Zuccarini”. Nas províncias de Jujuy e Salta iam estudar leishmanioses, febre recorrente, paludismo, tifo exantemático e outras enfermidades. O governador da província de Jujuy, sr. Villafañe, telegrafara ao presidente do Departamento Nacional de Higiene, oferecendo todo o apoio à missão do sábio francês (Missão de estudos..., 04 nov.1925).

Dois dias depois, chegaram àquela pacata província, a cerca de 1.500 quilômetros da capital argentina, onde os aguardava um banquete de recepção (Iglesias, 1981, p. 59, 60; Villagran, 1949, p. 1718). Em 05 de novembro visitaram o hospital San Roque e aí obtiveram os primeiros resultados positivos no cultivo de *Leishmania* de dois pacientes com lesões cutâneas e muco cutâneas. “Assim se isolou pela primeira vez no país a *Leishmania brasiliensis*”, anunciou Mazza (Iglesias, 1981, p. 58).

Ainda na província de Jujuy, visitaram o departamento de São Pedro e o povoado de Arroyo Colorado, onde fizeram exames de sangue em alunos de uma escola local em busca de filarias. Estavam atentos também a animais e insetos que pudessem agir como reservatórios e vetores de doenças tropicais na região. Na província de Salta foram recebidos pelo governador Joaquín Corvalán, e visitaram o hospital Nuestra Señora del Milagro, onde Nicolle conseguiu novo cultivo de *Leishmania*, obtendo assim a terceira cepa conhecida no país (Iglesias, 1981, p. 63).

Segundo Iglesias (1981, p. 63-64), durante a expedição Salvador Mazza teria manifestado ao pesquisador francês a intenção de estudar sistematicamente as patologias da região, e Nicolle teria sugerido a ele que criasse lá uma instituição semelhante aos institutos Pasteur de ultramar. Ao regressarem à Capital Federal, Charles Nicolle proferiu conferências na Faculdade de Medicina sobre tifo exantemático, febre recorrente e a leishmaniose americana. Antes de retornar à França, a pedido de José Arce, escreveu uma síntese das observações feitas no norte do país, na qual expressava de forma contundente seu apoio à criação de uma instituição

voltada para o estudo das doenças tropicais, ou, como preferia Mazza, “patologias regionais” que lá grassavam. Tal instituição auxiliaria os médicos locais a diagnosticarem doenças que desconheciam.

Em comunicação apresentada à Sociedade Argentina de Biologia em dezembro de 1925, Nicolle chamou atenção para a grande incidência da leishmaniose cutânea (uma vintena de casos) e outras doenças nas regiões visitadas e para a necessidade de melhor estudá-las e combatê-las (Nicolle, 1925, p. 805-808).

Faltavam dois meses para terminar o reitorado de Jose Arce, que fez o possível para viabilizar o projeto de Mazza e Nicolle. Em 28 de dezembro, escreveu a Benjamín Villafañe e pediu seu apoio à iniciativa. Era necessário estabelecer uma base operacional para a instituição, e o governador de Jujuy se prontificou a doar à Universidade de Buenos Aires um imóvel para a instalação de um laboratório (Iglesias, 1981, p. 65, 66).

Em fevereiro de 1926, Mazza realizou outra viagem ao norte do país e no dia 23 fundou a primeira sede da Sociedade Argentina de Patologia Regional do Norte (SAPRN) em San Salvador de Jujuy, a capital da província de Jujuy. No dia seguinte, inaugurou uma subsede da Sociedade em Salta, e lá criou também o *Círculo Médico Salteño* com o objetivo de estreitar os vínculos entre os médicos da região e assegurar “melhor estudo das enfermidades locais, suas causas, os tratamentos eficazes e profilaxias” (Iglesias, 1981, p. 69; Villagran, 1949, p. 20, 21). Em março de 1926, Mazza instalou o terceiro braço da Sociedade na província de São Miguel de Tucumã e realizou a 1ª Reunião da Sociedade Argentina de Patologia Regional do Norte, em Jujuy. Ao evento amplamente divulgado pela imprensa compareceram o ministro do Interior e outras autoridades. Foram apresentados 23 trabalhos sobre importantes temas da medicina tropical, com destaque para as leishmanioses, com o maior número de comunicações (6), seguidas pelo paludismo (4) e a doença de Chagas (3).⁸⁹

Entre maio de 1926 e maio de 1928, Salvador Mazza realizou mais sete viagens ao norte da Argentina, fundou outras filiais da SAPRN (Catamarca, Santiago del Estero, La Rioja) e presidiu mais três reuniões: na cidade de Salta, em agosto de 1926; em Tucumã, em junho de 1927; e em Santiago del Estero, em maio de 1928. Enquanto arregimentava médicos do interior

⁸⁹ Villagran (1949, p. 26, 27). Entre os trabalhos apresentados nesta Reunião destacamos: Sobre métodos modernos de tratamento da leishmaniose tegumentar americana, de Guillermo Paterson; Ensaio de tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo ‘Bayer 205’; por Salvador Mazza e Vicente Bernasconi; Ensaio de tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo Stovarsol sódico por via intravenosa, por Salvador Mazza e Vicente Bernasconi; Primeiros casos autóctones de kala-azar infantil comprovados no Norte da República, por Salvador Mazza e Jorge Cornejo Arias; Existência da leishmaniose cutânea nos cães da República Argentina, por Salvador Mazza; Tratamento da leishmaniose pelo iodo-bismutato de quinina, por Erico Raetz; Notas sobre a patologia do altiplano, por A. Castellanos.

e da capital e outros colaboradores para seu projeto, tramitavam os papéis e as negociações para a criação formal da Missão de Estudos de Patologia Regional da Argentina como extensão da Universidade de Buenos Aires (Iglesias, 1981, p. 70-72). Isso ocorreu somente em 1º de março de 1929, quando o reitor Ricardo Rojas autorizou Mazza a residir na capital de Jujuy, desde que se dedicasse exclusivamente às atividades de pesquisa da nascente instituição e ministrasse lá, anualmente, curso de aperfeiçoamento sobre as doenças tropicais existentes no país. O contrato era válido até 31 de dezembro de 1933, mas as atividades da MEPRA foram prorrogadas até 1937, quando, por motivos de saúde, Salvador Mazza renunciou a seu cargo na Universidade de Buenos Aires e, conseqüentemente, à chefia da instituição que criara.

Num vagão de trem equipado com laboratório, o “E.600”, Mazza e seus colaboradores percorreram o norte do país e até mesmo algumas partes do Brasil, Bolívia e Chile para fazer inquéritos e estudos sobre doença de Chagas, leishmanioses, malária e outras patologias humanas e animais. Com apoio de Charles Nicolle, Mazza trouxe nomes importantes da microbiologia e medicina tropical às ensolaradas províncias de Jujuy, Salta e Santiago del Estero.⁹⁰

Durante o período em que chefiou a MEPRA, ela publicou 853 trabalhos em 14 tomos que constituem “verdadeira enciclopédia” sobre as doenças tropicais do norte da Argentina, com especial destaque para a tripanossomíase e a leishmaniose americanas (Iglesias, 1981, p. 209). Tudo indica que esses trabalhos foram responsáveis por dar nova força a expressão ‘Leishmaniose Tegumentar Americana’ e a denominação de seu agente causal, *Leishmania braziliensis*.

O ‘enigma argentino’ sobre a ausência de flebótomos no país foi solucionado. Já na segunda reunião da SAPRN, o malariologista Guillermo C. Paterson relatou a descoberta de duas novas espécies em Salta e Jujuy, “que são precisamente as [províncias] de maiores endemicidade de leishmanioses”, e em Tucumã, onde “o primeiro caso autóctone de leishmaniose cutânea (...) foi observado” (Paterson e Shannon, 1926, p. 61). Na primeira comunicação tinha como coautor o entomólogo norte-americano Raymond Shannon, que realizou expedição às províncias nortenhas durante os meses de abril e maio de 1926. Paterson e Shannon descreveram denominaram a primeira nova espécie *P. araozi*, em homenagem ao diretor do Departamento Nacional de Higiene, George Aráoz Alfaro; em seguida, Paterson

⁹⁰ Estiveram no norte da Argentina Émile Brumpt, Edmond Sergent, Nelson C. Davis e os sul-americanos Edmundo Escomel, Angel Gaminara (Sánchez, Pégola & Di Vietro, 2010, p. 71).

apresentou os caracteres morfológico da segunda espécie, denominada *P. mazzai*, em homenagem ao idealizador da MEPR (Paterson, 1926, p. 64).

Até 1921 haviam sido catalogadas doze espécies americanas: *P. longipapis*, *P. intermedius*, *Phlebotomus vexator*, *P. cruciatus*, *P. rostrans*, *P. squamiventris*, *P. atroclavatus*, *P. verrucarum*, *P. walkeri*, *P. brumpti*, *P. tegerae*, *P. migonei*. Outra espécie foi descrita em 1923 pelo entomólogo Juan Brètes na província de La Plata: *P. cortelezzi*. Shannon identificou no Panamá, em 1926, o *P. panamensis*. A fauna de flebotomíneos americanos somava então dezesseis espécies (Paterson e Shannon, 1926, p. 63). Cabe assinalar que não vingara ainda o subgênero *Lutzia* proposto por Carlos França.

Em 1932, junto com os trabalhos da 7ª Reunião da Sociedade Argentina de Patologia Regional do Norte, realizada em Tucumã, em outubro de 1931, Salvador Mazza publicou uma tradução da proposta de sistematização das espécies de flebotomíneos americanos produzida por Oskar Theodor, da Departamento de Parasitologia da Universidade Hebraica. Baseando-se na análise da cavidade bucal, faringe e espermoteca (estrutura reprodutiva das fêmeas), contabilizava 24 espécies na região: além daquelas mencionadas acima, *P. trinddensis*, *P. maracayensis*, *P. fischeri*, *P. sordellii*, *P. peruensis*, *P. noguchii*, *P. guaminarai*, *P. quinquefer*, *P. shannoni* e *P. troglodytes*.⁹¹

Meses depois, Ângelo Moreira da Costa Lima, entomologista do Instituto Oswaldo Cruz, por não considerar bons os critérios para distinção das fêmeas, propôs baseá-la na determinação dos “aspectos dos palpos e das asas combinados com o da espermoteca”. E relacionou 32 espécies: além das já referidas, *P. evansi*, *P. nitzulescui*, *P. pinto*, *P. avallari*, *P. brasiliensis*, *P. aragoi*, *P. lutzianus*, *P. cavernicius*, *P. fonsecai*, *P. singularis* e *P. monticoius* (Costa Lima, 1932).

Multiplicavam-se as evidências de que os flebótomos eram os propagadores da leishmaniose tegumentar nas regiões endêmicas do continente americano, mas com base em correlações geográficas entre díptero e doença. O experimento de Aragão (1922) constituía a única prova experimental de que era os flebótomos poderiam propagar a doença americana.

Como veremos no capítulo 5, em 1939, um convênio entre a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e o Departamento de Saúde do Estado desse estado resultou na criação da Comissão de Estudos da Leishmaniose, sob a coordenação de Samuel Barnsley

⁹¹ O trabalho intitulava-se “Sobre sistemática de los flebótomos sudamericanos” (Theodor, 1932, p. 764-786). No *Bulletin of Entomological Research* (1932, p. 17-23), Theodor publicou um trabalho sobre a estrutura da cavidade bucal, faringe e espermoteca dos *Phlebotomus* sul-americanos.

Pessoa (1898-1976), chefe do Departamento de Parasitologia daquela Faculdade. A Comissão tinha por objetivo realizar pesquisas sobre a etiologia, patogenia e tratamento da leishmaniose tegumentar, evidenciar os problemas ainda sem solução e comparar seus resultados com aqueles obtidos por outros pesquisadores brasileiros e estrangeiros “a fim de saber se o comportamento da moléstia é idêntico nos diferentes pontos em que tem sido estudada” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 7,8). Foi com uma frase do livro publicado por estes autores, hoje um clássico, que iniciamos o capítulo sobre a problemática transmissão das leishmanioses. A comissão chefiada por Samuel Pessoa dedicou-se com grande afinco ao estudo dos flebotomíneos no interior paulista, identificando novas espécies implicadas na transmissão da doença americana no estado de São Paulo, como o *P. whitmani* e *P. pessoai* (Pessoa e Barreto, 1944, p. 85). Nesta ocasião, a equipe coordenada por Pessoa examinou 11.340 flebótomos capturados em São Paulo e encontraram 26 indivíduos naturalmente infectados, o que constituía novo argumento em favor da agência dos flebótomos na patogenia das formas de leishmanioses encontradas na região (Pessoa e Barretto, 1944, p. 100, 101).

Para Pessoa e Barretto, os estudos realizados mundo afora sobre o papel dos flebótomos na transmissão de outras formas de leishmaniose, o paralelismo entre ocorrência de leishmaniose tegumentar e flebótomos, a relação entre a densidade destes insetos e o aparecimento de novos casos, a existência de exemplares naturalmente parasitados e a possibilidade de infectá-los em laboratório impunha a conclusão de que esses dípteros eram, de fato, os vetores naturais da *L. braziliensis*, o agente etiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana (Pessoa e Barretto, 1944, p. 101).

Capítulo 4: Caminhos para o tratamento: os compostos antimoniais e a terapêutica da Leishmaniose Tegumentar Americana

Fizemos em seis doentes aplicações de emético, por injeções intravenosas, de solução filtrada em vela, não tendo havido qualquer deles reação digna de nota. Todos os inoculados, talvez por sugestão, acusaram no segundo dia após aplicação, melhoras acentuadas, principalmente nos fenômenos dolorosos. Um dos doentes que apresentava ulcerações no nariz e na faringe, tendo grande dificuldade em respirar, acusando uma dispnéia mecânica de grande intensidade, logo na noite seguinte pôde dormir tranquilamente. A serem reais as referências dos doentes, os efeitos do emético são muito rápidos (Cruz, 1913, p. 54).

Durante a expedição médico-científica comanda por Carlos Chagas ao vale do Amazonas (1912 – 1913), já comentada em capítulos anteriores, o pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz levou consigo o material necessário para testar, pela primeira vez, em campo a proposta de tratamento das leishmanioses por tártaro emético (antimônio trivalente), que havia sido preconizada, pouco tempo antes por Gaspar Vianna durante o VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, realizado entre os dias 21 e 27 de abril de 1912, na cidade de Belo Horizonte, em Minas Gerais. Antes de embarcar em seu laboratório flutuante para incursões pelo interior do estado do Amazonas, Chagas visitou as instalações da Santa Casa de Misericórdia de Manaus, onde, seguindo as técnicas de Vianna, aplicou injeções intravenosas de tártaro emético para tratar as *feridas bravas*; denominação regional utilizada para designar graves quadros clínicos de leishmanioses muco-cutâneas, que eram consideradas “um dos maiores flagelos de toda a Amazônia” e resistente “ao mais demorado tratamento cirúrgico” (Cruz, 1913, p. 140).

Apesar de demonstrar-se inicialmente incrédulo quanto aos rápidos efeitos do medicamento, chegando, inclusive, a atribuir as melhorias relatadas pelos pacientes à sugestão, Carlos Chagas se convencera da sua especificidade após percorrer a região interiorana do Amazonas, fazer “longo uso” do processo terapêutico e conseguir curar “grande números de úlcera cutânea e ainda de alguns casos de leishmanioses de mucosas, julgadas mais resistentes ao tratamento” (Cruz, 1913, p. 143). Considerada um grande triunfo da medicina nacional, a proposta de tratamento das leishmanioses pelo tártaro emético rapidamente se difundiu mundo

afora passando a ser utilizada, com grandes índices de sucesso, no tratamento das diferentes formas de doença, inclusive, na visceral que era considerada uma patologia sem cura, com altíssimos índices de letalidade (cerca de 90% dos casos), levando seu principal biógrafo, Edgard de Cerqueira Falcão, a qualificá-lo, postumamente, como “benfeitor máximo da humanidade” em razão do grande número de vidas salvas com a terapêutica por ele preconizada (Falcão, 1962, p. 17).

O tártaro emético foi a primeira substância considerada específica no combate as leishmanioses e, por isso, representou grande alento para o crescente número de doentes, na sua maioria em idade produtiva, que afluía para as grandes cidades, peregrinando de hospital em hospital, sem nunca encontrar tratamento capaz de curar ou mesmo interromper a evolução de suas úlceras cutâneas e muco cutâneas. Neste capítulo, demonstrarei os caminhos específicos que levaram a utilização do antimônio trivalente e, em seguida, seus sucedâneos na terapêutica das leishmanioses encontradas na América do Sul, após uma longa série de ensaios terapêuticos feitos com as mais diversas substâncias, caminhos que só podem ser compreendidos em sua totalidade através de uma análise das terapêuticas existentes no campo da medicina tropical e, mais especificamente, no enfrentamento das tripanossomíases.

4.1. É necessário tratar o botão do Oriente? Entre a conduta expectante e os compostos arsenicais de Ehrlich

Desde que iniciou suas pesquisas sobre o *bouton de Biskra*, em 1880, Alphonse Laveran abordou as dificuldades relacionadas ao tratamento desta dermatose. Devido a antiga crença de tratar-se de uma doença com manifestações exclusivamente dermatológicas, médicos militares franceses que o antecederam na colônia africana já haviam tentado enfrenta-la através da utilização de diversas substâncias, como cremes hidratantes (emolientes), adstringentes, substâncias cáusticas e parasiticidas. Laveran, por sua vez, ensaiou terapêuticas baseadas em aplicações de álcool puro ou diluído, ácido fênico (solução de 1/500 ou 1 /200) e tintura de iodo. Devido à similaridade de suas manifestações com a sífilis, testou o mercúrio como medicação interna e ainda preconizou dolorosas cauterizações ígneas com percolado de ferro, sem que conseguisse qualquer resultado satisfatório em interromper ou mesmo abreviar a duração da doença cutânea (Laveran, 1880, p. 189).

Durante sua estadia na Argélia e, sobretudo, na cidade de Biskra, Laveran observou que o método utilizado pela comunidade árabe local era “preferível a todos os quais nós imaginamos até aqui”. Consistia, basicamente, em intervir o mínimo possível no ciclo biológico das úlceras, conservando ao máximo a crosta formada pela ferida, até que essa se descolasse espontaneamente na fase de final da doença. Julgava ser de extrema importância “respeitar a crosta”, pois assim, as cicatrizes ficavam menores e menos visíveis quando comparadas àquelas “tratadas com métodos aparentemente mais racionais” (Laveran, 1880, p. 190). Para o parasitologista francês, intervenções medicamentosas e/ou cirúrgicas, além de desnecessárias, poderiam ser contraproducentes para o enfermo. Salvo raras exceções, o *bouton de Biskra* apresentava curso clínico considerado benigno e tendência natural a cura espontânea, por isso, procedimentos médico-cirúrgicos eram desaconselháveis. Além disso, acreditava, Laveran que qualquer intervenção, à exceção dos antissépticos utilizados na higienização local, poderia diminuir a imunidade conferida no primeiro ataque da doença, fazendo com que os habitantes das regiões endêmicas ficassem suscetíveis a novas infecções da dermatose (Laveran, 1917, p. 457).

No manual *Leishmaniose. Bouton d'Orient, Kala-azar, Leishmaniose Americaine* (1917), publicado 37 anos após suas primeiras pesquisas na Argélia, Laveran continuou a defender o mesmo ponto de vista e aconselhava uma conduta meramente expectante em casos benignos da doença, isto é, proceder a vigilância clínica da evolução do botão do Oriente, sem que necessariamente houvesse indicação de intervenções medicamentosas (Laveran, 1917, p. 459). Era apenas nas formas severas da doença, como nos casos de úlceras múltiplas ou quando a dermatose se instalava na face e, sobretudo, entre o nariz e olhos ou nos pavilhões auriculares que procedimentos passavam a ser justificáveis, devido as possibilidades da doença afetar o quadro de saúde geral ou mesmo atingir os sentidos, como a visão, audição ou a respiração do sujeito enfermo (Laveran, 1917, p. 455).

Nestas ocasiões, tornava-se necessário escolher uma das muitas propostas terapêuticas preconizadas nas primeiras décadas do século XX por médicos que se declaravam favoráveis a atitudes mais enérgicas em relação a leishmaniose cutânea, uma vez em que consideravam que o enfermo não tratado tornar-se-ia uma possível fonte de disseminação da doença. A remoção total da úlcera cutânea inicial com bisturi (ablação ou excisão), seguida da destruição do tecido parasitado por cauterizações ígneas ou congelamento por neve carbônica foram procedimentos largamente utilizados, apesar de duramente criticados por serem potencialmente perigosos e,

por vezes, ineficazes.⁹² Na busca por soluções terapêuticas menos evasivas, médicos que atuavam em zonas endêmicas ensaiaram as mais diversas formas de tratamentos locais, baseados tanto em aplicações de diversas substâncias causticas e antissépticas, como outros métodos considerados fisioterápicos, tais como exposições das úlceras a ação da “luz de Finsen, luz vermelha e raios X (Laveran, 1917, p. 457; Da Costa, 1926, p. 29).

A introdução dos compostos arsenicais no enfrentamento das doenças tropicais e, em especial, contra as tripanossomíases, abriu um novo e promissor horizonte de possibilidades para a terapêutica da leishmaniose cutânea. Na verdade, o uso médico do arsênico é bem mais antigo. Há registros que durante o século XV derivados deste metaloide foram utilizados no tratamento da sífilis e que em finais do século XVIII, David Livingstone tratou de animais doentes com uma mistura de arsênico com carbonato de potássio e água aromatizada com melissa. Em 1863, o ácido arsênico ganhou maior popularidade na Europa quando o químico francês Pierre Jacques Antoine Béchamp teve sucesso em sintetizá-lo e, com nome de *Atoxil*, colocou-o no mercado como medicação voltada ao tratamento de uma série de patologias que iam da asma a anemia. (Benchimol, 2018, p. 41).

Foi, no entanto, a partir dos anos finais do século XIX e, sobretudo, no início do século XX que o uso terapêutico deste metaloide aumentou vertiginosamente em razão de sua ressignificação no campo da medicina tropical. Na Índia, Alfred Lingard havia demonstrado, na década de 1890, que esses sais tinham algumas propriedades curativas contra a doença equina conhecida como *surra*. Em 1902, Alphonse Laveran e Felix Mesnil concluíram, no Instituto Pasteur de Paris, que o óxido arsenioso continha efeito esterilizador em pequenos animais infectados com nagana (*T. brucei*) e mal de cadeira (*T. equinum*). No mesmo ano, o pesquisador britânico Harold Thomas e sua equipe do Runcorn Research Laboratory, iniciaram experimentos com o arseniato de sódio e outros derivados deste metaloide que, dois anos mais tarde, os levariam à conclusão que o *Atoxil* era a única droga capaz de oferecer alguma perspectiva de cura para animais e humanos infectados com tripanossomíases. Alguns anos mais tarde, em 1907, o pesquisador português Ayres Kopke e o alemão Robert Koch utilizaram, pela primeira vez, o referido medicamento em larga escala no combate à doença do sono em suas respectivas colônias africanas e obtiveram promissores resultados, apesar dos fortes efeitos

⁹² Como explicou Laveran, para o sucesso era necessário a remoção de todos os protozoários de *Leishmania* encontrados na região ulcerada e no seu entorno, até a camada mais profunda da derme; caso contrário, a doença poderia retornar com mais intensidade do que no primeiro ataque (Laveran, 1917, p. 457, 458).

colaterais do medicamento, que devido a sua alta toxicidade, podia levar ao desenvolvimento de cegueira (Benchimol, 2018, p. 42).

Na Alemanha, o bacteriologista Paul Ehrlich e seu assistente Sahachiro Hata apresentaram em 1909 a *Arsfenamina*, um composto arsênico-benzol sintético, derivado do *Atoxil*, que, no ano seguinte, passou a ser comercializado pela *Bayer* sob o nome de *Salvarsan*. Conhecido como ‘bala mágica de Ehrlich’ ou 606 (em alusão ao experimento em que conseguiram sintetizar este composto), esse medicamento revolucionou o tratamento da sífilis (Carrara, 1996, p. 34; Benchimol, 2018, p. 43). Devido aos seus rápidos efeitos curativos nas lesões dermatológicas provocadas pela doença venérea e as supostas similaridades entre o seu patógeno (*Treponema pallidum*) e protozoários de *Leishmania*, Charles Nicolle, diretor do Instituto Pasteur de Túnis, rapidamente solicitou à Ehrlich amostras do novo composto para testá-lo nas diferentes modalidades de leishmanioses encontradas na Tunísia (Nicolle e Conor, 1910, p.717, 718).

Em 4 de outubro de 1910, Nicolle e seu assistente Alfred Conor, já com o novo medicamento em mãos, induziram infecção de um cachorro com protozoários de calazar e, quando os primeiros sinais da doença começaram a aparecer, inocularam 2 miligramas do *Salvarsan* na região externa da coxa do animal, seguindo a técnica prescrita por Ehrlich. Dois dias mais tarde, o canídeo começou a apresentar sinais de melhoras em seu quadro de saúde e, no quarto dia após aplicação do medicamento, todos os sintomas haviam desaparecidos. Para confirmar se a cura, de fato, fora efetiva, eles realizaram consecutivas punções no fígado do animal que confirmaram a ausência de *Leishmania*. Em seguida, sacrificaram-no para verificar a existência de protozoários nos tecidos e órgãos onde costumava se instalar, mas nada foi encontrado. Nicolle e Conor consideraram, então, que o “cachorro 53” foi o primeiro animal a ser efetivamente curado com o novo medicamento de Ehrlich (Nicolle e Conor, 1910, p.717, 718).

A rápida cura obtida com o *Salvarsan* (4 dias), estimulou Charles Nicolle e sua equipe a dar prosseguimento aos experimentos realizados no Instituto Pasteur de Túnis, agora, em casos humanos. Fizeram testes simultâneos com o 606 em quatro pacientes diagnosticados com calazar infantil e em outros dois com botão do Oriente. Os resultados, no entanto, foram completamente discrepantes: não conseguiram curar nenhuma das quatro crianças e julgaram como “decepcionante” a ação do medicamento no calazar infantil. Já nos casos de botão do Oriente, eles conseguiram curar um paciente e obtiveram grande regressão da ferida cutânea do

segundo paciente, que julgaram só não ter sido curado, devido a uma dosagem insuficiente de *Salvarsan*. Concluíram, então, que “o botão do Oriente pode ser classificado (em suas formas graves, pelo menos) dentre as doenças que se beneficiarão com a descoberta de Ehrlich” (Nicolle, Cortesi e Lévy, 1911, p. 187 – 189; Nicolle e Manceaux, 1911, p. 185 – 186)

Em 1912, Paul Ehrlich apresentou o *neo-salvarsan*, uma versão menos tóxica e mais solúvel em água da *Arsfenamina* que além da sífilis, passou a ser recomendado para o tratamento de outras doenças tropicais, como a boubá e a febre recorrente. Durante sua apresentação no 17º Congresso Internacional de Medicina, realizado na cidade Londres em 1913, quando foi ovacionado pelo público presente em razão dos excelentes resultados obtidos com seu medicamento no combate da doença venérea, Ehrlich afirmou que aplicações locais dos seus compostos também possuíam grande efeitos curativos na blastomicose e no botão de Alepo (Ehrlich, 1913, p. 358).

Os ensaios terapêuticos realizados com os dois medicamentos arsenicais, no entanto não apresentavam constância em seus resultados no enfrentamento da leishmaniose cutânea. Em Paris, o dermatologista Edouard Jeanselme do Instituto de Medicina Colonial tentou tratar de um paciente que acabara de retornar à França, com uma dezena de úlceras cutâneas espalhadas pelo corpo, após estadia de um ano no sul da Argélia. Encorajado pelo promissor relato apresentado por Nicolle e seus colaboradores, ele recorreu aos compostos de Ehrlich. Primeiro, injetou por via intravenosa o *neo-salvarsan*. Apesar do medicamento provocar “melhoras acentuadas” nos dois primeiros dias, logo, deixou de fazer qualquer efeito. Jeanselme insistiu, então, com mais duas doses, mas, além de não observar nenhuma melhoria, percebeu três novos elementos ulcerosos no corpo do seu paciente e que os botões já existentes ou ficaram estacionados ou apresentaram tendências a aumentar de tamanho. Recorreu, então, ao medicamento original, o *salvarsan*, o mesmo utilizado no experimento de Túnis. Mas, novamente, sua tentativa foi em vão. A doença continuou a evoluir, e, suas úlceras, a seguir o curso clínico normal, mesmo após a terceira aplicações do composto arsenical (Jeanselme, 1914, p. 38, 39).

Com auxílio da equipe de parasitologia do Instituto de Medicina Colonial, dentre os quais, Émile Brumpt, Jeanselme realizou estudos em protozoários colhidos diretamente nas úlceras cutâneas e verificou que as leishmânias lá existentes, não sofreram nenhuma modificação sob a influência do medicamento; tão somente iam se tornando cada vez mais raras a medida em que os botões iam cicatrizando, como era regra na leishmaniose cutânea. Por isso,

considerou que apesar das melhorias passageiras, os novos medicamentos de Ehrlich não apresentaram ação específica contra os protozoários do gênero *Leishmania* (Jeanselme, 1914, p. 40, Laveran, 1917, p. 463)

Apesar da grande esperança gerada em torno do lançamento do *salvarsan* e do *neo-salvarsan*, os primeiros ensaios terapêuticos apresentaram resultados inconstantes e contraditórios. Enquanto alguns pesquisadores sinalizavam rápidos efeitos curativos, outros atestavam sua total ineficiência. Neste momento, uma pergunta se impôs: como seria a ação dos compostos arsenicais nos casos das leishmanioses encontradas na América do Sul com suas particulares predileções as partes mucosas do corpo? Como veremos no próximo tópico, antes da utilização do tártaro emético, os medicamentos de Ehrlich foram testados em casos de leishmanioses encontrados na região sul-americana e, inclusive, serviram de base de comparação com os resultados obtidos com tártaro emético, medicamento proposto pelo pesquisador paraense Gaspar Vianna que, devido sua singularidade neste processo, terá sua trajetória explorada como ponto de partida da standardização da terapêutica da Leishmaniose Tegumentar Americana.

4.2. Gaspar Vianna, o tártaro emético e a terapêutica da Leishmaniose Tegumentar Americana

Filho de imigrantes portugueses, Gaspar de Oliveira Vianna nasceu em 11 de maio de 1885, em Belém, capital do estado do Pará. Durante sua infância, realizou seus estudos primários no Colégio São José e, em seguida, cursou o secundário no Liceu Paraense. Em 1903, aos 17 anos, mudou-se para a Capital Federal com objetivo de estudar medicina na Faculdade de Medicina e Farmácia do Rio de Janeiro. Durante o curso, aproximou-se de Eduardo Chapot-Prévost, professor de histologia, que havia ganhado notoriedade nos círculos médicos nacionais, em 1900, ao realizar pela primeira vez no Brasil, separação de gêmeas xifópagas. Em 1907, quando cursava o 4º ano de medicina, Gaspar Vianna inaugurou com auxílio pecuniário de seu irmão mais velho Arthur, um laboratório de análises clínicas no Largo do Machado, bairro situado na parte central do Rio de Janeiro, onde também ministrava aulas particulares de histologia para os alunos do segundo ano de sua faculdade. Como parte da sua formação acadêmica, frequentava com grande assiduidade as enfermarias da Santa Casa de

Misericórdia do Rio de Janeiro, sobretudo, àquelas coordenadas por Sylvio Moniz, Eduardo Rabello e Fernando Terra, onde chegava a realizar de duas a três necropsias por dia e colher material anatomopatológico que julgava interessante para analisar em seu laboratório particular. Antes de concluir o curso de medicina, foi aprovado em primeiro lugar no concurso para o cargo de Assistente do Gabinete Anatomopatológico do Hospital Nacional de Alienados que era dirigido por Juliano Moreira (Falcão, 1962; Moraes, 1968; Benchimol, 2003, p. 46).

Ao diplomar-se em medicina com a tese *Estrutura da célula de Schwann nos vertebrados*, apresentada em 5 de junho de 1909, Gaspar Vianna foi convidado por Oswaldo Cruz a assumir vaga deixada por Henrique de Rocha Lima na equipe de anatomia patológica do IOC, quando este pesquisador foi trabalhar no *Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais de Hamburgo*, na Alemanha. A despeito da insistência de Juliano Moreira para que permanecesse no Hospital Nacional de Alienados, Vianna aceitou o convite para compor equipe coordenada por Oswaldo Cruz, onde teve como primeiras incumbências a caracterização histopatológica e o estudo do ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da tripanossomíase americana que acabara de ser identificado por Carlos Chagas durante as obras de construção da Estrada de Ferro Central do Brasil, na cidade de Lassance, em Minas Gerais (Falcão, 1962, p. 12, 13; Moraes, 1968, p. 98, 99).

Em 4 de fevereiro de 1912, ele participou da fundação da Sociedade Brasileira de Dermatologia, formada, majoritariamente, por profissionais ligados a Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, ao Instituto Oswaldo Cruz e a Policlínica Geral do Rio de Janeiro (Carrara, 1996, p. 90). Em pouco tempo essa sociedade tornar-se-ia o principal fórum discussão sobre as terapêuticas das leishmanioses que, desde a epidemia de Bauru, em 1909, havia “impressionado aos clínicos das localidades do Noroeste do estado [devido] frequência e rebeldia ao tratamento”, a despeito do “grande número de medicamento experimento”, como mercúrio, iodo, arsênico, atoxil, antissépticos e raios X (Úlceras do Bauru, 1909, p. 109; Lindemberg, 1909, p. 117).

Em 1913, preocupados com a extensão geográfica da leishmaniose no território nacional, os dermatologistas Fernando Terra, Werneck Machado e Eduardo Rabello, em nome da diretoria da Sociedade Brasileira de Dermatologia enviaram ofício ao ministro do interior solicitando “medidas enérgicas para expurgar o país da perigosa doença”. Apesar das “grandes dificuldades” encontradas no estabelecimento de um plano de profilaxia sem o conhecimento do seu modo de transmissão, solicitavam medidas as autoridades competentes para:

- I- asilar os doentes cujo o mal seja reputado incurável, isolando-o convenientemente e cercando-o das maiores cautelas para que não se torne um foco de propagação
- II- hospitalizar os que forem passíveis de cura, promovendo-se o seu isolamento
- III- obrigar a diretoria das estradas de ferro a manter uma vigilância rigorosa entre os trabalhadores removendo-os para os hospitais uma vez reconhecida a doença
- IV- não serem aceito os trabalhadores senão depois de rigoroso exame de pele e das mucosas procedendo-se a pesquisa bacteriológica uma vez constatada qualquer lesão suspeita
- V- instituir a polícia sanitária dos portos para os imigrantes, sujeitando a verificação microscópicas os que mostrarem erupções suspeitas
- VI- estas medidas podem tornar-se extensivas a todos os estabelecimentos e empregos onde há aglomerações de indivíduos. (Terra, Machado e Rabello, 1913, p. 223, 224)

Na ausência de uma terapêutica específica para as leishmanioses encontradas na região americana, a principal recomendação para evitar a propagação do mal as partes mucosas do corpo era a remoção total da úlcera cutânea inicial seguida de profunda cauterização ígnea de todo o tecido lesionado, procedimento que nas palavras dos pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, Gaspar Vianna e Oscar D’utra e Silva eram “condenáveis em todos pontos de vista” por representarem verdadeira “terapia inquisitorial” que não surtia os efeitos esperados (Vianna, 1914, p. 167; D’utra e Silva, 1915, p. 227). Condenavam também a conduta expectante, tal como proposta por Laveran, e defendiam que seu emprego deveria ser banido do país e qualificado como “verdadeiramente criminoso”, pois o curso clínico da doença americana era muito mais extenso e agressivo do que os observados nos casos de botão do Oriente (D’utra e Silva, 1913, p. 8).

O lançamento dos compostos arsenicais de Ehrlich, tal como ocorreu na Europa, suscitou grande euforia entre os médicos sul-americanos, mas, novamente, os experimentos tiveram resultados inconstantes quando aplicado nas leishmanioses americanas. Ao que tudo indica, o presidente da Sociedade Brasileira de Dermatologia, Fernando Terra foi o primeiro médico a utilizar o *Salvarsan*, em larga escala, em pacientes internados, sob sua responsabilidade, na 19ª enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. No período compreendido entre 25 de março de 1911 e 15 de fevereiro de 1912, ele tratou 118 doentes com o novo medicamento de Ehrlich: eram 107 portadores de sífilis, 4 de leishmaniose, 2 de boubas, 2 de psoríase vulgar, 1 de elefantíase, 1 de lepra e 1 de “cancro sífilítico fagedênico”. Apesar de ter conseguido excelentes resultados no tratamento da sífilis, nas demais doenças, Terra verificou resultados inconstantes, pífios ou nulos, levando-o a considerar que o

novo medicamento de Ehrlich deveria constituir-se como medicação específica para a doença venérea, mas não como terapêutica generalizada para todas doenças com manifestações dermatológicas (Terra, 1912, p. 340).

Na verdade, como relatou Gaspar Vianna, à primeira vista os resultados dos ensaios terapêuticos realizados com *salvarsan* nos quatro pacientes diagnosticados com leishmanioses na Santa Casa de Misericórdia foram julgados como “extraordinários”. Terra e Vianna chegaram, inclusive, a considerar que um dos doentes fora efetivamente curado e que os outros três apresentavam tão rápidas remissões em suas feridas cutâneas que os deixaram “convictos que todas as lesões cicatrizariam completamente, sem outra medicação”. Mas, da mesma forma que ocorreu com Jeanselme em Paris, eles logo perceberam que as acentuadas melhorias, eram apenas passageiras e rapidamente a doença voltava a desenvolver seu curso clínico normal (Vianna, 1912, p.427).

Outros médicos, no entanto, relataram sucesso com a utilização terapêutica dos compostos arsenicais no enfrentamento da leishmaniose cutânea. Em 1912, o médico Paulo Figueiredo Parreira Horta (1884 – 1961) obteve sucesso em tratar um paciente com *salvarsan* (1912) e o médico peruano Guillermo Almenara (1890 – 1974), no âmbito do 5º Congresso Médico Latino-Americano (1913), comunicou ter obtido resultados favoráveis no tratamento de quatro casos de *uta* e outro de *espundia* de pacientes internado no Hospital *Dos de mayo* através injeções intravenosas de *neosalvarsan* combinadas com aplicações locais de substâncias antissépticas (Parreira Horta, 1912, p. 37; Almenara, 1914, p. 306).

No Instituto Oswaldo Cruz, Gaspar Vianna continuou suas pesquisas sobre o *Trypanosoma Cruzi*, que logo foi estendida a outros tripanossomos, como *T. gambiense*, *T. equinum*, *T. congolense* e *T. equiperdum* (Vianna, 1912, p. 51). Não surpreende que ele tenha tomado conhecimento dos estudos que estavam sendo produzidos, desde 1906, no Instituto Pasteur de Paris, por Felix Mesnil e Maurice Nicolle e, a partir de 1907, no Instituto Lister de Londres, por Henry George Plimmer e John Deas Thomson sobre a utilização de outro metaloide na terapêutica de tripanossomíases humanas e veterinárias: o antimônio que, assim como arsênico, teve variados usos médicos ao longo do tempo (Mesnil e Nicolle, 1906b, p. 513; Plimmer e Thomson, 1907, p. 1).

Utilizado, desde a Idade Média, como medicamento e cosmético por assírios e egípcios, o antimônio teve trajetória vacilante ao longo do tempo (Mc Callum, 1999, p.4). Foi introduzido nas farmacopeias da Europa, ao longo do século XIV, ganhando maior popularidade no século

XVI, quando se tornou um dos principais componentes do arsenal terapêutico Ocidental, facilmente encontrado em qualquer botica francesa. Um dos seus principais apologistas foi Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493 – 1541), melhor conhecido como Paracelso, que passou a receita-lo constantemente como alterante, depressor, vomitivo e purgativo capaz de curar todas as doenças humanas (McCALLUM, 1999, p 16). Após o seu falecimento, este metaloide e seus derivados estiveram no cerne de uma controvérsia, que ficou conhecida como “guerra do antimônio”, opondo os novos discípulos de Paracelso majoritariamente ligados à Faculdade de Medicina de Montpellier aos baluartes da Faculdade de Medicina de Paris, defensores das hegemônicas concepções galênicas de terapêuticas e contrários a utilização de compostos químicos no tratamento de doenças humanas (McCALLUM, 1999, p 18).

O decano da Faculdade de Paris, Guy Patin (1601 – 1672) foi “o mais vigoroso oponente do antimônio, tanto pelos seus efeitos altamente tóxicos quanto pela ampla utilização por barbeiros e curandeiros”, os quais, denominava “infernais envenenadores” (McCALLUM, 1999, p 20, 21; Pessoa, 1944, p. 421). Por duas vezes (1566 e 1615), seu uso medicinal foi proibido por decretos do parlamento francês, alegando que esse composto químico funcionava como uma espécie de veneno para o corpo humano. Apenas em 1657, o uso médico do antimônio foi oficialmente liberado, após o Rei Luís XIV (1638 – 1715) conseguir se curar da febre tifoide através da utilização do tártaro emético, um composto antimonial que recentemente havia sido sintetizado pelo alquimista alemão Adryan von Mynsicht (1603 – 1638), em 1630, rapidamente disseminado por toda a Europa (McCALLUM, 1999, p. 23, Pessoa, 1944, p. 421). Durante os séculos XVI e XVII, os compostos antimoniais constituíam-se, ao lado das sangrias, purgantes e cautérios cutâneos “quase toda bagagem terapêutica da época”, mas, devido sua alta toxicidade e os múltiplos acidentes por esses acarretado, caíram, novamente, em desuso nos séculos XVIII e XIX, até serem ressignificados, no início do século XX, por pesquisadores que constataram seus efeitos esterilizantes em tripanossomos capazes de infectar seres humanos e animais (Pessoa, 1944, p. 421).

Os promissores resultados obtidos por pesquisadores ingleses e franceses no enfrentamento das tripanossomíases em animais de laboratório, levou Gaspar Vianna a testar o emético na terapêutica da doença de Chagas, mas o metaloide não deu bons resultados (Madeira, 1927, p. 48). Em seguida, devido as conhecidas similaridades entre os gêneros *Leishmania* e *Tripanosoma*, ele teve a ideia de utiliza-lo em doentes diagnosticados com leishmanioses cutânea e muco-cutâneas internados na enfermaria dirigida por Fernando Terra

na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Para diminuir sua toxicidade e torna-lo mais tolerável ao paciente, ele propôs, como técnica, injeções intravenosas de 0,1% de tártaro emético diluído em água fisiológica, que logo seria aumentada para 1%. De acordo com Gaspar Vianna o medicamento deveria ser aplicado por cinco dias consecutivos. (Vianna, 1912, p. 427).

Mas, por pouco, o experimento não foi suspenso. Como nos conta o depoimento de Lauro Travassos, o enfermo selecionado por Gaspar Vianna para testar o emético, amanheceu morto no dia em que receberia a 1ª aplicação do metaloide, apesar da sua aparente boa condição de saúde. Ao autopsia-lo, Vianna nada encontrou que justificasse a inesperada morte, e declarou a Travassos que se já houvesse iniciado o tratamento, certamente teria relacionando o falecimento a ação do composto químico e não mais prosseguiria com os seus testes (Falcão, 1962, p. 71).

Superado o incidente, Gaspar Vianna deu início aos experimentos na 19ª enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e, alguns meses mais tarde, apresentou seus resultados preliminares durante a 4ª sessão da Sociedade Brasileira de Dermatologia, realizada extraordinariamente em Belo Horizonte, como parte da programação do VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia. Talvez por receio de que fatores externos pudessem voltar a interferir em seus ensaios terapêuticos, ele selecionou três pacientes que considerou aptos a participar do teste: eram dois enfermos com úlceras exclusivamente cutâneas, nos quais o medicamento apresentou rápidos efeitos curativos, e outro, com lesões cutâneas e mucosas, no qual o tártaro emético apenas fez cicatrizar as lesões dermatológicas, deixando a desejar na ferida localizada na mucosa nasal, que em nada foi alterada com ação do composto químico (Vianna, 1912, p. 427, 428).

Como veremos ao longo deste capítulo, apesar de ser constantemente negado pelos pesquisadores do IOC, a ineficiência do tártaro emético em tratar alguns casos de leishmaniose de mucosas se configurou como um importante e persistente problema para proposta terapêutica criada por Gaspar Vianna. Era necessário encontrar um meio de torna-lo tão eficaz nas mucosas como o era nas lesões dermatológicas. Para desenvolver pesquisas nesta direção, o patologista paraense recrutou para o IOC, Oscar de Moraes D'utra e Silva (1889 - 1978), estudante do 3º ano da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, para que, no Instituto, ele se dedicasse exclusivamente ao estudo da ação terapêutica do tártaro emético “de modo a instituir definitivamente o método a seguir para cura”, assim como dosagens, reações adversas e a duração necessária para a conclusão do tratamento (D'utra e Silva, 1914, p. 213).

Durante dois anos, D'utra e Silva desenvolveu uma série de experimentos, não só com o antimônio trivalente, como também com sais arsenicais, como o *Salvarsan* e com o *Neo-Salvarsan*. Chegou, inclusive, a testar tratamentos baseados em combinações entre o emético e o ácido arsenioso, mas, “como as melhoras não se fizeram mais rápidas do que quando empregado o emético só”, logo abandonou a proposta (D'utra e Silva, 1914, p. 228, 229). Em 27 de dezembro 1913, sob a chancela de “trabalhos do Instituto Oswaldo Cruz”, Oscar D'utra e Silva apresentou sua tese intitulada *Tratamento da Leishmaniose Tegumentar*, na qual, afirmou que os pesquisadores do IOC já haviam ministrado mais de 1000 injeções intravenosas de tártaro emético, com excelentes resultados (D'utra e Silva, 1913, p. 31). Antes de iniciar o estudo específico dos 26 casos curados com sucesso pelo medicamento, que lhe serviram como subsídio para sua tese, D'Utra e Silva detalhou o modo de administração do medicamento e, para facilitar a compreensão, ilustrou, a maneira de prepara-lo (figura 31):

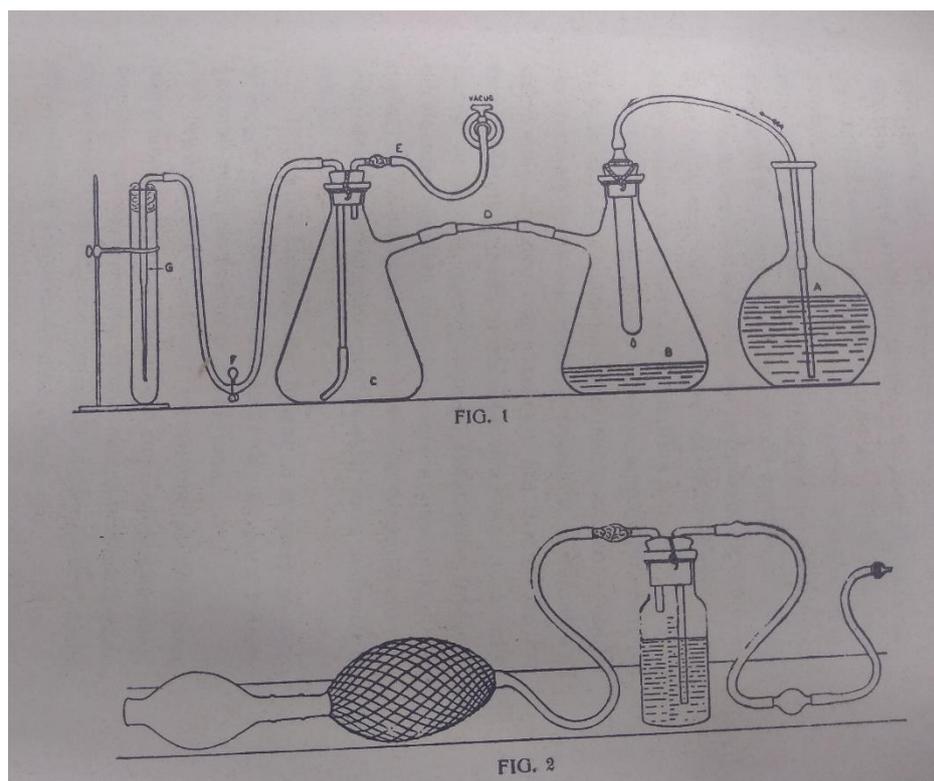


Figura 31: vidraria e demais aparelhagem laboratorial necessária para preparação do tártaro emético. D'UTRA e SILVA, Oscar. Tratamento da leishmaniose tegumentar. Tese de doutoramento em medicina. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1913, p. 40

A fim de responder o desafio de tornar o medicamento mais eficaz nos casos de lesões de mucosas, D'utra e Silva ponderou que além da administração das injeções intravenosas, que deveriam ser aplicadas até a cicatrização total das feridas (sem número definido), o emético deveria ser empregado concomitantemente em aplicações tópicas “sob a forma de curativos húmidos, lavagens ou gargarejos nos casos de lesões da mucosa buco-faringiana”. Apesar de ter observado alguns efeitos colaterais imediatos, como tosse, náuseas, vômitos, tonturas e, outros, tardios, como dores reumáticas, articulares e musculares, ele defendeu não existir contraindicações formais a utilização do composto químico, a exceção de pacientes que apresentassem graves problemas renais (D'utra e Silva, 1913, p. 39).

Quando a tese de D'utra e Silva veio a lume, o ‘método Gaspar Vianna’, como ficaria conhecido havia ganhado grande popularidade no país devido a divulgação em jornais de grande circulação no Rio de Janeiro e Manaus, das ações desenvolvidas por Carlos Chagas e sua equipe pela capital e interior do Amazonas, onde, como dito no início deste capítulo, ele testou, pela primeira vez em campo, o tártaro emético no enfrentamento das variadas manifestações de leishmanioses. Como foi observado por Nísia Trindade Lima e Júlio Cesar Schweickardt (2010), apesar do objetivo central da expedição medico-científica ao vale do Amazonas ser a busca por resultados práticos para resolução da crise da borracha, havia grande expectativa de que a viagem produzisse novas questões para o desenvolvimento da medicina tropical no Brasil (p. 405), uma vez em que Carlos Chagas acabava de retornar de Dresden, na Alemanha, onde fora agraciado com a conquista do importante prêmio Schaudin e a Amazônia era considerada uma região de singular importância para o estudo das doenças tropicais.

Considerando as leishmanioses como uma doença com consequências drásticas para a população, sobretudo, do interior do Amazonas, Carlos Chagas demonstrou grande interesse pelas manifestações, por vezes desconhecidas, que encontrou ao longo da sua expedição. Essa foi a doença com maior número de fotografias e a novidade terapêutica representada pelo tártaro emético materializou as aspirações relacionadas a esta viagem. Em 24 de outubro de 1912, antes mesmo que Carlos Chagas embarcasse em sua primeira viagem aos rios do interior, o jornal *Folha do Amazonas* publicou a primeira reportagem sobre sua visita a Santa Casa de Misericórdia de Manaus e a utilização do tratamento preconizado por Gaspar Vianna. Dizia a matéria:

Leishmania tropica – Importante verificação da Comissão <Oswaldo Cruz>

O Dr. Carlos Chagas, o eminente cientista que Manaus hospeda, acaba de fazer uma importante verificação de natureza científica, cujas vantagens

práticas são incalculáveis para o diagnóstico e a cura de uma das mais cruéis endemias do Vale do Amazonas.

O ilustre discípulo de Oswaldo Cruz, (...) estudando as *ulceras*, de vários dos entes recolhidos ao hospital de Misericórdia, verificou serem elas produzidas na sua quase totalidade pela *Leishmania tropica* (...)

No último Congresso médico de Belo Horizonte os Drs. Gaspar Vianna e Carlos Chagas, fizeram comunicações interessantes sobre a Leishmanioses.

O Dr. Gaspar Viana foi quem primeiro aplicou o emético em injeções intravenosas para a cura desta enfermidade.

O Dr. Carlos Chagas fez observações idênticas em Minas, e apesar de não os ter publicado obteve com este agente terapêutico resultados positivos e, portanto, acredita inteiramente na sua eficiência.

Assim o brilhante e jovem cientista abre caminho novos para os médicos que aqui trabalham, elevando cada vez mais o seu nome glorioso.

Ao Dr. Carlos Chagas e aos seus distintíssimos companheiros de trabalho nossos parabéns calorosos (*Leishmania tropica*.... 24/10/1912).

No Rio de Janeiro, nova reportagem apareceu em 23 de novembro de 1912, no jornal *Gazeta de Notícias*. Com o título “O saneamento do Vale do Amazonas – O Dr. Carlos Chagas atualmente no Amazonas, descobre uma nova doença e o meio de cura-la”, a matéria afirmava:

Além do paludismo que é no vale do Amazonas o principal flagelo do homem, o estado sanitário da região ainda mais era agravado com o aparecimento de úlceras malignas, cuja cura até então difícilíssima.

Mas o Sr. Carlos Chagas, que é um grande e incansável estudioso, depois de longas observações, descobriu que tais úlceras eram produzidas por um protozoário, cientificamente denominado *Leishmania*.

Diagnosticado o mal, o Sr. Dr. Carlos Chagas apresentou imediatamente o modo de combatê-lo pelo emético.

O resultado, o proveitoso resultado não se fez esperar.

E já uma grande Vitória, isto que acabamos de relatar para o saneamento do vale do Amazonas, cujos benéficos serviços continuam com todo o proveito, honrado sobremaneira a ciência no Brasil.

O futuro grandioso do vale do Amazonas depende exclusivamente do seu completo saneamento.

Oxalá que daqui a não muitos anos possamos ver aquela região livre de todos os múltiplos males que a afligem e que são flagelo de todos os seus habitantes.

E é à ciência que o Brasil vai dever esse grande e imenso benefício (O Saneamento...23/11/1912).

A exaltação à ciência como promotora do progresso e de Carlos Chagas como personificação dessa ciência a serviço do bem comum são marcas acentuadas nessas reportagens que, além da ação terapêutica do tártaro emético, exaltavam também o “ilustre cientista que Manaus hospeda” (Jogas Junior, 2017, 89, 90). No Relatório científico entregue a Pedro Toledo, responsável pelo Ministério de Agricultura, Indústria e Comércio (MAIC), como produto final da viagem, Chagas foi enfático ao afirmar que bastava apenas vontade política para que a profilaxia do Amazonas pudesse acontecer (Chagas, 1913, p. 170).

De volta ao Rio de Janeiro, Chagas realizou em 17 de outubro de 1913, conferência no Palácio Monroe, como previsto no contrato que formalizou esta viagem. Lá, dissertou sobre as condições epidemiológicas do vale do Amazonas. De acordo com reportagem publicada no *Jornal do Commercio* foi grande a concorrência para entrar no auditório, pois “era geral a curiosidade de ouvir aquele médico sobre a epidemia da Amazonas” (18/10/1913). Qualificando a leishmaniose como uma doença “de importância máxima na epidemiologia do norte” e destacando ter observado “anomalias” em seus aspectos clínicos, Chagas enfatizou que Gaspar Vianna “instituiu a cura infalível da doença pelas injeções de emético” e que, por isso, a solução desta doença “que “aniquilava a vida de milhares de criaturas”, parecia possível (Chagas, 1913, p. 170). É interessante destacar que diferente das informações contidas no relatório oficial, no qual havia críticas em relação a deficiência do emético em tratar alguns casos de lesões mucosas e dificuldades relacionadas ao seu método de aplicação, cujo “conviria muito, se possível, simplificar” (p. 68), na palestra, estas críticas foram intencionalmente suprimida devido ao objetivo de divulgar a proposta terapêutica criada no Instituto Oswaldo Cruz.

A partir da divulgação dos resultados verificados por Gaspar Vianna e Oscar D’utra e Silva, no Rio de Janeiro, e de Carlos Chagas em Manaus, o tratamento das leishmanioses pelo tártaro emético passou a ser utilizado em diferentes pontos do território nacional, como, em Salvador, por Pirajá da Silva e Octavio Torres, e, em Manaus, por Alfredo da Matta. Em São Paulo, persuadido pelos relatos dos pesquisadores do IOC, Antônio Carini resolveu testar o metaloide em doentes que o procuravam no Instituto Pasteur de São Paulo em busca de tratamento para suas úlceras cutâneas e mucosas. Ele propôs, no entanto, pequenas alterações na técnica prescrita pelos pesquisadores do Rio de Janeiro: ao invés da água destilada, Carini preferiu diluir o emético em água fisiológica, e, buscando maior eficácia na terapêutica das lesões de mucosas, preconizou que o volume do medicamento deveria ser sempre crescente,

com dosagens que variavam entre 5 e 10 centímetros cúbicos, aplicado em dias consecutivos ou alternados, dependendo do grau de tolerância do paciente (Carini, 1914, p. 278).

Após constatar a grande eficácia do medicamento, Antônio Carini publicou artigo no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* apresentando observações relativas à quatro pacientes tratados pelo tártaro emético em São Paulo, dos quais, considerou três como “verdadeiras ressurreições”, por serem enfermos que já eram considerados “perdidos”, em razão dos avançados estágios em que a doença se apresentava. Para Carini, seus experimentos somados àqueles realizados por pesquisadores do IOC comprovavam a efetiva ação terapêutica do medicamento e, por isso, aconselhava a realização de novos ensaios nas “leishmanioses viscerais”, a fim de verificar seu grau de eficácia nas manifestações do calazar indiano e seu congênere mediterrânico (infantil) (Carini, 1914, p. 280, 281).

De acordo com Arthur Neiva e Berlamino Barbará, é a partir da visibilidade aferida pelo referido artigo de Antônio Carini que a proposta de tratamento das leishmanioses pelo tártaro emético se popularizou na Europa e ficou conhecido como método ‘brasileiro’ ou ‘Gaspar Vianna’ (Neiva e Barbará, 1917, p. 354). Logo que tomaram conhecimento da referida proposta terapêutica, pesquisadores italianos seguiram os conselhos de seu conterrâneo e testaram o composto químico nas duas variedades de leishmanioses viscerais, mas não sem propor novas variações na diluição e nas técnicas de aplicação. No Ceilão, Aldo Castellani relatou ter curado um caso de calazar, de origem indiana, através de injeções intravenosas de tártaro emético, aplicadas por via estomacal. Nas cidades italianas de Palermo e Napoli, Giovanni Di Cristina e Giuseppe Carolina tiveram sucesso em tratar 5 crianças com diagnósticos de leishmaniose infantil (origem mediterrânica), através de injeções intravenosas que eram aplicadas a cada dois dias, com doses crescentes que variavam entre 2 e 10 centigramas. (Laveran, 1917, p. 268, 269; Di Cristina e Carolina, 1915, p. 63 – 66).

No ano seguinte, Di Cristina e Carolina publicaram estatística na qual afirmaram que com a introdução do tártaro emético, a “mortalidade do calazar infantil [caiu] de 90% para 10%” e que 26 novas crianças haviam sido tratadas com o composto químico (Di Cristina e Carolina, 1916, p. 245 – 253). O sucesso dos experimentos brasileiros e italianos despertou o interesse de pesquisadores ingleses que logo levaram o medicamento a sua colônia com maior índice endêmico de leishmaniose visceral: a Índia. Na verdade, Leonard Rogers, pesquisador associado ao Indian Medical Service e um dos fundadores da Calcutta School of Tropical Medicine publicou artigo no *Tropical Diseases Bulletin* reclamando para si o mérito pela

utilização do tártaro emético no calazar indiano. Argumentava que o fizera sem ter conhecimento prévio dos ensaios praticados com este metaloide. Mas, na publicação de referido artigo, Charles Wenyon, seu conterrâneo e editor-chefe do periódico científico, afirmou que a própria revista havia noticiado, em 14 de fevereiro de 1914, a proposta preconizada por Gaspar Vianna e, por isso, caberia ao pesquisador brasileiro a prioridade da utilização do tártaro emético no enfrentamento das leishmanioses (Rogers, 1915; 1915a; Wenyon, 1915, p. 221). Na Índia, ao lado de Rogers, os médicos britânicos Ernest Muir e Frederick Percival Mackie foram os responsáveis pela introdução sistemática do tártaro emético na terapêutica do calazar, “obtendo resultados muito mais bem-sucedidos do que os tratamentos anteriores” que em pouco tempo representaram a redenção de milhões de pessoas, não apenas no subcontinente indiano, como também em outras regiões endêmicas (Low, 1916, p.39).

Gaspar Vianna, no entanto, não teve tempo hábil para conhecer o estrondoso sucesso do antimonial trivalente na terapêutica da leishmaniose visceral. Em abril de 1914, enquanto realizava autópsia de um cadáver tuberculoso, o líquido purulento acumulado sob pressão na caixa torácica jorrou sob seu rosto, adentrando pela sua boca e nariz, que estavam sem proteções adequadas. Em poucos dias, os primeiros sinais de uma tuberculose aguda começaram a aparecer e aproximadamente em dois meses, mais especificamente, em 15 de junho de 1914, o pesquisador paraense foi a óbito. Com significativa produção científica, aos 29 anos, Vianna foi o primeiro pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz a falecer, gerando grande comoção, não apenas no cenário científico nacional, como também no exterior que, inclusive, sobrepujaram as rivalidades inter-regionais ao ser homenageado, alguns anos mais tarde, com um busto na entrada da Missão de Estudos de Patologias Regionais da Argentina, situada na província de Salta (Morais, 1968, p. 123, 124; Falcão, 1962, p. 17).

A introdução do tártaro emético foi, de fato, um divisor de água na história na terapêutica das leishmanioses. De acordo com seu biógrafo Edgard Falcão, apenas o lançamento da penicilina por Alexander Fleming “teve um raio de ação comparável, em extensão, de benefício aos sofredores, ao emanado da descoberta de Gaspar Vianna em 1912” (Falcão, 1962, p. 18).⁹³ Em diversos textos memorialísticos e/ou comemorativos que versam sobre tratamento preconizado pelo médico paraense, é comum encontrar um parágrafo reproduzido do livro *Remédios, fatores de civilização* (1938) escrito por Oscar Clark que dimensiona bem o alcance

⁹³ Ainda é digno de nota que, além das leishmanioses, o tártaro emético passou a ser constantemente utilizado na terapêutica de outras doenças, como no granuloma venéreo, o ozena e esquistossomose (Falcão, 1962, p. 23).

e os benefícios advindos da utilização dos compostos antimoniais na terapêutica do calazar indiano. Afirmou, Clark:

Gaspar Vianna, descobrindo empiricamente a ação específica do antimônio contra as leishmanioses, tornou-se um dos maiores benfeitores do gênero humano. Basta atentar que, só no distrito de Bengala, na Índia, o número de doentes de leishmaniose visceral foi, em 1923, calculado em um milhão. Ora, a leishmaniose visceral ou kala-azar era, até então, uma doença tão grave que o índice de mortalidade atingia, em muitos distritos da Índia, a 90% dos infectados (Clark, O., 1938 *apud*, Pessoa, S. 1944, p. 421)

Já na década de 1940, o parasitologista Samuel Pessoa e o entomólogo Mauro Pereira Barretto, ao narrarem os avanços científicos preconizados por pesquisadores sul-americanos no que tange as leishmanioses, enalteceram “a notável descoberta de Vianna” afirmando que com ela, encerrou-se “a história da leishmaniose tegumentar americana” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 14). No entanto, o desdobramento desta história não foi bem assim, nem para o calazar e muito menos para a doença americana. Apesar dos excelentes resultados obtidos na Índia, com aproximadamente 70% dos casos tratados com sucesso, os médicos ingleses não estavam completamente satisfeitos com o tártaro emético. Eles consideravam que este metaloide era excessivamente tóxico (ocasionando constante efeitos colaterais) e que o tempo necessário para cura completa era demasiadamente longo (entre 2 e 3 meses, com cerca de 30 injeções), fazendo com que grande parte dos pacientes abandonassem o tratamento antes de sua conclusão (Dutta, 2009, p. 101).⁹⁴

Era necessário encontrar um composto químico capaz de substituir o tártaro emético, com a mesma eficácia, mas que apresentasse menor toxicidade e maior agilidade no processo terapêutico. Em 1916, o químico inglês William Martindale (1873 – 1979) propôs testar o *Óxido de antimônio* que, dissolvido em uma mistura de água e glicerina, ficou conhecido como *solução de Martindale*, enquanto Leonard Rogers empregou, em 1919, o *Sulfureto de antimônio coloidal*, mas, apesar do sucesso em tratar de alguns casos, ambos medicamentos demonstraram-se inferiores ao antimônio trivalente (Pessoa e Barretto, 1944, p. 428).

Não seriam os médicos ingleses, mas um jovem e, até então, desconhecido pesquisador indiano que teria sucesso em sintetizar um novo composto antimonial capaz de substituir, de

⁹⁴ Um dado interessante para ilustrar a quantidade de pacientes que abandonavam o tratamento à base de tártaro emético na Índia é encontrado em Dutta (2009) no qual refere que apenas em 1924, na cidade de Assam, dos 48.770 pacientes que iniciaram o tratamento, 16.733, ou seja, cerca de 33% do total, abandonaram o tratamento antes de sua conclusão (Dutta, 2009, p. 101)

forma eficaz, o tártaro emético no combate ao calazar indiano: nascido em 19 de dezembro de 1873 na cidade de Jamalpur, em Bihar, Upendranath Brahmachari (1873 – 1946) havia realizado seus estudos secundários na Eastern Highways Boys' High School, antes de ingressar no Hoogly College, onde obteve, em 1893, seu bacharelado “com honras em matemática”. No ano seguinte, frequentou a Presidency College, da University of Calcutta, onde adquiriu amplo conhecimento em química. Em 1902, tornou-se médico pela Calcutta Medical College, mesma instituição onde, dois anos mais tarde, conquistou o título de doutor em fisiologia (Dutta, 2005, p. 143; 2009, p. 102).

Em 1898, portanto, antes de concluir sua formação médica, Brahmachari ingressou no Provincial Medical Service, onde atuou em diferentes instituições de Calcutá, até chegar ao Campbell Medical School, instituição onde permaneceu mais tempo e realizou, em um laboratório de pequeno porte, a maior parte dos experimentos que culminariam na descoberta da *uréia estibamina*, o primeiro composto antimônio orgânico pentavalente sintetizado, com ação muito menos tóxica do que o tártaro emético (e, portanto, mais seguro). A *uréia estibamina* revolucionaria, novamente, o tratamento do calazar indiano ao diminuir drasticamente o tempo necessário para obter a cura completa (entre 2 e 3 semanas). Apenas no decênio compreendido entre 1923 e 1933, não menos de 328.591 pessoas foram tratadas, com sucesso e sem acidentes, pelo medicamento de Brahmachari que, rapidamente, tornou-se uma droga standardizada para o tratamento da leishmaniose visceral na Índia (Dutta, 2005, p. 147, 148).

No entanto, os desafios de ser um médico em um contexto colonial ultrapassam o que, ingenuamente, se espera da livre produção e circulação dos produtos terapêuticos. Apesar da grande eficácia do seu composto no tratamento da leishmaniose visceral, os médicos ingleses e, em especial, Leonard Rogers, não reconheceram o mérito de Brahmachari. Rogers, nem sequer testou o medicamento para comprovar ou desmentir sua ação terapêutica. Ele deu prioridade aos novos compostos antimoniais pentavalentes, como *stibosan* (Heyden 471) e *neo-stibosan* (Heyden 693) que, após o sucesso da *uréia estibamina*, passaram a ser fabricado pela Chemische Fabrik v. Heyden, laboratório situado em Dresden, na Alemanha (Dutta, 2005, p. 149, 150). Talvez por falta de interesse metropolitano a *uréia estibamina* não circulou como ocorreu com o tártaro emético. Como veremos no próximo tópico, na América do Sul, os primeiros compostos antimoniais pentavalentes testados no enfrentamento das formas mucosas da doença americana, foram aqueles fabricados na Alemanha, primeiro, pela Casa *Heyden* e, em seguida, pela *Bayer*.

4.3. A leishmaniose de mucosas como problema chave para a terapêutica: o retorno dos compostos arsenicais?

Desde que Gaspar Vianna iniciou seus ensaios terapêuticos na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, ficou claro que as úlceras localizadas nas regiões mucosas do corpo demonstravam-se muito mais resistentes a ação do tártaro emético do que as feridas que se limitavam as superfícies cutâneas, as quais, logo no início do tratamento, começavam a regredir. Apesar de existirem diversos registros de sucessos terapêuticos com a utilização do antimônio trivalente na curabilidade das lesões mucosas, constantemente divulgados pelos pesquisadores do IOC, quase todos médicos que utilizavam o metaloide na terapêutica das leishmanioses, afirmavam que, em alguns casos, mesmo após o enfermo suportar centenas de dolorosas injeções intravenosas, as úlceras de mucosa continuavam a crescer e evoluir.

Durante todo o período analisado, o tártaro emético foi, sem sombra de dúvida, o medicamento mais utilizado na terapêutica de todas lesões provocados por protozoários do gênero *Leishmania*, mas, sua baixa efetividade em curar as mucosas, era considerado um importante e persistente problema para uma proposta terapêutica que se propunha ser específica para o enfrentamento das leishmanioses encontradas na América do Sul, levando diversos pesquisadores a se engajar na busca por algum composto químico alternativo que fosse capaz de substituir, com vantagens terapêuticas, o antimônio trivalente. Por motivos óbvios, os compostos antimoniais tiveram a primazia e foram testados em maior número. Seguindo o mesmo raciocínio desenvolvido por Gaspar Vianna, diversas substâncias preconizadas no combate a tripanossomíases foram testadas nas leishmanioses e, outras, fizeram o caminho inverso do tártaro emético, isto é, por apresentarem bons resultados no enfrentamento da leishmaniose visceral, foram também ensaiadas nas manifestações da doença americana.

Neste momento, o centro pujante dos estudos experimentais sobre a terapêutica das leishmanioses, deixou de ser o Instituto Oswaldo Cruz e passou a ser a Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, onde, em suas sessões, diversos médicos apresentavam os resultados de seus ensaios terapêuticos. O dermatologista Adolpho Lindenberg, que a partir da fundação da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo (1912), passou a acumular os cargos de professor desta instituição e médico responsável pela enfermagem de doenças de pele da Santa Casa de Misericórdia deste estado, foi quem mais se empenhou em encontrar um medicamento

alternativo para o tratamento das leishmanioses de mucosas. Com o grande número de pacientes a sua disposição, advindo do interior paulista ele teve grande material humano para testar suas propostas terapêuticas.

Já em 1913, devido aos seus vínculos com os centros médicos germânicos, onde cursou parte da sua especialização, Lindenberg teve conhecimento que o médico alemão Wilhelm Kollé (1868 – 1935) estava obtendo bons resultados no enfrentamento da doença do sono com aplicações de injeções intramusculares de *Trióxido de antimônio*, que, ficou conhecido como *Trioxidina de Kollé*. Tal como fez Vianna, Lindenberg rapidamente testou o composto preconizado pelo pesquisador alemão, mas logo o abandonou devido aos “efeitos terapêuticos inferiores do que o tártaro emético” e “à intensidade das reações locais, com dores vivas e frequentes abcessos” (Lindenberg, 1913, p. 151-153; Pessoa e Barretto, 1944, p. 428).

Dois anos mais tarde, em 1915, Lindenberg experimentou um novo medicamento: o *Tripossafrol*, um composto químico, derivado da safranina, que acabara de ser sintetizado na Universidade de Berlim, por Ludwig Brieger (1849 – 1919) e Max Krause (1853 – 1918) e estava apresentando promissores resultados nos combates a infecções experimentais causadas por tripanossomos. Após receber o medicamento para teste, Lindenberg utilizou-o em doentes internados na Santa Casa de Misericórdia. A primeira vista, considerou que obtivera “resultados animadores”, mas a ação purgativa da droga era pouco tolerada pelos doentes. Ao relatar o inconveniente a seus interlocutores germânicos, recebeu de Brieger nova versão do medicamento, o *novo-tripassofrol*, com fórmula feita para ser mais tolerável ao doente. Após testá-lo, concluiu que o *novo-tripassofrol* possuía “ação evidente na leishmaniose cutânea”, mas, efeito nulo nas lesões de mucosas (Lindenberg, 1915, p. 169 – 171; Pessoa e Barretto, 1944, p. 428).

No Rio de Janeiro, o pesquisador Astrogildo Machado (1885 – 1945), do Instituto Oswaldo Cruz, desenvolveu e patenteou em 1914 o *Protosan*, um medicamento em cuja composição entrava o antimônio e a quinina, desenvolvido para combater a doença equina conhecida como ‘mal de cadeira’ ou ‘quebra-bunda’ (Santos, 2019, p. 163). Novamente, devido às conhecidas similaridades entre esses dois gêneros de protozoários, o *Protosan* foi testado no tratamento das leishmanioses de mucosas, primeiro, por Pedro Dias da Silva, em São Paulo, e, logo em seguida por Octávio Torres, na Bahia, José de Figueiredo Rodrigues, no Amazonas e Eduardo Rabello, no Rio de Janeiro. Ao que tudo indica, o *Protosan* parece ter gozado de certa credibilidade no enfrentamento das feridas mucosas causadas por *Leishmania*, mas sua alta

toxicidade, ocasionou múltiplos acidentes que levaram o IOC a suspender sua fabricação (Pessoa e Barretto, 1944, p. 429; Madeira, 1926, p. 53, 54).

Em 1917, no Peru, Edmundo Escomel testou e obteve alguns resultados favoráveis com a utilização do Óxido de antimônio, a *solução de Martindale*, na terapêutica da *uta* e da *espundia*. No entanto, sua ação nas mucosas foi considerada medíocre e, por isso, logo foi descartado (Escomel, 1917, pp. 381-384; 1918, pp. 372-373. Pessoa e Barretto, 1944, p. 428). Em São Paulo, continuando a saga na busca de um medicamento capaz de tratar as lesões de mucosas, Lindenberg testou nova droga: o *sulfureto de antimônio coloidal*, que havia sido empregado pelo inglês Leonard Rogers no tratamento do calazar indiano (1919). Mas este medicamento falhou por completo, levando o dermatologista a considera-lo o pior composto antimonial testado na terapêutica das leishmanioses encontradas nesta região (Madeira, 1926, p. 53; Pessoa e Barretto, 1944, p. 428).

Em 1917, chegou ao Brasil o *Disodo-luargol* (102 de Danysz), medicamento criado no Instituto Pasteur pelo patologista polonês Jean Danysz (1860-1928), no qual, entrava, em sua composição o brometo de prata e o antimônio combinado com o arsenobenzol (606). Esse medicamento estava sendo utilizado na Europa no enfrentamento da doença do sono, nas espiroquetas das galinhas e no tratamento das manifestações de sífilis. Na doença americana, o primeiro a testa-lo foi o médico Luiz Manoel de Rezende Puech (1884-1939) que, em 1917, considerou ser um medicamento muito bem tolerável, de ação rápida e eficaz que, se bem manejado, era o composto mais enérgico na cura da leishmaniose cutânea, a despeito de ter ação nula nas manifestações mucosas da doença (Puech, 1919, p. 268-276; Madeira, 1926, p. 88, 89).

Até a década de 1920, todos os medicamentos utilizados no enfrentamento da leishmaniose tegumentar americana, a exceção do *Trypssafrol* (derivado da safranina), eram feitos de sais antimoniais trivalente puros ou misturados com outros elementos químicos, como *Protosan* (antimônio e quinina) e o *Disodo-luargol* (antimônio brometo de prata e arsênico), sem que nenhum deles apresentassem bons resultados no tratamento das lesões mucosas. No seu ímpeto de encontrar resolução para esse problema terapêutico, Adolpho Lindenberg continuou a testar novos tipos medicamentos. Em 1922, experimentou, novamente sem sucesso, o trióxido de bismuto e, quatro anos mais tarde, encorajado pelos relatos dos sucessos terapêuticos de Brahmachari na Índia, introduziu na terapêutica sul-americana os primeiros compostos de antimoniais pentavalente: o *stibenyl* e *stibosan*, ambos derivados do ácido

antimonico e fabricados pela Chemische Fabrik v. Heyden. Mas, conforme noticiou na sessão de 8 de maio de 1926 da Sociedade de Biologia e Higiene de São Paulo, fracassou novamente: “ao contrário do que esperávamos, nem o *stibenyl*, nem o *stibosan*, no uso interno, revelaram superioridade sobre o tártaro [emético]”. Relatou ainda ter testado o *antimosan*, um novo composto trivalente fabricado pelo mesmo laboratório alemão que, considerou ser um medicamento de grande eficácia e absoluta inocuidade na leishmaniose cutânea, mas sem efeito sobre as mucosas (Lindenberg, 1926, p. 59, 60; Madeira, 1927, p. 57; Pessoa e Barretto, 1944, p. 429)

A primeira proposta terapêutica voltada para as leishmanioses de mucosa que teve boa aceitação da comunidade médica brasileira foi o ácido láctico preconizado pelo otorrinolaringologista Mario Ottoni de Rezende (1883-1969) primeiro durante a sessão de 15 de março de 1923 e, em seguida, confirmada, em 15 de maio de 1925 da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. Rezende apresentou diversos pacientes que haviam sido curados pela curetagem das lesões, seguida de aplicações semanais de uma solução de ácido láctico a 80% que deveria “ser prosseguido até que a mucosa se apresente lisa e completamente cicatrizada”. De acordo com Rezende, com seu método, ele teria alcançado a incrível percentagem de 90% dos casos tratados com sucesso (Rezende, 1923 *apud* Pupo, 1926, p. 408)

Seu difícil modo de aplicação e os perigos inerente a realização de curetagem das lesões mucosas, no entanto, fazia com que o método só pudesse ser “maneável pelos otorrinolaringologistas [portanto], muito adstrito, para que os números doentes, portadores do mal, pudessem ter proveitos reais” (Rezende, 1935, p. 425 - 438). Era necessário encontrar um método de fácil aplicação que pudesse ser ensinado aos clínicos do interior que atuassem nas zonas endêmicas da doença. Após inúmeras tentativas fracassadas, o médico João de Aguiar Pupo (1891 – 1980) teve sucesso em desenvolver um tratamento eficaz para as leishmanioses de mucosas, a partir de um novo composto arsenical: o *Eparseno*, medicamento que fora desenvolvido para o enfrentamento da sífilis e era distribuído no comércio pela Casa Poulenc Frères de Paris. Natural do Rio de Janeiro, Pupo havia se mudado para São Paulo em 1913 ao ser convidado para integrar o quadro docente da recém-criada Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, na qual ficou responsável pela disciplina de química médica, farmacologia e terapêutica, que no ano seguinte, teve seu nome abreviado para química médica (Silva, 2003, p. 258).

Durante sua formação na Faculdade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, João Pupo exerceu internato na Santa Casa de Misericórdia deste estado, no momento em que os medicamentos de Ehrlich (*salvarsan* e *neo-salvarsan*) eram testados como nova e promissora novidade terapêutica que, a despeito dos pífios resultados no tratamento das leishmanioses, fizeram com que Pupo se tornasse grande apologista do uso médico dos sais arsenicais. Ele fazia parte de uma corrente do pensamento médico que acreditava que o antimônio e o arsênico eram metaloides complementares e que, se por algum motivo o tratamento por um deles falhasse ou fosse desaconselhado, o outro o poderia ser um bom substituto (Pupo, 1926, p. 398, 399; Pessoa e Barreto, 1944, p. 441)

Na Europa, o *Eparseno* estava substituindo com sucesso os compostos de Ehrlich no tratamento da sífilis, devido a maior concentração de arsênico em sua fórmula e, ao que tudo indica, foi por esta razão que Pupo o adquiriu para sua clínica médica particular. Um “feliz ensejo” o fez testa-lo na leishmaniose. Conforme relatou durante a sessão de 15 de março de 1926 da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, em 14 de outubro de 1924, os responsáveis por uma criança de 14 meses, residentes do município de Presidente Bernardes, situado no interior paulista, haviam procurado sua clínica médica para realização do diagnóstico e, em seguida, tratamento de duas extensas lesões que brotaram no rosto do incapaz: uma localizada na mucosa nasal e outra, no lado esquerdo do rosto. O pai da criança procurou Pupo, por que já o conhecia. Cinco meses antes, ele havia sido curado em seu consultório de uma úlcera em sua perna através de injeções intravenosas de tártaro emético (Pupo, 1926, p. 399, 401).

Ao examinar a criança, João Pupo rapidamente diagnosticou as úlceras em seu rosto como manifestações de leishmaniose e deu início ao tratamento. Considerou, no entanto, que, devido a terna idade do seu paciente, a via injeções intravenosa não era a via mais aconselhável e que o antimônio trivalente não satisfaria a necessidade terapêutica devido ao comprometimento da mucosa. Por isso, resolveu trata-lo com aplicações, por via intramuscular, de *Eparseno* que, além de ser um medicamento menos doloroso, ocasionava menores efeitos colaterais do que o tártaro emético. No período de aproximadamente um mês, Pupo aplicou oito injeções com doses crescentes de 1 a 3 centigramas do *Eparseno*, que resultaram na completa cicatrização da úlcera localizada na face e grande regressão da lesão nasal. Infelizmente, Pupo não conseguiu acompanhar o desfecho do tratamento, pois seu paciente regressou ao interior, onde deu continuidade ao tratamento. Mais tarde, por intermédio de outro paciente que residia

na mesma localidade e era amigo da família responsável pela criança tratada, soube que “o doentinho” estava completamente curado de todas suas lesões (Pupo, 1926, p. 401).

Encorajado pelo bom resultado, Pupo resolveu testar o *Eparseno* novamente. Desta vez em um caso mais complicado. Tratava-se de um italiano de 62 anos de idade, que era velho conhecido dos serviços hospitalares paulistas por tentar, em vão, se curar de suas úlceras que o acompanhavam há mais de 19 anos. Adquirira a doença em Iguassú, as margens da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, primeiro em seu punho direito e, em seguida, ela se propagou para suas mucosas nasais. Desde então, “com grande perseverança e docilidade as tentativas de tratamento”, ele tentava curar-se, sem sucesso, da doença. Apenas na 4ª enfermaria de moléstias de pele da Santa Casa de Misericórdia, recebeu mais 100 injeções de tártaro emético, “apenas com ligeiras melhoras das lesões mucosas”. Em 16 de março de 1925, João Pupo o convidou a sua clínica particular para testar o *Eparseno*. Receitou “15 injeções intramusculares alternadas na dose 15,5 centigramas”. Decorridos 11 meses, o paciente retornou ao consultório, onde foi constatado que, apesar das sequelas decorrentes da doença, ele estava curado e que “o estado de saúde do doente é ótimo” (Pupo, 1926, p. 401, 402).

Além desses dois casos, Pupo ainda relatou um terceiro, ainda em curso, de um paciente de origem espanhola que contraiu a doença há 7 anos, no município de Penápolis, no interior de São Paulo. Apresentava lesões no pavilhão da orelha esquerda e na mucosa nasal. A despeito dos vários tratamentos que foi submetido, a base de emético, ácido láctico e *Disodo-luargol* não conseguiu obter cura completa. Em 15 de agosto de 1926, iniciou com o *Eparseno*, “fez duas séries de 15 injeções intramusculares (...) separadas por dois meses de repouso” e, no momento que Pupo divulgou suas observações, estava na 3ª série, “da qual já fez 5 injeções”, já sendo possível observar “melhoras muito acentuadas e tendentes à cura” (Pupo, 1926, p. 402, 403). A partir dos resultados favoráveis, João Pupo dilatou “a experimentação clínica do *Eparseno*” e, antes mesmo que seu artigo fosse publicado, já havia tratado de uma dezena de novos casos que confirmaram “a excelência da medicação” (Pupo, 1926, p. 403).

A terapêutica da leishmaniose de mucosa a base de *Eparseno*, que ficou conhecido como ‘método Pupo’, teve longa utilização. Ainda em 1926 foi tema da tese de doutoramento em medicina de Horácio de Paula Santos, na qual o autor relatou 25 novos casos tratados com sucesso pelo medicamento (Paula Santos, 1926 pp. 1-75). Durante a 1ª “Semana de oto-rhino-neuro-oculista” o trabalho de Paula Santos recebeu homenagens e menções honrosas segundo

inclusive recomendado a “vulgarização” do seu emprego nos postos de saúde estaduais e municipais (Smith Sarmiento *apud* Paula Souza, 1926, p. 68).

Quase uma década após a proposição terapêutica de Aguiar Pupo, o uso do *Eparseno* continuou em voga. Durante o VI Congresso Médico Pan-Americano, realizado entre 15 e 19 de julho de 1935, concomitantemente em São Paulo e no Rio de Janeiro, o Mario Ottoni Rezende, ao apresentar comunicação sobre a trajetória das pesquisas brasileira sobre a lesões de mucosas causadas por *Leishmania*, descreveu o surgimento do ‘método Pupo’ da seguinte forma:

Com o aparecimento de um método como este, de aplicação fácil e de resultados iniciais tão animadores, uma onda de satisfação correu por todo o Brasil, sobretudo pelo nosso Estado. Com uso mais amplo e dilatado da medicação, os resultados positivos tornaram-se mais abundantes e a verificação se fez, também, que nem todos os casos o fim colimado fora sempre atingido. Fôrmas ha, da moléstia, atacando as mucosas das vias aéreas superiores, em que a medicação perde muito de seu valor. Não lhe tira, este fato, no entanto, a importância real como meio de luta contra a leishmaniose, talvez que a dosagem proposta, sendo aumentada, duplicada mesmo, produza, ainda, maior numero de curas; em todo caso, os resultados adquiridos já são grandemente animadores para os médicos e reconfortantes para os doentes (Resende, 1935 p. 438).

Nova referência a utilização do *Eparseno* é encontrada no manual médico *Leishmaniose Tegumentar Americana* que, escrito por Samuel Pessoa e Mauro Barreto, em 1944, teve objetivo de narrar as atividades desenvolvidas pela ‘Comissão de Estudos da Leishmaniose’ e será objeto de análise aprofundada no próximo capítulo desta tese. De acordo com os autores, durante as atividades da comissão foram aplicaram, com sucesso, mais de 10.000 doses de *Eparseno*, “sem nunca registrar acidentes” no tratamento de mais de 9.000 casos de leishmanioses levando-os a qualificar o *Eparseno* como “melhor preparado para o tratamento da leishmaniose das mucosas” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 436).

Em 1935, João Pupo ainda propôs um novo tratamento das leishmanioses de mucosas baseado em aplicações de *arsenito de sódio*. Mas, ao que tudo indica, ao menos até o início da década 1950, o *Eparseno* foi soberano no Brasil. Na comunicação em que apresentou seu tratamento em 1926, Pupo colocou seu método em pé de igualdade com o tártaro emético, ao afirmar que, enquanto os estudos de Gaspar Vianna instituíram o tratamento das lesões cutâneas, o *Eparseno* resolveu a problemática das úlceras de mucosas. Por isso, conclamou os

“médicos italiano, franceses e ingleses (...) a verificação dos resultados práticos do “*Eparseno*” no tratamento do calazar infantil e de adulto” (Pupo, 1926, p. 404)

Mas, novamente, este não foi o final da história sobre a terapêutica das leishmanioses. Apesar de exaustivos levantamentos feitos em artigos, livros, manuais e teses médicas produzidas a época, não foi possível localizar nenhuma referência de que os médicos europeus tenham respondido a conclamação de Pupo e nem que seu método tenha sido utilizado para além das fronteiras brasileiras no tratamento das leishmanioses. Além disso, o tártaro emético estava caindo em desuso nos demais países, inclusive, sul-americanos, devido a sua alta toxicidade e o lançamento de um novo e promissor medicamento: a *Fuadina*.

4.4 Do Cairo para Jujuy: o Congresso Internacional de Medicina e Higiene e a *Fuadina*

Entre os dias 15 e 22 de dezembro de 1928, nas cidades do Cairo e Alexandrina, no Egito, ocorreu um evento de grandes dimensões em comemoração ao centenário da Faculdade de Medicina do Cairo: o Congresso Internacional de Medicina e Higiene que, sob patrocínio do rei Fuad I, contou com a participação de mais 2.220 convidados e reuniu desde pesquisadores com sólidas trajetórias profissionais e importantes contribuições para o campo da medicina tropical, como Émile Brumpt, Charles Nicolle e Saul Adler a médicos que trabalhavam nos confins mais distantes do globo, como Popescu Buzeu, representante da Associação Geral dos Médicos Romenos e Anton Elschmig, professor da Universidade Alemã da Tchecoslováquia. Da região latino-americana estiveram presentes, Salvador Mazza e Juan Bacijalupo, pela Argentina, Rodolfo Talice, pelo Uruguai, Don Pablo S. Mimbela, pelo Peru, Pedro Iturbe e Pedro Delcorral, pela Venezuela, e Balkey K. Ashford, por Porto Rico. Não deixa de ser curioso a ausência de pesquisadores brasileiros que, com forte tradição em trabalhos no campo da medicina tropical, eram presença constantes nos congressos regionais e internacional que versassem sobre temáticas relacionadas a medicina tropical.

Durante o certame científico foram apresentadas mais de 250 comunicações, em cinco línguas diferentes (árabe, inglês, francês, alemão e italiano) que foram divididos em doze sessões temáticas: medicina, lepra, leishmaniose, malária, tuberculose, disenteria, doenças da infância, cirurgia, ginecologia e obstetrícia, oftalmologia, higiene e saúde pública, patologia e

bacteriologia, assuntos científicos, parasitologia, esquistossomose, história da medicina e projeções cinematográficas. A esquistossomose foi a doença que contou com maior número de apresentações e, consecutivamente, a que teve maior repercussão científica, em grande parte, devido a contribuição de Naguib Khalil, professor de parasitologia da Faculdade de Medicina de Cairo. Em sua comunicação, Khalil sugeriu a substituição do tártaro emético, medicamento majoritariamente utilizado na terapêutica da referida doença, por um novo composto antimonial trivalente que recentemente havia sintetizado que, em homenagem ao rei do Egito e mecenas do evento, foi batizado de *Fuadina*.

A *Bayer* interessada no mercado de medicamentos à base de antimoniais, se interessou pela proposta de Khalil e logo passou a ser produzida e distribuir o novo composto antimonial. A fim de dar visibilidade ao novo medicamento, cedeu “quantidade de medicamento necessária” para que Salvador Mazza e seus colaboradores pudessem testa-lo no tratamento da doença americana no norte da Argentina (Mazza e Arias Arandas, 1931, p. 450; Pessoa e Barreto, 1944, p. 429, 430).

Durante a sexta reunião da MEPR, realizada na província de Jujuy, em 1930, Mazza e Carlos Arias Aranda apresentaram os primeiros três doentes tratados pela *Fuadina*. O primeiro paciente foi um homem de 25 anos que deu entrada no Hospital San Roque de Jujuy em 21 de junho de 1930 com uma úlcera no lábio inferior com aspecto de couve-flor. Ao ser confirmado o diagnóstico de leishmaniose através de biopsia, eles iniciaram o tratamento aplicando doses crescente de *Fuadina* que variaram de 1,5 até a dosagem máxima de 5 cm cúbicos. Na décima injeção, “a lesão já havia regredido visivelmente”, mas em 21 de julho, portanto, um mês após sua internação, o tratamento teve de ser suspenso por oito dias devido à forte febre decorrendo do paludismo que foi combatida com purgante e quatro injeções de quinina. Controlado o acesso febril, o tratamento prosseguiu até 27 de agosto, quando, após 32 aplicações do medicamento, sua lesão de mucosas ficou completamente cicatrizada (Mazza e Arias Aranda, 1931, p. 449-459).

O segundo caso foi de uma criança de 9 anos que deu entrada, em 3 de junho de 1930, no Hospital del Milagro, na província de Salta, “com uma enorme ulcera que abarca o olho esquerdo, parte do nariz, ambos os lábios e paladar” que tivera início há 4 anos antes (Mazza e Arias Aranda, 1930, p. 454). No mesmo dia em que foi internado, Arias Aranda iniciou o tratamento com *stibosan* (antimônio pentavalente da Heyden) que, por não surtir o efeito desejado após oito aplicações, foi substituído pela *Fuadina*. Na 10ª aplicação, quando os

aspectos das lesões começavam a apresentar claras melhorias, o tratamento teve que ser suspenso pelo período de um mês pelo fato da criança ter contraído sarampo. Após restabelecer seu estado de saúde, foi aplicado mais uma sessão de 10 injeções intramusculares de *Fuadina* até que, em 30 de agosto, todas as lesões estavam cicatrizadas (Mazza e Arias Aranda, 1931, p. 457).

A ausência de recidivas da doença durante o período em que o tratamento esteve suspenso, foi considerado por Mazza e Arias Aranda, uma grande vantagem da *Fuadina*, pois, de acordo as experiências clínicas dos autores, se o mesmo tivesse ocorrido com o tártaro emético, seria “quase regra” o reaparecimento das úlceras já cicatrizadas ou em via de cicatrização no enfermo (Mazza e Arias Aranda, 1931, p. 457). Por último, eles relataram o terceiro e, aparentemente, mais fácil caso de sucesso terapêutico: tratava-se de um paciente com 17 anos que deu entrada no Hospital San Roque de Jujuy, em 18 de agosto de 1930, com três úlceras cutâneas situada na parte mediana de sua perna esquerda, e após 17 injeções de *Fuadina*, fora curado. É interessante destacar que a inserção deste caso de lesões dermatológicas no artigo que relatava os primeiros ensaios terapêuticos com o novo medicamento, cumpriu um explícito objetivo de demonstrar que o fármaco eficaz tanto nas úlceras mucosas, como nas feridas cutâneas (Mazza e Arias Aranda, 1931, p. 449-459)

A partir deste primeiro relato de sucessos terapêuticos, Salvador Mazza tornou-se grande apologista da *Fuadina* e passou a propagandear-la aos médicos do interior, durante suas visitas aos hospitais situados nas províncias do norte da Argentina, os quais, estimulados por Mazza, passaram a relatar nas reuniões seguintes da MEPR, novos casos de pacientes curados, a partir da introdução deste medicamento que, unanimemente, fora considerado superior aos demais compostos antimoniais utilizados no enfretamento de todas as manifestações clínicas de leishmanioses, inclusive, ao tártaro emético (Canal Feijoó e Ruiz, 1931, pp. 565 – 580; Sallaberry, 1931, pp. 543 – 554; Cornejo, 1931, pp. 555 – 564; Villagran, 1931, pp. 535 – 542; Govi, 1931, pp. 528 – 534; Alvarez, 1932, pp. 988 – 990).

Durante a década de 1930, o uso terapêutico da *Fuadina* se propagou a outros países da região, como Colômbia (Borrego e Posada, 1931), México (Mar, 1933) e Uruguai (Vaccarezza, 1935). No Brasil, ao que tudo indica, quem introduziu-o na terapêutica das leishmanioses foi o otorrinolaringologista Mario Ottoni Resende e, de acordo com Samuel Pessoa e Mauro Barretto, era “depois do tártaro emético, o antimonial mais usado na terapêutica da leishmaniose” até o início da Segunda Guerra Mundial, quando, devido a desorganização da

Bayer, “seu uso cessou quase completamente com o desaparecimento dos estoques” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 429, 430).

Foram encontrados registros que após o armistício, a *Fuadina* voltou a ser produzida e utilizada na terapêutica das leishmanioses sul-americanas, ao menos, até a década de 1970, inclusive, em tratamentos combinados com o *Eparseno*, no Brasil (Perreira, 1957; Belfort e Medina, 1971). Mas, a partir da década de 1950, o medicamento prioritário para o enfrentamento das leishmanioses em toda a América do Sul passou a ser o *Glucantime*, um composto antimônio pentavalente, surgido na França, durante a 2ª Guerra Mundial em substituição ao *Solustibosan*, fármaco produzido pela Bayer que, assim como a *Fuadina*, desapareceu do mercado neste período, e estava sendo utilizada de forma prioritária no enfrentamento da leishmaniose visceral (Rath et al, 2003, p. 551).

Mas, o final da história, ainda não foi este. Atualmente, o *Glucantime* continua a ser a forma prioritária de enfrentamento das diversas manifestações de Leishmaniose Tegumentar Americana e a Organização Mundial de Saúde (2010), considera sua ação “prolongada, potencialmente tóxica e dolorosa”, (p. 94), sendo altamente recomendada “uma estratégia de pesquisa para o desenvolvimento e a introdução de novos medicamentos” (OMS, 2010, p. 151).

O capítulo final da ‘história da terapêutica das leishmanioses’ ainda está por ser escrita...

Capítulo 5: Samuel Pessoa e a Comissão de Estudos da Leishmaniose em São Paulo

Com mais de 520 páginas, *Leishmaniose Tegumentar Americana*, o livro publicado em 1944 por Samuel Barnsley Pessoa e Mauro Pereira Barretto, trazia os resultados das pesquisas e ações desenvolvidas pela Comissão de Estudos da Leishmaniose, criada por convênio firmado entre o Departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo e o Departamento de Saúde do Estado de São Paulo. Por dois anos e meio (1939 a 1941), essa Comissão atuou nas regiões endêmicas do interior paulista antes de ser extinta repentinamente. A equipe coordenada por Samuel Pessoa utilizou todo o conhecimento adquirido nos trinta anos anteriores para o mais ambicioso programa de pesquisas sobre as leishmanioses até então realizado no continente americano. Embora seu objetivo não fosse prestar assistência às vítimas da doença, acabou por se tornar também o maior empreendimento médico-social contra a leishmaniose já ocorrido na América do Sul.

Para sua análise contextualizaremos primeiramente a centralidade e singularidade do estado de São Paulo na construção dos conhecimentos sobre a leishmaniose cutânea e mucocutânea durante os trinta anos que separam o primeiro diagnóstico parasitológico da doença em 1909 e o início das atividades da Comissão em 1939. Nesse período, os primeiros inquéritos epidemiológicos procuraram dimensionar a distribuição da doença no interior do estado. Apresentaremos em seguida o aparato de assistência médica existente em São Paulo, seu processo de interiorização e as alterações político-institucionais que sofreu no período assinalado. Analisaremos então as atividades desenvolvidas durante a curta, porém profícua duração da equipe coordenada por Samuel Pessoa. Por fim, examinaremos os argumentos utilizados por este parasitologista e seu colaborador, Mauro Pereira Barretto, para caracterizar a *Leishmaniose Tegumentar Americana* e a *Leishmania braziliensis* como doença e patógeno específicos da região americana.

5.1. A construção de uma série histórica. Pesquisa científica, assistência médica e distribuição geográfica das leishmanioses em São Paulo

A combinação de uma zona altamente endêmica no interior e uma capital com grande protagonismo político e econômico no cenário nacional transformou São Paulo num lugar privilegiado para os estudos sobre as leishmanioses. Esta condição favoreceu o assentamento

do marco inaugural da história das leishmanioses sul-americanas: como vimos, em março de 1909, o dermatologista Adolpho Carlos Lindenberg, da Santa Casa de Misericórdia, e o parasitologista Antônio Carini e seu assistente Ulysses Paranhos, do Instituto Pasteur de São Paulo, divulgaram os primeiros diagnósticos parasitológicos de casos autóctones da doença no continente americano ao identificarem *Leishmania* nas úlceras de Bauru, mostrando que elas apresentavam características distintas da leishmaniose cutânea do Velho Mundo (Lindenberg, 1909, p. 252-254; 1909, p.116-120; Carini e Paranhos, 1909, p. 111-116; 1909, p.255-257).

Na verdade, manifestações da doença que passou a ser classificada como leishmaniose de mucosas já eram conhecidas no interior paulista desde o final do século XIX, quando Achilles Breda (1895, p. 1-26; 1900, 817-918), médico de Pádua, publicou suas observações sobre dezesseis operários italianos que, depois de trabalharem na região, retornaram a seu país natal com a doença que diagnosticou como boubá brasileira (ver capítulo 2). Mas somente depois de 1908, quando os doentes começaram a procurar tratamento na capital paulista, lotando as enfermarias da Santa Casa de Misericórdia, as autoridades médicas e instituições de pesquisas locais investigaram seriamente o problema.

Em abril de 1908, Emílio Ribas, diretor do Serviço Sanitário do estado de São Paulo, Adolpho Lutz, diretor de seu Instituto Bacteriológico, e Octavio Machado, chefe da Comissão Sanitária de Campinas, fizeram uma expedição ao lugar conhecido como salto do Avanhandava, no Rio Tietê (não existe mais; foi inundado por uma das barragens para hidrelétricas construídas mais tarde).⁹⁵ Lá encontraram numerosos casos da doença e três foram inclusive recolhidos ao Hospital de Isolamento da capital para serem analisados (Úlceras do Bauru, 1909, p. 109-110). Apesar das dificuldades que tiveram para firmar um diagnóstico, desconfiaram que alguns casos fossem blastomicose, doença ainda pouco conhecida que Adolpho Lutz vinha estudando. Não descartaram, porém, a possibilidade de que outras moléstias pudessem estar inclusas no nome que o povo usava para designar a doença. O diagnóstico de blastomicose foi corroborado por Arthur Neiva, enviado pelo Instituto Oswaldo Cruz para fazer a profilaxia da malária nos canteiros de obras da Estrada de Ferro

⁹⁵ Avanhandava foi o nome de uma estação da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil inaugurada em 1908, depois renomeada para Miguel Calmon. Em texto de 1913 lê-se que “a Estrada construiu ali um bom hotel para passageiros, uma oficina para o material, um grande hospital, casas de residência, etc.; na povoação já existem diversos hotéis, máquina para beneficiar arroz, negócios, etc.; esta futura vila é predestinada a bastante progresso pela sua posição salubérrima, no meio de muitos campos férteis e é o ponto de saída da boa estrada de rodagem aberta pela Companhia que liga esta estação à vila do Salto do Avanhandava, a 12 quilômetros, na proximidade do pitoresco salto do rio Tietê, com 15 m de altura”. Trecho de *Breve Histórico sobre a E. F. Noroeste do Brasil*, de Sylvio Saint Martin, junho de 1913, citado em Estações ferroviárias do Brasil, 16.08.2018.

Noroeste do Brasil, e pelo médico italiano Affonse Splendore, ao estudar três pacientes na capital paulista (Úlceras do Bauru, 1909, p. 110-111).

A elucidação da etiologia da parasitose em 1909 foi considerada um grande triunfo científico dos pesquisadores paulistas nas disputas posteriores pela prioridade na descoberta da doença no continente americano. Mas os estudos publicados na *Revista Médica de São Paulo* e no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* em nada auxiliaram os médicos responsáveis pela assistência ao número sempre crescente de pacientes que afluíam às enfermarias da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Atônitos, não encontravam tratamento capaz de curar ou mesmo interromper a evolução daquelas úlceras cutâneas e muco-cutâneas. Neste cenário, a regra, após alguns meses de internação, era o doente, desesperançoso, abandonar o hospital ao constatar a ineficácia dos procedimentos a que vinha sendo submetido, por vezes muito invasivos e dolorosos (Lindenberg, 1909, p. 117).

Na Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, a leishmaniose foi o tema debatido na sessão de 3 de outubro de 1910. Alexandrino de Moraes Pedroso (1881-1922), médico da Santa Casa de Misericórdia, anunciou que conseguira pela primeira vez no país, com a ajuda do estudante Pedro Dias da Silva (que anos mais tarde tornar-se-ia diretor da Faculdade de Medicina de São Paulo), cultivar *Leishmania* em meio Novy-Mc Neal, a partir de material colhido num doente que apresentava 72 úlceras cutâneas. Era um feito de inegável importância para o estudo do ciclo evolutivo do agente patogênico, considerado por Lindenberg como de “grande dificuldade” pois pouquíssimos pesquisadores ao redor do mundo haviam logrado realizá-lo (Pedroso e Dias da Silva, 1910, p. 299; Lindenberg, 1910, p. 299).

Na mesma sessão, Ignácio Bueno de Miranda, médico do Hospital São Luiz e bibliotecário da referida Sociedade, relatou que em seu consultório observava constantemente pacientes com “lesões da mucosa nasal e úlceras na língua”, que agora considerava manifestações ainda nebulosas da mesma parasitose (Miranda, 1910, p. 300). Ulysses Paranhos concordou com Miranda, mas afirmou ter certeza da identidade entre botão do Oriente e úlcera de Bauru, apesar das particularidades apresentadas por esta, baseando sua convicção na “semelhança do germe *Helcosoma tropica*, [a]o sucesso da cultura e [a]os estudos histopatológicos” (Paranhos, 1910, p. 300).

Emilio Ribas, médico muito respeitado na Sociedade paulista por dirigir o Serviço Sanitário desde 1898, tratou de tranquilizar a audiência ao assegurar que a doença deixaria de ser um problema tão importante para os trabalhadores rurais e ferroviários pois, com a progressão da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, os operários tenderiam a abandonar a região

onde grassava intensamente. Para Ribas, devia existir na zona da Noroeste “circunstâncias especiais de transmissão da moléstia” que faltavam na zona contígua, onde, “apesar da confluência de trabalhadores (...) a moléstia não grassa” (Paranhos, 1910, p. 299; Ribas, 1910, p. 300).

Como vimos no capítulo 2, o diretor do Instituto Pasteur de São Paulo, Antônio Carini (p. 289-291), publicou em 1911 novo trabalho no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, no qual passava a defender a especificidade tanto do protozoário responsável pela leishmaniose que atacava as partes mucosas do corpo, como desta patologia americana, que, apesar de se apresentar em número menor que a doença cutânea, não chegava a ser rara em São Paulo. Opinião semelhante externou o pesquisador italiano Splendore ao encontrar, pela primeira vez, *Leishmania* nas lesões mucosas. Como vimos, buscou individualizá-las com base no maior comprimento de seus flagelos e nas diferenças observadas na coloração de seu núcleo em cultura (Splendore, 1911, p. 105-113; 1912, p. 411-438).

A Faculdade de Medicina e Cirurgia fundada em São Paulo em dezembro de 1912 consolidou esta cidade como importante centro de estudos sobre as leishmanioses. Ela começou a funcionar no edifício central da Santa Casa inaugurado em 1884, no centro da capital paulista. Em 7 de janeiro de 1913, Arnaldo Vieira de Carvalho, diretor de ambas as instituições, convidou Henrique Lindenberg para ser o professor titular de Otorrinolaringologia. Tinha estudado na Escola de Berlim e Viena, com os grandes professores da época, como o famoso Adam Politzer. No início do desenvolvimento da especialidade, otorrinolaringologia e oftalmologia constituíam uma única área. Na Santa Casa, esta união e a endoscopia deram origem a um serviço integrado (Granato, 20.3.2012).

Como vimos, Adolpho Carlos Lindenberg, um dos que inauguraram em 1909 os estudos sobre a leishmaniose cutânea e muco cutânea, havia criado dois anos antes o serviço de doenças cutâneas no hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Nascido em Cabo Frio, no Rio de Janeiro, em 12 de setembro de 1872 e diplomado em 1896 pela Faculdade Nacional de Medicina, com tese sobre os Raios X, Adolpho Carlos Lindenberg especializou-se em dermatologia na Europa, com Lesser (em Berlim), Riehl (em Viena) e ainda Brocq e Sabouraud (em Paris). Ele revelou seu talento para a medicina experimental como assistente de Adolpho Lutz no Instituto Bacteriológico de São Paulo, onde descreveu um novo tipo de micetoma produzido pelo *Actinomyces brasiliensis*, espécie por ele denominada de *Discomyces brasiliensis*. Depois que foi criada a clínica de dermatologia na Santa Casa de São Paulo, em abril de 1907, o dr. Ribeiro de Almeida, chefe da 2ª clínica de Medicina de Mulheres reservou

para Lindenberg a metade de seus leitos para internação de pacientes com doenças de pele, isso em 1909. Somente em 1914 foi criada a 4^a Enfermaria de Homens, sob a chefia também de Lindenberg, que passou a tratar ali de casos masculinos de dermatologia. Ao ser criada a Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo em 1912, ele foi nomeado catedrático de dermatologia, assumindo em 1922 (e até 1924) a direção da Faculdade. Um de seus discípulos, João Bueno de Aguiar Pupo, que desde 1913 dirigia um consultório de moléstias de pele na Santa Casa, o substituiria na cátedra ao se aposentar Adolpho Lindenberg em maio de 1929 por problemas de saúde relacionados a uma cardiopatia (Cadeira n. 22, s.d.)

Henrique Lindenberg, por sua vez, morreu precocemente em 1928. Nos discursos em sua homenagem nenhuma referência é feita a um parentesco com Adolpho.⁹⁶ Após seu falecimento, Adolpho Schmidt Sarmiento, seu assistente, assumiu a cadeira. Formaram-se na verdade dois serviços de otorrinolaringologia, sendo o novo grupo comandado pelo professor Antônio Paula Santos, com outros assistentes.

Otorrinolaringologistas e dermatologistas tratavam dos portadores de lesões cutâneas e mucosas ocasionadas pela leishmaniose, oriundos em geral de localidades situadas às vezes a centenas de quilômetros da capital paulista, como Bauru (Silveira, 1919, p. 27; Barbosa, 1936).

Para a cátedra de história natural, Arnaldo Vieira de Carvalho, o idealizador da Faculdade, contratou, como vimos, Émile Brumpt, jovem parasitologista francês e principal discípulo de Rafael Blanchard, o fundador em Paris do Instituto de Medicina Colonial. Brumpt foi o primeiro pesquisador estrangeiro a defender a validade da *Leishmania braziliensis* como espécie americana (Brumpt, 1913, p. 140). Um mês após sua chegada, organizou com Alexandrino Pedroso a expedição ao interior de São Paulo e ao Mato Grosso para estudar a leishmaniose. Nesse primeiro inquérito epidemiológico sobre a doença no país, incriminaram os tabanídeos como prováveis transmissores e verificaram que 90% dos casos da doença americana tinham caráter benigno e características próximas às do botão do Oriente; apenas 10% dos doentes apresentavam formas malignas, com lesões nas partes mucosas que requeriam a internação em hospitais (Brumpt e Pedroso, 1913a, p. 31-32).

Gaspar Vianna, que descreveu a *Leishmania braziliensis* em 1911, viajou do Rio de Janeiro para a capital paulista em 1914 para estudar com Pedroso, o comportamento do protozoário no organismo de cães naturalmente infectados. Conseguiram assim identificar, pela

⁹⁶ Na Faculdade de Medicina de S. Paulo. Homenagem à memória do Prof. Henrique Lindenberg, *Correio Paulistano*, 4.8.1928, p. 6-7.

primeira vez, a presença do patógeno em partes do corpo distantes da úlcera cutânea (Vianna, 1914, p. 41-42).

Romeu Carlos da Silveira, aluno da segunda turma da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, fez seu internato na Clínica de Dermatologia e Sifilografia. Em 1919, apresentou tese de doutoramento intitulada *Distribuição e frequência da leishmaniose em São Paulo*. Sob a supervisão de Adolpho Lindenberg, procurou fazer uma aritmética e estatística dos casos atendidos na Santa Casa de Misericórdia entre 1914 e setembro de 1919 (figura 32) (Silveira, 1919). Verificou assim que, com o passar do tempo, e à medida que a ‘civilização’ penetrava cada vez mais fundo os sertões até então incultos, a incidência da doença subia vertiginosamente, progredindo *pari passu* ao avanço das construções ferroviárias em áreas antes livre da parasitose.

	Enfermaria de homens - dr. A. Lindenberg	Enfermaria de mulheres - dr. Ribeiro de Almeida	Consultório de moléstia de pele - dr. Aguiar Pupo
Antes de 1914	-	-	54
1914	91	-	1
1915	125	4	6
1916	277	13	16
1917	274	5	1
1918	291	21	2
1919, até 30 de setembro	421	44	10

Figura 32: tabela dos casos de leishmaniose atendidos na Santa Casa de Misericórdia. SILVEIRA, Romeu Carlos da. *Distribuição e frequência da leishmaniose em S. Paulo*. Tese de doutoramento em Medicina. Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, Casa Mayença, São Paulo, 1919, p. 27

A análise dos prontuários médicos do serviço de Dermatologia mostrou a Silveira que, apesar de provirem os doentes “de variadíssimas zonas do nosso estado, assim como de todos os limítrofes”, duas extensas regiões sobressaíam como fontes de casos de leishmaniose: a “Noroeste” e a região do “Paranapanema”. Baseando-se na “linguagem comum dos doentes, cujos conhecimentos de geografia são em geral deficientes”, Silveira definiu-as da seguinte maneira: a região “Noroeste” compreendia toda parte do Estado que se estendia para além de Bauru, acompanhando o leito da E. F. Noroeste do Brasil, à margem esquerda do rio Tiete e à direita dos rios Feio e Aguapeí. A região do “Paranapanema” era uma vasta zona “mal delimitada que, começando mais ou menos a 5° de long[itude] Oeste do Rio de Janeiro, nas imediações do rio Paranapanema, dirige-se sobre a via férrea Sorocabana, à margem esquerda do rio do Peixe, indo terminar em Porto Tibiriça, sobre o rio Paraná” (Silveira, 1919, p. 25).

Se entre 1914 e 1915 era “frequentíssima” a vinda de doentes de Bauru e Salto Grande, nos dois anos seguintes (1916 e 1917), a maioria dos casos proviera de Albuquerque Lins, Penápolis e Campos Novos, sobressaindo desde então, e até setembro de 1919, Araçatuba e Birigui na Noroeste, e Indiana e Porto Tibiriça, na região do Parapanema (figura 33) (Silveira, 1919, p. 26).

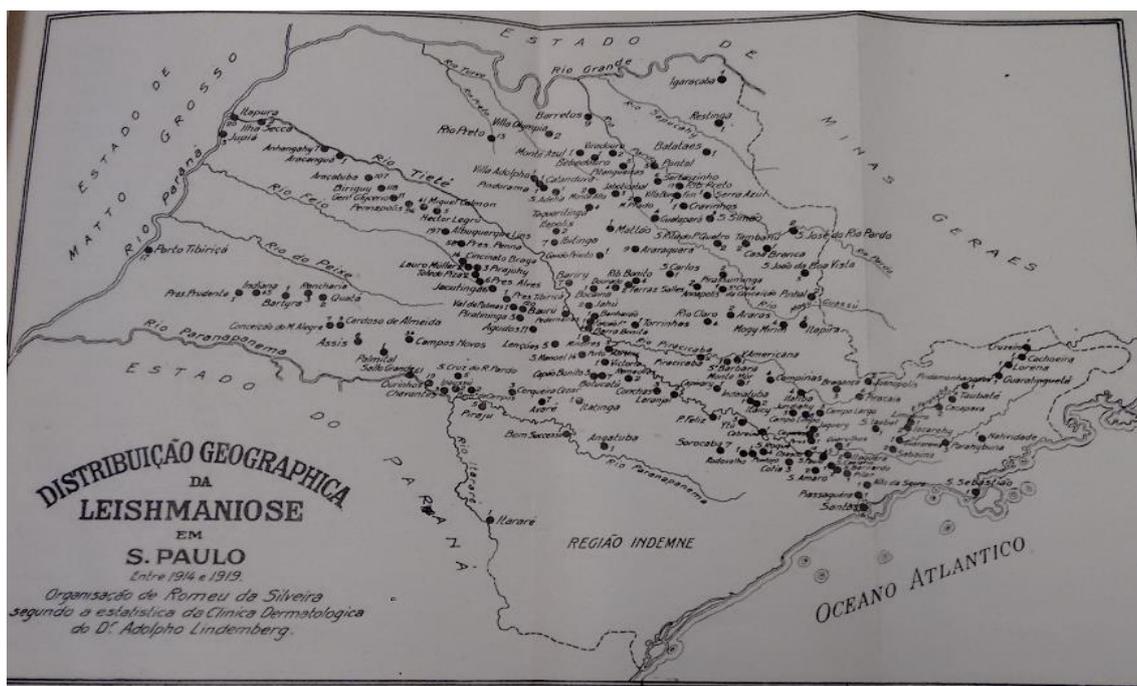


Figura 33: Mapa das regiões paulista de origem dos doentes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. SILVEIRA, Romeu Carlos da. Distribuição e frequência da leishmaniose em S. Paulo. Tese de doutoramento em Medicina. Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, Casa Mayença, São Paulo, 1919, p. 46

Quanto à distribuição etária e ao gênero dos pacientes, Romeu da Silveira chegou à conclusão de que a esmagadora maioria dos que procuravam o serviço de dermatologia da Santa Casa eram do sexo masculino e em idade produtiva (figura 34), o que associou ao caráter silvestre da doença e sua relação com as atividades de derrubada de matas exercida quase sempre por homens jovens com saúde para aquela penosa atividade física.

Clínica Dermatológica e Sifiligráfica, Adolpho Lindenberg						
IDADES	1 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	Mais de 51 anos
1914	0	13	45	15	8	10
1915	1	19	60	14	18	13
1916	1	43	131	55	32	15
1917	7	33	142	40	34	18

1918	4	47	147	48	32	13
1919	14	80	202	63	34	28
Soma	27	235	727	235	158	97
Porcentagem	1,081%	15,888%	49,154%	15,888%	10,682%	6,558%

Figura 34: tabela etária dos doentes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. SILVEIRA, Romeu Carlos da. Distribuição e frequência da leishmaniose em S. Paulo. Tese de doutoramento em Medicina. Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, Casa Mayença, São Paulo, 1919, p.33

Examinando as oscilações de internações ao longo de cada ano, verificou Silveira que a maioria se dava nos meses frios (figura 35), levando-o a supor (lembramos que ainda se desconhecia o modo de transmissão da leishmaniose) que seu “agente veiculador” devia ser um hematófago que, “desenvolvendo-se sobretudo nos meses de janeiro, fevereiro e março, atinge seu estado adulto em pleno outono, causando (...), grande número de infecções, cuja consequência é a grande hospitalização de ulcerosos nos meses do inverno” (Silveira, 1919, p.30, 31).

Clínica Dermatológica e Sifiligráfica, Adolpho Lindenberg							
Meses	1914	1915	1916	1917	1918	1919	Totais
Janeiro	10	11	15	23	16	23	98
Fevereiro	8	4	12	21	13	16	74
Março	9	6	19	23	21	18	96
Abril	6	5	16	35	17	33	112
Maiο	7	9	18	26	20	53	133
Junho	8	13	25	19	23	50	138
Julho	10	20	30	28	42	79	209
Agosto	7	9	31	37	41	77	202
Setembro	4	11	39	27	45	72	198
Outubro	12	10	23	16	36	-	97
Novembro	3	9	33	9	6	-	60
Dezembro	7	18	16	10	11	-	62
Total por anos	91	125	277	274	291	421	1.479

Figura 35: tabela etária dividida por meses dos doentes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. SILVEIRA, Romeu Carlos da. Distribuição e frequência da leishmaniose em S. Paulo. Tese de doutoramento em Medicina. Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, Casa Mayença, São Paulo, 1919, p.28

Por fim, utilizando a estimativa feita por Brumpt e Pedroso (1913, p. 752-762; 1913a, p. 97-136), segundo a qual apenas 10% dos casos eram malignos e resultavam em hospitalizações, estimou Silveira que o número provável de casos de leishmaniose existentes em São Paulo em 1919, incluindo a grande maioria de casos benignos, seria de aproximadamente 15.000 indivíduos infectados “justamente na fase mais produtiva de sua vida”, o que geraria um prejuízo monetário de cerca de mil contos de reis apenas neste estado da federação, em vista da impossibilidade de exercer a maioria desses infelizes pacientes suas atividades laborais costumeiras (Silveira, 1919, p. 63).

Apesar de ter possivelmente inflacionado o número real de indivíduos afetados pela doença, o trabalho de Silveira teve grande repercussão no meio médico paulista, sendo, inclusive, utilizado pelos integrantes da Comissão de Estudos da Leishmaniose na confecção da série histórica das leishmanioses no estado de São Paulo, como veremos adiante. Depois disso, só em 1936 uma nova estimativa, mais abrangente que a de Silveira, seria divulgada por José Eugenio de Rezende Barbosa, com base em dados do serviço de otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. É importante lembrar que, nesse intervalo de 17 anos, foram assentados ao menos três importantíssimos marcos na produção científica sobre a leishmaniose: no Rio de Janeiro, no Instituto Oswaldo Cruz, Henrique Aragão replicou as experiências dos irmãos Sergent, reproduzindo feridas com *Leishmania* no focinho de um cão através de picadas de flebotomos naturalmente infectados; em São Paulo, José de Aguiar Pupo (1926, p. 201-204) propôs a utilização do *Eparseno* na terapêutica da doença cutânea e mucocutânea; nesse mesmo estado, o médico João Baptista Montenegro (1892-1980) desenvolveu a cútis-reação para *Leishmania* que revolucionou a maneira de fazer o diagnóstico da doença (Montenegro, 1926, p. 323-329).

Por longo tempo, a ‘reação de Montenegro’, também chamada de Reação Intradérmica de Montenegro ou Intradermorreação de Montenegro (IDRM), serviria como instrumento rápido e eficaz para a detecção da leishmaniose cutânea e mucocutânea no Brasil e em muitos outros lugares (Silva, 2007). Esta é uma dimensão da história das leishmanioses sobre a qual nada dissemos até agora, por isso é importante examinar com um pouco de atenção a inovação tecnológica produzida por este médico paulista.⁹⁷

⁹⁷ A esse respeito ver a teses de Anastácio de Queiroz Sousa, *Leishmaniose cutânea no Ceará: aspectos históricos, clínicos e evolução terapêutica* (2009, p. 62-65); e de Aline Fagundes Da Silva, *A Reação Intradérmica de Montenegro na clínica e na epidemiologia da leishmaniose tegumentar* (2007).

Nascido em São João da Bocaina, Estado de São Paulo, em 5 de abril de 1892, João Baptista de Freitas Montenegro estudou na capital paulista, na Escola Americana, depois no Colégio Mackenzie, em seguida viajou para os Estados Unidos para cursar medicina. Ingressou no College of Liberal Arts da Universidade da Pensilvânia, na Filadélfia e concluiu este curso em junho de 1913. No mês seguinte, ingressou na Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia, onde se diplomou em 25 de junho de 1917. Iniciou a carreira médica como assistente no Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de São Paulo e do Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa, à época dirigido por Alexandrino Pedroso, que era o professor de imunologia e microbiologia na Faculdade paulista.

Havia muita necessidade de um teste para diagnóstico da leishmaniose em casos em que era negativa a pesquisa do parasito. Os estudos de Montenegro a esse respeito tiveram início em novembro de 1924, sendo eles estimulados pela publicação de trabalhos de Edna Hannibal Wagener (1923, p. 477-488) e de Wagener e Dorothy Ann Koch (1926, p. 365-386). que, ao imunizarem cobaias com *Leishmania*, conseguiram obter reações cutâneas a extratos do parasita que consideraram características e específicas.

Tendo obtido o 'A.B.' (Bachelor of Arts) em 1915 e o 'M.A.' (Master of Arts) no ano seguinte na Universidade de Stanford, em Paulo Alto, na Califórnia, Wagener trabalhava em Berkeley, no Laboratório de Zoologia da Universidade da Califórnia quando publicou "Uma reação cutânea a extratos de *Leishmania tropica* e *L. infantum*". Ela havia imunizado coelhos injetando neles, por via intravenosa, suspensões destas *Leishmania* em dias sucessivos. Sete dias após a última injeção, verificou que o soro dos animais continha aglutininas que considerou específicas, pois produziam completa aglutinação do organismo homólogo em determinada diluição. No artigo publicado em dezembro de 1923, Wagener explicava a técnica com a qual preparara uma "leishmaniosina" com culturas centrifugadas daqueles protozoários até que 1 cc. contivesse 2.000.000 de organismos. Coelhos normais e imunes foram testados pela injeção na pele de 0,2 cc. destas soluções, constatando a zoóloga norte-americana que os animais imunizados reagiam, apresentando ao cabo de 24 horas uma pequena pápula avermelhada que alcançava seu tamanho máximo em 48 horas e persistia por cinco dias.

Montenegro modificou a técnica de Wagener e em 32 de 37 doentes usados em sua experiência obteve uma reação específica à inoculação, por via intradérmica, de pequena quantidade de extrato alcalino de *Leishmania. braziliensis*. Seus resultados preliminares foram apresentados em 1924 à Sociedade de Biologia de São Paulo, e os resultados da pesquisa,

publicados no começo de 1926, em São Paulo e Nova York (Montenegro, 1926, p. 323-330; 1926a, p. 187-194).

Voltemos então à estatística apresentada por Rezende Barbosa dez anos depois. Diferentemente daquela produzida por Romeu da Silveira, que abrangia pacientes com lesões cutâneas e muco-cutâneas, a de Barbosa baseava-se em dados do Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo, que, pela própria natureza da especialidade, limitavam-se às manifestações mucosas da doença. Dos 56.891 pacientes atendidos naquele serviço entre janeiro de 1913 e dezembro de 1935, 1.791 (3,10%) tiveram diagnóstico de leishmaniose de mucosas, percentagem muito elevada para uma patologia “para nós familiar, mas para outros, e que constituem a maioria, pouco conhecida”. Referindo-se ao agente causal como *Leishmania tropica* var. *americana*, Barbosa calculou que, se utilizasse a estimativa de Brumpt e Pedroso, chegaria ao número de 17.910 casos no estado. Mas preferiu inferência estatística há pouco proposta por Oskar Klotz e Henrique Lindenberg (1923, p. 117-141), segundo a qual a localização mucosa ocorria em 20% dos casos de leishmaniose tegumentar com mais de dois anos de duração. Chegou assim Barbosa ao total de 8.955 doentes com esta forma de leishmaniose espalhados pelo estado de São Paulo (Barbosa, 1936, p. 697, 698).

O trabalho revelava interessantes oscilações durante os 23 anos analisados (figura 36), que Barbosa relacionava a fatores econômicos, sociais e científicos.

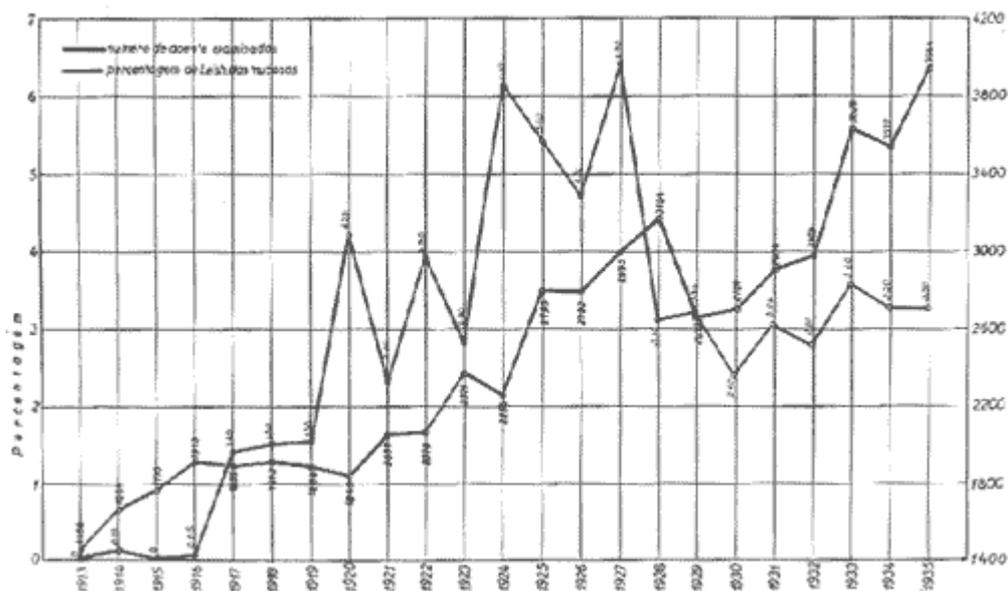


Figura 36: gráfico sobre a oscilação de doentes atendidos no serviço de otorrinolaringologia na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. BARBOSA, José Eugenio Rezende de. Dados estatísticos sobre casos de leishmaniose das mucosas observados no Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. *Revista de*

Como mostra o gráfico reproduzido acima, entre 1916 e 1927 nota-se uma ascensão progressiva, depois uma “defervescência”, apresentando a linha ligeiras oscilações em torno da mesma percentagem até dezembro de 1935. Tal comportamento teria a ver com o fato já bem assentado no meio científico paulista de que a leishmaniose fugia da civilização. Explicava Barbosa: entre 1914 e 1927, duas grandes zonas (Noroeste e Alta Sorocaba) tinham sido desbravadas por construções ferroviárias que fizeram nascer cidades “da noite para o dia”, e um “oceano” de cafezais, o que desencadeou sucessivos surtos epidêmicos da doença, elevando o número de enfermos que procuravam o serviço de otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia da cidade de São Paulo (Barbosa, 1936).

Como Silveira, percebeu José Eugenio de Rezende Barbosa que os centros epidêmicos iam se deslocando, sobretudo quando cresciam novas cidades e cafezais” à medida que as obras da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil avançavam e/ou novos terrenos eram desmatados para plantio. Assim, entre 1913 e 1920, na região Noroeste, a maioria dos doentes provinha de Bauru, depois Lins, Birigui e Araçatuba, ao passo que na Alta Sorocabana, onde outra ferrovia estava em construção, os principais focos da doença foram Ourinho, Salto Grande, Presidente Prudente, Santo Anastácio e Porto Tibiriça (figura 37). Para Barbosa, a relação entre doença e desmatamentos ficava ainda mais evidente quando se verificava que 89,60% dos pacientes eram do sexo masculino, e 58,40%, tinham de 21 a 40 anos, ou seja, estavam em idade produtiva (figura 38) (Barbosa, 1936).



Figura 37: mapa da proveniência dos doentes assistidos no serviço de otorrinolaringologia na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. BARBOSA, José Eugenio Rezende de. Dados estatísticos sobre casos de leishmaniose das mucosas observados no Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. *Revista de Otorrinolaringologia de São Paulo*, n.4, p. 697-714. 1936. Disponível em: <http://oldfiles.bjorl.org/conteudo/acervo/acervo.asp?id=1686>. Acesso em: 10/11/2019

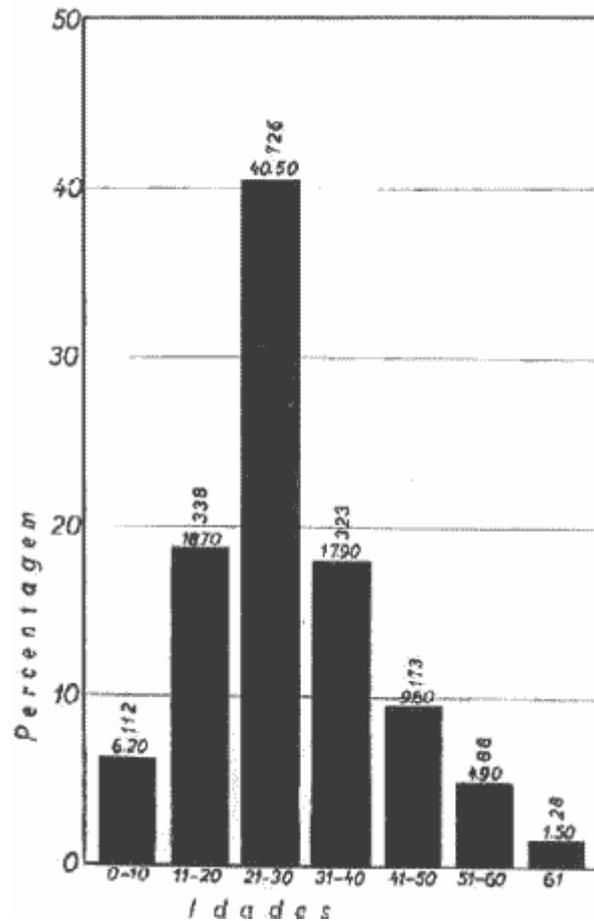


Figura 38: gráfico da idade dos pacientes atendidos no serviço de otorrinolaringologia na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. BARBOSA, José Eugenio Rezende de. Dados estatísticos sobre casos de leishmaniose das mucosas observados no Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. *Revista de Otorrinolaringologia de São Paulo*, n.4, p. 697-714. 1936. Disponível em: <http://oldfiles.bjorl.org/conteudo/acervo/acervo.asp?id=1686>. Acesso em: 10/11/2019

A partir de 1928, com fim das obras ferroviárias no estado de São Paulo e o início da crise econômica que se abateu sobre a agro exportação do café, o número de pessoas que buscavam tratamento na capital diminuiu drasticamente devido à diminuição do contato do homem com novas regiões florestais. Barbosa apontava outro fator para explicar a diminuição dos casos no serviço de otorrinolaringologia: os progressos na terapêutica da leishmaniose que tinham proporcionado aos doentes tratamento no interior do estado onde já havia “assistência médica mais aparelhada” (Barbosa, 1936).

Este comentário é muito importante para os objetivos do presente capítulo por colocar em evidência a interiorização da assistência médica em São Paulo. Antes de abordarmos este tópico, lembramos ao leitor que no período compreendido entre 1913 e 1936 foram feitos os três primeiros inquéritos epidemiológicos sobre a leishmaniose no estado, contribuindo de maneira decisiva para a qualificação da doença como importante mas subestimado problema

interiorano de saúde pública, pouco afetado pelos feitos científicos que proporcionavam reconhecimento profissional e prestígio a pesquisadores e instituições médicas da capital do estado.

5.2. A interiorização da assistência médica em São Paulo

Além da fundação da Faculdade de Medicina e Cirurgia em 1912, outro acontecimento contribuiu para singularizar a cidade de São Paulo como importante centro de pesquisa sobre a leishmaniose: o convênio assinado em 1918 entre a Faculdade e o International Health Board (IHB), braço da fundação Rockefeller⁹⁸ que promovia ações continentais ou internacionais de grande envergadura contra doenças como malária, febre amarela e ancilostomíase. O convênio, previsto inicialmente para durar cinco anos (1918-1922), tinha por objetivo apoiar, através da doação de equipamentos e recursos monetários (15 a 20 mil dólares anuais), a criação do Departamento de Higiene na Faculdade de Medicina e Cirurgia e promover o intercâmbio profissional através de bolsas de estudos para que pesquisadores com reconhecida ou promissora trajetória científica se aprimorassem no estudo da higiene nos Estados Unidos. Em contrapartida os dirigentes da Faculdade comprometiam-se a proporcionar espaço adequado para as atividades de pesquisa do Departamento de Higiene, além de fornecer não menos que US\$ 3 mil anuais para suas despesas correntes (Marinho, 2013, p. 118-119).

Em agosto de 1917, antes, portanto da vigência do contrato, os diretores da IHB, Richard Pearce e Wickliffe Rose, comunicaram ao diretor da Faculdade que enviariam, no ano seguinte, Samuel Taylor Darling (1872-1925) para ocupar, pelos próximos cinco anos, o cargo de diretor do Departamento. Darling era membro permanente do Conselho Internacional de Saúde da Rockefeller e naquele momento pesquisava a febre amarela no Caribe, com financiamento da Fundação Rockefeller. Ele ganhara notoriedade com as ações de profilaxia realizadas durante abertura do canal do Panamá e fora o primeiro a diagnosticar casos de leishmaniose em nativos da região, que considerou semelhantes ao botão do Oriente (Marinho, 2013, p. 121; Darling, 1910, p. 60-63).

⁹⁸ Entidade filantrópica criada em 1913 pelo magnata do petróleo John Dawson Rockefeller, nos Estados Unidos, com objetivo de “reunir e centralizar as ações filantrópicas da família Rockefeller que vinham sendo práticas de forma sistemática e em escala crescente desde o final do século XIX”, com nova perspectiva global (Marinho, 2013, p. 96). A esse respeito ver também, entre muitos outros trabalhos, Cueto (1996, p.179-201) e Palmer, 2015.

No mesmo ano em que Samuel Darling começou a trabalhar em São Paulo, os jovens médicos Geraldo Horácio de Paula Souza (1889-1951) e Francisco Borges Vieira (1893-1950)⁹⁹ foram selecionados para receber bolsas da Fundação Rockefeller e viajaram para os Estados Unidos, onde por dois anos estudaram na Escola de Saúde Pública da Johns Hopkins University. Foram os primeiros brasileiros diplomados naquela escola. A ideia da Rockefeller era formar profissionais qualificados para dirigir o Departamento de Higiene após a partida dos especialistas norte-americanos (Marinho, 2013, p. 127; Dolci, 2019, p. 43, 177).

A Fundação Rockefeller foi convidada pelo governo do estado a cooperar nas campanhas de saúde pública promovidas pelo Serviço Sanitário, desde 1917 sob a direção de Arthur Neiva, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz que acabara de retornar de Buenos Aires e que tinha já grande experiência em saúde rural.¹⁰⁰ Durante sua gestão (1917 a 1920), com apoio da Rockefeller, ocorreram as primeiras iniciativas de interiorização da assistência médica em São Paulo, sendo instituído o Código Sanitário Rural que serviria como instrumento legal para estender às áreas rurais as fiscalizações sanitárias sobre as condições de vida e higiene dos habitantes de fazendas, sítios e vilas do interior paulista (Faria, 2002, p. 564-565).

Na gestão Neiva foi criada a Inspetoria de Profilaxia Geral, o órgão responsável pelos postos municipais de saúde e pelo Posto Experimental de Guarulhos. Resultado de convênio com a Faculdade de Medicina e Cirurgia, este último foi “o núcleo inicial dos centros de saúde e postos de higiene”, afirma Faria (2002, p. 565-566). Com apoio e financiamento da Rockefeller, Neiva espalhou uma rede de ambulatórios por todo o estado e assim, em 1920, o Serviço Sanitário já desenvolvia ações efetivas contra a ancilostomose e a malária. Nesse mesmo ano findou o mandato de Neiva como diretor do Serviço Sanitário, e Samuel Darling retornou aos Estados Unidos devido a um grave problema de saúde (um tumor no cérebro que requereu delicada cirurgia no Johns Hopkins Hospital). Darling não retornou mais ao Brasil, sendo substituído na direção do Departamento de Higiene por Wilson George Smillie, professor de higiene na Universidade de Harvard. Durante os dois anos em que trabalhou em São Paulo, Smillie ensinou e fez estudos de campo sobre as verminoses e sobre a eficácia do óleo de quenopódio na terapêutica da ancilostomíase (Marinho, 2013, p. 133; Campos, 2013 p. 50-51).

⁹⁹ Sobre Borges Vieira, suas relações com Hideyo Noguchi e seus estudos sobre a febre amarela no Brasil ver Benchimol, 2009, p. 147-405.

¹⁰⁰ Como vimos, Neiva trabalhara no Instituto organizado na capital argentina por Rudolf Kraus e possuía ampla experiência em endemias rurais adquirida nas expedições às províncias nortenhas da Argentina e ao interior do Brasil (Faria, 2002, p. 562, 563; Cavalcanti, 2013, p. 95-96). A esse respeito ver também Benchimol & Teixeira, 1994.

Assim que Darling viajou para os Estados Unidos, Wickliffe Rose enviou telegrama a Paula Souza, então nos Estados Unidos, pedindo que retornasse o mais breve possível para São Paulo para assumir suas obrigações como assistente do Departamento de Higiene e auxiliar o novo diretor em suas funções (Campos, 2013, p. 50). Como veremos adiante, durante a gestão de Smillie, um estudante do quarto ano da Faculdade de Medicina, Samuel Barnsley Pessoa, começou a trabalhar naquele Departamento, estabelecendo fortes laços profissionais com o professor norte-Americano (Castro Santos e Faria, 2002, p. 163).

Em 1922, Smillie retornou a seu país, Paula Souza e Borges Vieira assumiram os cargos de diretor e vice-diretor do Departamento de Higiene, que, naquele mesmo ano, foi separado da Faculdade e passou a se chamar Instituto de Higiene. Paula Souza assumiu também a chefia do Serviço Sanitário de São Paulo e assim teve a oportunidade de colocar em prática a “moderna administração sanitária” para a qual havia sido educado, firmando novos contratos com a Fundação Rockefeller (Marinho, 2013, p. 127; Campos, 2013, p. 53).

Com visão crítica da excessiva burocratização da saúde pública paulista, Paula Souza ambicionava uma reforma drástica de sua estrutura organizacional, propondo a criação de um Conselho Sanitário, a reorganização dos laboratórios, a oferta de cursos mais especializados para médicos e enfermeiras, a implementação de ações mais eficazes contra varíola, febre tifoide e outras doenças infecciosas. Almejava também a especialização de profissionais de saúde em institutos e universidades estrangeiras, a construção de um novo prédio para o Hospital de Isolamento, a disseminação de postos de profilaxia pelas zonas endêmicas e a consequente ampliação dos serviços de higiene rural (Paula Souza, 1922 *apud* Faria, 2002, p. 566). Para Paula Souza, postos municipais de saúde permanentes (embriões dos centros de saúde e postos de higiene) deveriam substituir o modelo de campanhas sanitárias direcionadas a determinadas doenças, de caráter temporário, de modo a salvar a população rural das endemias e do abandono, dando ele grande ênfase ao papel da educação sanitária nisso (Campos, 2013, p. 53-54; Faria, 2002, p. 565-567). Em julho de 1925, conseguiu implementar a reforma do Serviço Sanitário que tinha como ‘viga mestre’ a criação de centros de saúde e postos de higiene em consonância com o modelo norte-americano de saúde pública.¹⁰¹ .

¹⁰¹ A reforma foi instituída em 11.7.1925 pelo decreto 3.876, cujo artigo 51 definia o papel dos Centros de Saúde: dispensar a doentes tratamento medicamentoso ou encaminhá-los a instituições convenientes; uniformizar o tratamento de doenças transmissíveis; pesquisar e localizar seus focos; favorecer a especialização dos serviços; providenciar a educação sanitária dos pacientes e suas famílias, indicando, inclusive, como observar a higiene em domicílio; colher para o serviço de higiene dados sobre morbidade e outros que interessarem. Os centros de saúde cuidariam também da imunização contra as moléstias transmissíveis. Em cada centro haveria serviços gratuitos de higiene pré-natal; higiene infantil; higiene pré-escolar, escolar e de outras idades; nutrição e dietética; e far-se-iam exames periódicos para detecção de tuberculose, verminoses, sífilis e moléstias venéreas.

Paula Souza encontrou dificuldades para implantar o novo modelo de saúde pública. Ele pretendia criar em todos os 217 municípios paulistas postos municipais permanentes subordinados à Inspetoria de Higiene dos Municípios com a função principal de prevenir e controlar as endemias rurais (Faria, 2002, p. 569). Pretendia também criar cinco Centros de Saúde, um em cada distrito da capital, mas só dois tornaram-se realidade: o primeiro, chamado de ‘Centro de Saúde Modelo’, foi instalado no andar térreo do Instituto de Higiene; e o segundo foi o Centro de Saúde do Brás. Em 1927, quando terminou seu mandato como diretor do Serviço Sanitário, funcionavam em todo o estado 45 centros de saúde e postos de higiene, dos quais 16 eram mantidos com a cooperação da Fundação Rockefeller.¹⁰²

As direções seguintes do Serviço Sanitário faziam contínuas tentativas de esvaziar a estrutura montada por Paula Souza, privilegiando a assistência médica em hospitais e institutos de pesquisa da capital. De acordo com Faria, este embate prolongou-se até o final da década de 1930, opondo duas correntes de pensamento sobre saúde pública a disputar o controle das políticas governamentais em São Paulo: de um lado os partidários da “rede local permanente” liderados por Paula Souza e Borges Viera; de outro, os adeptos do sistema “vertical permanente especializado”, defendido por Francisco Sales Gomes Junior e Arthur Neiva (Faria, 2002, p. 575).

Em 1931, no governo provisório de Getúlio Vargas, este modelo foi vitorioso. O coronel José Alberto Lins de Barros (1897-1955), que assumiu o cargo de interventor em novembro de 1930, nomeou Gomes Junior diretor do Serviço Sanitário, assumindo Neiva a Secretaria do Interior à qual estava subordinado o Serviço. Durante a curta gestão de Gomes Junior (até março de 1931), ele implantou nova reforma do Serviço Sanitário por meio de decreto 4.891, de 13 de fevereiro daquele ano, que criava serviços especializados para doenças específicas (lepra, sífilis, moléstias venerais, tuberculose etc.), ao mesmo tempo em que desmontava a Inspetoria de Higiene dos Municípios, extinguiu os postos municipais permanentes e anexava os Centros de Saúde ao Instituto Bacteriológico de São Paulo, o laboratório central do Serviço Sanitário (Faria, 2002, p. 579).

O modelo de saúde pública defendido por Paula Souza voltou a ser prestigiado quando Ademar de Barros se tornou o interventor no estado. Nascido em Piracicaba, no interior de São Paulo, em tradicional família de cafeicultores, Ademar Pereira de Barros (1901-1969) mudou-

¹⁰² Sertãozinho (1922), Orlandia (1922), Araraquara (1923), Piracicaba (1923), Espírito Santo do Pinhal (1925), Itu (1925), Santa Rita (1925), Tietê (1925), Cândido Mota (1926), Rio Preto (1926), Taquaritinga (1926), Sorocaba (1926), Catanduva (1927), Jaú (1927), Limeira (1927), Rio Claro (1927) (Faria, 2002, p. 578; Castro Santos e Faria, 2002, p. 149).

se ainda jovem para o Rio de Janeiro, onde se formou em medicina em 1923, especializando-se no Instituto Oswaldo Cruz. Residiu depois no exterior, primeiro nos Estados Unidos e depois em diferentes cidades europeias, onde continuou seus estudos médicos e se tornou aviador. Retornou ao Brasil em 1926 e clinicou no Rio de Janeiro até 1932, voltando a seu estado natal para se engajar na revolução constitucionalista. Devido ao apoio a este movimento separatista, foi exilado durante curto período no Paraguai e na Argentina. Quando pôde regressar a São Paulo, elegeu-se deputado estadual constituinte em 1934, fazendo forte oposição ao governo de Armando de Sales Oliveira, até 10 de novembro de 1937, quando o golpe do Estado Novo fechou todas as casas legislativas do país. Ao ser indicado interventor federal em São Paulo, Ademar Barros era um político bem quisto não apenas pela congregação da Faculdade de Medicina como pela população, sobretudo do interior paulista, devido a suas constantes interpelações na Assembleia Legislativa em favor da atividade cafeeicultora. Logo que assumiu, promoveu nova reestruturação do aparato de assistência médica no Estado, delegando aos centros de saúde da capital, dependentes da Diretoria Geral do Departamento de Saúde, a responsabilidade por centralizar as atividades sanitárias nos distritos sanitários em que foi repartida a capital (decreto 9.278, de 28 de julho de 1938). Ademar de Barros criou também o Serviço do Interior do Estado que, de acordo com o decreto 9.341, de 20 de julho de 1938, era composto por uma diretoria na capital e novos centros de saúde em diversos municípios interioranos. Foi esta estrutura de saúde pública, constituída de postos de profilaxia e centros de saúde espalhados pela capital e pelo interior de São Paulo, que encontrou Samuel Pessoa, então catedrático de parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, quando assumiu o comando do estudo mais ambicioso já realizado sobre a leishmaniose em toda a América do Sul.

5.3. Samuel Pessoa e os trabalhos da ‘Comissão’: o interior paulista transformado em laboratório a céu aberto

Filho do médico paraibano Leonel Pessoa e da imigrante inglesa Anna Barnsley Pessoa, Samuel Barnsley Pessoa nasceu na cidade de São Paulo em 31 de maio de 1898 e cursou o primário e secundário no colégio anglo-brasileiro, frequentado por filhos da elite paulistana (Hochman, 2015, p.427; Paiva, 2006, p.797). Em 1916, ingressou na quarta turma da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, onde obteve o diploma de médico em 1922 com tese sobre os componentes do óleo essencial de *Chenopódio* e sua aplicação na profilaxia da

ancilostomose (Pessoa, 1922, 1923). À época, havia grande controvérsia sobre a eficácia do medicamento feito com *Chenopodium ambrosioides* L. na profilaxia da ancilostomose.¹⁰³ Ele era usado por diversos médicos e serviços no país, mas a controvérsia serviu para opor médicos brasileiros contrários e favoráveis às ações da Fundação Rockefeller contra a doença em São Paulo e em outras regiões da América Latina (Hochman, 2015, p. 427; Faria, 2002, p. 572-573).

Em 1918, no segundo ano da Faculdade, Samuel Pessoa teve sua primeira prova de fogo na profissão ao participar da assistência à população durante a epidemia de gripe espanhola que assolou o país. Em 1920, ele ingressou como auxiliar acadêmico no Departamento de Higiene, no final da gestão de Samuel Darling e na de seu sucessor, Wilson Smillie. Pessoa atribuiria a este médico norte-americano a decisão de enveredar pela parasitologia e o gosto pelos trabalhos de campo. Em coautoria com Smillie, publicou diversos artigos em reconhecidas revistas nacionais e estrangeiras sobre as verminoses no estado de São Paulo, nos quais defendiam a eficácia do óleo de quenopódio na terapêutica da ancilostomose (Hochman, 2015, p. 427; Paiva, 2006, p. 800).

Ao graduar-se em medicina em 1922, Samuel Pessoa foi agraciado com bolsa para se dedicar à higiene rural. Lewis W. Hackett, diretor da Fundação Rockefeller no Brasil, convidou-o a trabalhar com o dr. Mark Boyd nos serviços antimaláricos da Baixada Fluminense. Samuel Pessoa não aceitou o convite por “impossibilidade material” (Pessoa, 1930; Paiva, 2006, p. 799). Em 1923, foi contratado por Geraldo Horácio de Paula Souza como inspetor sanitário do Serviço Sanitário, assumindo a chefia do recém-inaugurado posto experimental da Inspetoria de Profilaxia Geral em Guarulhos, onde permaneceu por apenas três meses, sendo então transferido para o posto de Caraguatatuba (Paiva, 2006, p. 799). Em julho de 1924, foi nomeado assistente interino da cadeira de higiene na Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo e, no ano seguinte, quando o Departamento se transformou em Instituto independente, Samuel Pessoa continuou a lecionar como livre-docente de higiene e diretor da seção de parasitologia aplicada à higiene da Faculdade, cargo que lhe possibilitou criar em 1925 um Serviço de Profilaxia da Leishmaniose Tegumentar. Durou pouco mas foi, ao que tudo indica, o primeiro organismo dar dedicado à doença (Pessoa, 1930, p. 4; De aluno...31. mar.1931, p. 3; Prata, 1977, p. 2).

¹⁰³ A *Chenopodium ambrosioides* L., planta nativa da América tropical, originária, provavelmente, do México, conhecida também como erva-de-santa-Maria, era usada há séculos por povos da América Central e andina como um agente anti-helmíntico. No século XVIII foi difundida pelo mundo com esta virtude terapêutica. Passou a ser destilada a vapor no século seguinte para produzir um óleo anti-helmíntico em escala industrial com o nome de óleo de Baltimore. A propriedade anti-helmíntica de *C. ambrosioides* foi pioneiramente apontada por Smillie e Pessoa (1924, p.359-370) como sendo do composto ascaridol, que constituía mais de 50% do peso do óleo (Vieira et al, outubro de 2011).

A convite da seção de higiene da Liga das Nações, Samuel Pessoa viajou em 1927 para a Europa para fazer cursos de aperfeiçoamento em malária. Visitou serviços antimaláricos da Espanha, Itália e Iugoslávia. Neste país, conheceu instituições voltadas para a saúde rural, a Escola de Saúde Pública do Zagred (atual Croácia) e o Instituto Central de Higiene de Belgrado (atual Sérvia), ambos apoiados pela Fundação Rockefeller. Samuel Pessoa esteve também em Hamburgo para estudar medicina tropical no afamado Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais daquela cidade portuária da Alemanha. Esteve em seguida na capital francesa, onde frequentou, por um mês, o laboratório de parasitologia do Instituto de Medicina Colonial da Faculdade de Medicina de Paris, dirigido por Émile Brumpt (Hochman, 2015, p. 427; De aluno a professor..., 31.3.1931, p. 3).

Ao voltar para São Paulo, Samuel Pessoa reassumiu o cargo de assistente do Instituto de Higiene, onde trabalhou até ser contratado, em maio de 1929, pela Companhia Paulista de Estradas de Ferro para organizar o Serviço de Higiene e os laboratórios da Caixa de Pensão e Aposentadorias da empresa (Pessoa, 1930, p. 4).

No final de 1930 e início de 1931 participou de concorrido concurso à cátedra de parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo. Segundo o relatório da comissão examinadora, entre os três participantes habilitados a realizar as provas práticas - Flavio de Oliveira Ribeiro da Fonseca, Paulo Artigas e Samuel Pessoa – este teve o pior desempenho. O exame era dividido em duas etapas, exames de técnica e lâminas. Os examinadores julgaram que Samuel Pessoa, ao executar a primeira parte, “muito emocionado, *cometeu falhas graves de técnica, chegando a resultados deficientes*” e, na segunda, “das seis lâminas apresentadas, o candidato diagnosticou com exatidão uma lâmina, fez o diagnóstico da 2ª, embora não diagnosticasse o órgão, como fez o 1º candidato, parcialmente a 3ª lâmina, muito incompletamente a 4ª lâmina e *errando as duas últimas*”(Relatório da comissão, 12.3.1931, grifos no original).

Tudo indica que foi a trajetória científica, descrita no memorial entregue à congregação da Faculdade como pré-requisito para a participação no concurso¹⁰⁴ que garantiu a Samuel Pessoa a aprovação em primeiro lugar e a assunção ao cargo em 17 de abril de 1931. Ele o exerceu até 29 de abril de 1955, quando solicitou aposentadoria, formando nesses 24 anos de magistério e pesquisa um conjunto muito talentoso e bem preparado de investigadores que iriam

¹⁰⁴ No referido memorial, além de constar toda a trajetória científica de Samuel Pessoa, reproduzida nas páginas acima, constava lista com 51 publicações científicas divididas nas áreas de protozoologia, malariologia, helmintologia, entomologia, micologia e bacteriologia, higiene geral e patologia geral, em diversos periódicos nacionais e estrangeiros (Pessoa, 1930, p. 6-11).

constituir estrelas de primeira grandeza na medicina tropical brasileira do pós-guerra. Em homenagem prestada a Samuel Pessoa no XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Aluizio Prata (1977), que foi seu aluno, diria que a atividade docente foi seu maior talento pois sabia “equilibrar as atividades de ensino e pesquisa, sem deixar uma predominar sobre a outra”. Soube preparar médicos preocupados com a saúde rural que alcançariam grande notabilidade profissional no país e no exterior.¹⁰⁵

No entanto, a nomeação de Samuel Pessoa para a cátedra de parasitologia da Faculdade de Medicina de São Paulo não foi um evento pacífico. De acordo com reportagem publicada em 28 de março de 1931 pelo jornal *A Gazeta* (São Paulo), que acompanhou todas as etapas do concurso e defendeu o direito à nomeação de Samuel Pessoa, chegaram dos centros médicos da Bahia e do Rio de Janeiro, em especial dos “binóculos irritantes da jovem turma de Manguinhos (...) milhares de telegramas, cartas e pedidos” solicitando ao interventor federal em São Paulo, João Alberto Lins de Barros, a revisão do concurso que sagrara Samuel Pessoa vencedor e preterira Flavio da Fonseca, candidato que ficara na segunda colocação por um voto de diferença (Em torno...28.mar.1931). Consta na reportagem que Fonseca entrou com recurso alegando que fora violado o artigo 108 do regimento da Faculdade, segundo o qual só teriam direito a voto os professores que tivessem assistido à preleção e à leitura da prova escrita. Ora, Edmundo Xavier, membro da congregação, entrara no recinto em que se realizava a prova oral com grande atraso. Pedia Fonseca a anulação de seu voto que fora decisivo para o resultado final do concurso. O secretário de Educação e Saúde Pública do estado de São Paulo, Edmundo Navarro de Andrade, julgou o pedido improcedente, alegando que Xavier assistira “a cinquenta minutos da prova oral, tempo suficiente para julgar da capacidade expositiva e da competência do candidato”. Samuel Pessoa tornou-se assim o terceiro professor a assumir a cátedra de parasitologia na faculdade de São Paulo (Em torno...28.mar.1931). Pouco tempo depois de iniciar as atividades docentes, ele foi enredado pela revolução constitucionalista (9 de julho a 2 de outubro de 1932). Junto com outros professores, tomou partido dos anseios separatistas e apoiou Pedro Manuel de Toledo (1860-1935) quando este renunciou ao cargo de interventor para ser aclamado pela população rebelada governador do estado. Os professores da Faculdade de Medicina enviaram a ele um abaixo-assinado informando que naquela “grave hora da vida nacional” concediam-lhe apoio “integral e coletivo”, colocando “seus serviços à disposição de

¹⁰⁵ De acordo com Aluizio Prata (1977, p. 3), entre os médicos formados por Samuel Pessoa figuravam Pedreira de Freitas, Leonidas e Maria Deane, Ayrosa Galvão, Alves Meira, Dácio Amaral, José de Oliveira Coutinho, Mauro Perreira Barretto, Paulo Cesar de Azevedo Antunes, Luis Rey, Luis Hildebrando Pereira da Silva, Victor Nussenzweig, Ruth Nusenzweig, Erney Camargo, Simões Barbosa, Lobato Paraense e Durval Lucena.

vossa senhoria para qualquer missão que lhes seja designada” (OS PROFESSORES... 13.jul.1932).

Nova demonstração de apoio a um interventor federal ocorreu quando Armando de Salles Oliveira (1887-1945) foi escolhido por Getúlio Vargas para comandar São Paulo. Sócio do jornal *O Estado de São Paulo*, Oliveira participou da revolução constitucionalista. Em 26 de agosto de 1933, cinco dias após assumir o cargo, recebeu no Palácio do Governo membros da diretoria e da congregação que o apoiaram e convidaram a visitar a Faculdade de Medicina (Visita da diretoria e congregação, *Correio de São Paulo*, 26.08.1933, p. 1).

Salles Oliveira foi interventor federal em São Paulo até 11 de abril de 1935, sendo então eleito governador do estado pela Assembleia Constituinte. Em 1934, durante sua gestão como interventor, foi criada a Universidade de São Paulo (USP), que absorveu a Faculdade de Medicina. O cunhado do interventor, Júlio de Mesquita Filho, diretor de O Estado de S. Paulo, defendera por muito tempo aquele projeto. Em 29 de dezembro de 1936, Salles Oliveira abdicou do cargo de governador para lançar sua candidatura à presidência da República nas eleições marcadas para janeiro de 1938. Elas não aconteceram em razão do golpe de estado que deu origem ao Estado Novo e que gerou novas inquietações na sociedade paulista, inclusive entre os professores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Armando Sales. s.d).

Em 27 de abril de 1938, já sob o regime ditatorial varguista, Ademar de Barros foi indicado novo interventor federal no estado. Assim que assumiu, pôs em prática a reforma dos serviços de saúde comentados atrás e incumbiu Samuel Pessoa, com quem mantinha laços de amizade desde que estudaram juntos no colégio anglo-americano, de realizar um estudo sobre a etiologia de uma dermatite que causava intenso prurido entre banhistas que frequentavam as praias de Santos, Guarujá e São Vicente, no litoral paulista. Após recolher material para análise parasitológica, Samuel Pessoa chegou à conclusão de que se tratava de uma infecção larval e subcutânea provocada por um verme intestinal do cão, *Ancylostoma caninum*. Recomendou que as referidas municipalidades banissem os canídeos das praias (Barros, 1939, p. 122).

Samuel Pessoa recebeu então outra missão do governo do Estado. Através de parceria firmada entre o Departamento de Parasitologia por ele chefiado e Humberto Pascale, diretor do Departamento de Saúde, foi criada a Comissão de Estudos da Leishmaniose com o objetivo de estudar a situação da doença no interior, especialmente nas zonas da Noroeste e Alta Paulista. A investigação deveria abranger a incidência e distribuição da moléstia, inclusive seus possíveis vetores e recursos imunológicos para diagnóstico e prevenção. Para auxiliar Samuel Pessoa, Ademar de Barros designou um funcionário do Instituto Bacteriológico de São Paulo, Bruno

Rangel Pestana (1881-1971), experiente farmacêutico formado na Faculdade de Farmácia do Rio de Janeiro (1902), com estudos de aperfeiçoamento em Dresden, na Alemanha (1911-1912) (Barros, 1939, p. 123, 124; Souto, 1952, p. 6). Para visibilizar os trabalhos da Comissão, o interventor abriu crédito especial de 100:000\$000 reis (cem mil contos de reis) através do decreto 10. 786, de 12 de dezembro de 1939. Antes mesmo do aporte financeiro, Samuel Pessoa e Bruno Pestana elegeram como primeira tarefa “conhecer com maior exatidão o grau de disseminação da moléstia em nosso estado”. Para isso, enviaram aos chefes dos 72 Centros de Saúde espalhados pelo interior paulista um questionário (figura 39) para obter dados sobre casos de leishmaniose atendidos em suas respectivas jurisdições (Pessoa e Pestana, 1940, p. 20).

Questionario enviado

Existem casos de ulcera de Baurú (Leishmaniose) na zona desse Centro de Saude?

Quantos casos fichados no seu Posto?

Qual o numero de casos em cada ano?

Urbanos?

Rurais?

Quais as localidades dessa zona onde é encontrada a molestia com maior frequencia?

Tem noticia de alguma epidemia de ulcera recentemente?

.....

Quais as localidades?

Figura 39: questionário enviado aos centros de saúde. PESSOA, Samuel e PESTANA Bruno. Sobre a disseminação da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo. *Folha Médica*, n. 21, p. 20-23, 1940, p. 20

Pessoa e Pestana começaram a visitar algumas regiões interioranas onde “presumiam” existir a doença, como Marília, município situado na região da Alta Paulista, e Araçatuba, na região Noroeste. Ao examinarem os fichários do Centro de Saúde de Marília, com auxílio do estudante e monitor da parasitologia Marcelo Oswaldo Alvares Corrêa, encontraram 815 casos atendidos entre 1935 e 1939 (Pessoa, Pestana e Corrêa, 1939, p. 97-98). Já nesta primeira incursão repararam interessante divergência com os resultados apresentados por Silveira (1919) e Barbosa (1936). Enquanto estes dois autores enfatizavam a larga predominância de pacientes do sexo masculino (94% em Silveira e 89, 60% em Barbosa), Pessoa, Pestana e Corrêa constataram em Marília proporção quase equivalente entre homens (55%) e mulheres (45%). Atribuíram tal divergência ao fato de que não eram todas as “classes de doentes” que iam para a capital para se tratar. Em geral, as mulheres deslocavam-se menos que os homens,

sacrificando-se pela família e permanecendo doente em casa, “enquanto seus maridos, esteios ao lar, gastam suas economias nos hospitais ou clínicas” (Pessoa e Pestana, 1940, p. 20)

No “ligeiro” estudo estatístico realizado com dados do posto de profilaxia de Marília, chegaram à primeira conclusão importante da Comissão: para contrair a doença não era preciso necessariamente adentrar áreas recém-desmatadas ou ter contato direto com as matas: “a presença de numerosos doentes em localidade às vezes distintas de zonas florestais, nos leva a admitir ser a leishmaniose doença domiciliar de certas zonas rurais. Com isso, não queremos, porém, negar serem as zonas novas, florestais ou de penetração e derrubada recente das matas, lugares em que a moléstia grassa sob a forma endemo-epidêmica (Pestana, Pessoa e Corrêa, 1939 *apud* Pessoa e Barretto, 1944, p. 394, 395).

Em Araçatuba, Samuel Pessoa e Bruno Pestana encontraram condições muito favoráveis para o desenvolvimento de sua pesquisa. Além da existência de uma Santa Casa de Misericórdia no município, conheceram o otorrinolaringologista Francisco Villela, que trabalhava na cidade desde 1936. Naqueles três anos, havia atendido cerca de 300 doentes de leishmaniose de mucosas (Villela, 1939, p. 243). Este médico tornou-se importante colaborador da Comissão.

Na verdade, durante todo o seu tempo de existência, o parasitologista da USP buscou arregimentar colaboradores para as investigações sobre os múltiplos aspectos da leishmaniose em São Paulo. Em uma de suas primeiras incursões pelo interior, quando pesquisava mosquitos na região Noroeste, próximo às barrancas do Rio Paraná, conheceu o médico Antônio Dácio Franco do Amaral, que atuava lá como legista do Estado na “perícia de algum crime”. Amaral, que anos depois se tornaria professor titular de microbiologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, foi convidado a integrar a Comissão. No laboratório de Samuel Pessoa estudou a resistência das leishmânias ao calor, estudo importante para a vacina contra a doença que era desenvolvida lá. A Amaral devem-se também as inoculações experimentais bem sucedidas: conseguiu infectar com *Leishmania braziliensis* os 10 macacos rhesus testados, demonstrando a grande sensibilidade deste mamífero ao protozoário, e assim conseguiu também determinar o tempo de incubação da leishmaniose (Amaral, 1941; 1941a; Sociedade de medicina... p. 102, mar.1942).

Nas dependências da Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba, ainda no segundo semestre de 1939, foi realizada a primeira investigação parasitológica da Comissão. Por sugestão de Francisco Villela, investigaram a presença de *Leishmania* na mucosa nasal de doentes que apresentavam somente lesões cutâneas (Villela, Pestana e Pessoa, 1939, p. 953).

Segundo este otorrinolaringologista, ao examinar em seu consultório extensas lesões nas mucosas nasais era comum o paciente receber com surpresa a indagação se já tivera úlcera de Bauru. Em geral, não relacionavam as duas modalidades da doença e custavam a crer que o mal surgido no nariz tinha a ver com feridas contraídas anos antes. A prática clínica levava Villela a acreditar que a invasão das partes mucosas acontecia muito mais cedo do que se imaginava, por vezes até de maneira concomitante às lesões cutâneas, e se os enfermos demoravam a buscar assistência médica era por que a doença evoluía de maneira “tórpidas e indolor”, só vindo a impressionar depois da formação de crostas e obstruções nasais que prejudicavam muito o sono, em geral a principal queixa dos pacientes (Villela, 1939, p. 243).

Entre 12 que haviam buscado assistência recentemente no hospital de Araçatuba, reclamando apenas de úlceras cutâneas, e sem se queixar de qualquer “perturbação objetiva ou subjetiva para o lado do nariz”, em 5 casos, ou seja 40%, Villela, Pessoa e Pestana verificaram pequenas lesões iniciais no nariz, às vezes imperceptíveis a olho nu, com a presença do patógeno. Eram “pontos esbranquiçados insignificantes, menores mesmo do que a cabeça de um alfinete (...) assemelhando-se a pequenas acnes”. Para verificar se, de fato, a presença do parasito estava relacionada à invasão das partes mucosas, deixaram um paciente sem tratamento por 15 dias, após os quais foi submetido a novo exame, que acusou a “formação de pequenas granulações ou infiltrações esbranquiçadas”, confirmando, assim, as suspeitas dos pesquisadores (Villela, Pestana e Pessoa, 1939, p. 954). Os 7 pacientes restantes, que apresentavam mucosas nasais aparentemente saudáveis, foram submetidos a curetagem um pouco profunda e, em 4 deles, havia leishmânias típicas (Villela, Pestana e Pessoa, 1939, p. 955). Este fato considerado “inteiramente novo” sobre a patogenia da leishmaniose de mucosas levou os pesquisadores da Comissão de Estudos da Leishmaniose a advogar a necessidade de exames clínicos e parasitológicos mais minuciosos para se determinar o tratamento mais adequado, pois, como vimos, os antimoniais em geral eficazes em indivíduos afetados pela doença cutânea não apresentavam ação tão enérgica sobre as formas mucosas. Devido à incidência bem maior do que se imaginava do patógeno nas mucosas nasais, recomendou a Comissão, mesmo em caso de dúvida diagnóstica, a terapêutica alternada, isto é, “além de um preparado antimonial (tártaro, Fuadina, Antiomalina, etc.), o Eparseno (amina-arseno-fenol), medicamento este até hoje único, na sua poderosa ação contra os parasitas situados na mucosas” (Villela, Pestana e Pessoa, 1939, p. 959, 960).

No posto de profilaxia da Vila Pompéia (hoje um bairro da cidade de São Paulo), grande número de doentes que procuravam assistência provinha de Vila Queiroz, lugarejo fundado três

anos antes, em plena zona de derrubada de mata, com aproximadamente uma centena de casas de madeira, todas ainda muito próximas da floresta. Era o cenário típico de leishmaniose tegumentar americana (figura 40) (Pessoa, 1941, p. 395; 1941, p. 2). Lá a equipe de Samuel Pessoa buscou correlacionar tempo de residência e aquisição da doença. Os 256 moradores recenseados foram repartidos em quatro grupos: residentes na localidade há menos de 6 meses; de 6 meses a 1 ano; de 1 a 2 anos e mais de 2 anos. Pessoa (1941, 389) chegou à conclusão de que o maior número de doentes ocorria no segundo grupo, ou seja entre os que moravam em Vila Queiroz há 6 meses ou 1 ano (figura 41). O número de infecções saltava de 4,3% do total da população analisada para 31,4% nesse grupo, percentual muito maior do que o apurado nos demais grupos: 7% no terceiro e 12,8% naqueles que moravam há mais de dois anos em Vila Queiroz.



Figura 40: fotografia mostrando a proximidade das casas com zonas de mata em vila Queiroz. PESSOA, Samuel Barnsley & BARRETTO, Mauro Pereira. Índices de disseminação da leishmaniose tegumentar em algumas zonas novas do Estado de São Paulo. *Revista de Biologia e Higiene*, n. 11, p. 1-9, 1941a, p. 07

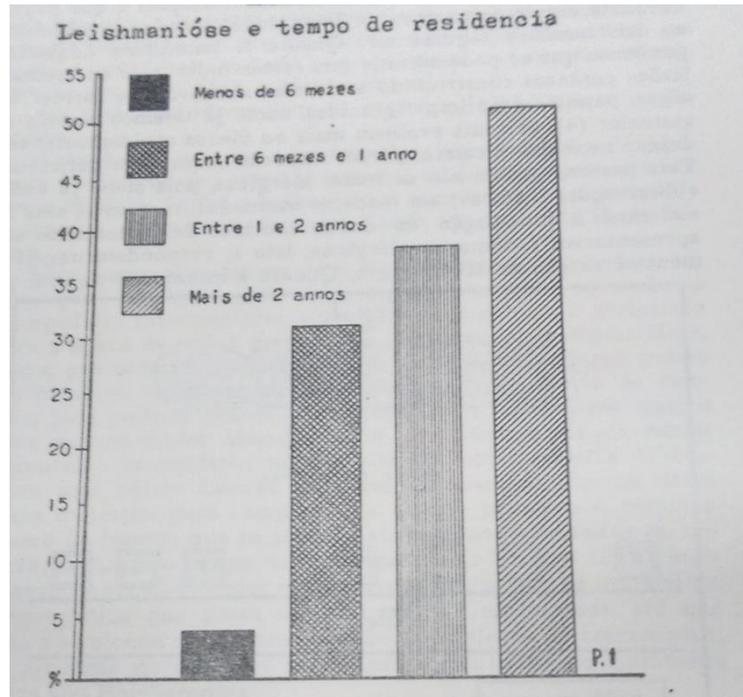


Figura 41: gráfico sobre tempo de residência e leishmaniose. PESSOA, Samuel Dados sobre a epidemiologia da leishmaniose tegumentar em São Paulo. *O hospital*, n. 19, p. 389-409, 1941, p. 391

Em Vila Queiroz foi registrado um enigma epidemiológico: numa mesma rua, onde todas casas estavam localizadas entre 100 a 120 metros da floresta, indivíduos ou mesmo famílias inteiras que há muito tempo residiam ao lado de outras com profissão e hábitos de vida semelhantes permaneciam indenes, ao passo que em casas vizinhas a leishmaniose afetava a maioria senão a quase totalidade dos moradores, como mostra a tabela reproduzida abaixo (figura 42):

N.º da casa	N.º de habits.	Tempo de resid.	Com ferida	Sãos
1	4	9 meses	0	4
2	8	1 ½ anno	0	8
3	12	2 annos	7	5
4	5	3 annos	3	2
5	4	2 annos	1	3
6	5	2 annos	1	4
7	2	5 annos	0	2

Figura 42: tabela sobre 'curiosidade epidemiológica' registrada em Vila Queiroz. PESSOA, Samuel Dados sobre a epidemiologia da leishmaniose tegumentar em São Paulo. *O hospital*, n. 19, p. 389-409, 1941, p. 391

O parasitologista da USP atribuiu a discrepância, curiosa mas muito característica da epidemiologia de "nossa leishmaniose", à provável existência de certo grau de imunidade

natural ou adquirida entre os moradores que permaneciam sãos. Sem atinar com uma explicação indiscutível para o fato, deixou-o em aberto para investigações futuras (Pessoa, 1941, p. 392).

Surpreendente foi a constatação de que em mais de 80% dos casos a doença propagava-se para as regiões mucosas, após um ano do aparecimento da lesão cutânea. A porcentagem observada em Vila Queiroz era muito superior àquela proposta em 1913 por Brumpt e Pedroso (10%) ou aos 15 a 20% sugeridos por Klotz e Lindenberg em 1923, levando Samuel Pessoa a considera-los otimistas demais (Pessoa, 1941, p. 400).

Naquela mesma localidade, Samuel Pessoa e Bruno Pestana testaram a eficácia de uma vacina contra a leishmaniose feita a partir de culturas mortas de cinco diferentes cepas da *Leishmania braziliensis*. Na verdade, a ideia de imunizar trabalhadores rurais das zonas endêmicas partiu de Luiz de Salles Gomes, assistente de pesquisa do Instituto Bacteriológico de São Paulo. Em 1939, ele chegou a iniciar campanha de vacinação em Araçatuba, mas devido a dificuldades logísticas, como a distância daquele município e a “impossibilidade em que se achava em permanecer fora da Capital” fizeram-no desistir do experimento (Gomes, 1939, p. 1085). Ele sugeriu então aos integrantes da Comissão que dessem continuidade a seus testes, cedendo-lhes inclusive quatro das cinco cepas de *Leishmania* que seriam utilizadas na vacina preparada na Faculdade de Medicina da USP (Pessoa e Pestana, 1940a, p. 114).

Pessoa e Pestana consideraram aptos a participar do experimento somente os voluntários que apresentassem resultados negativos quando submetidos à reação de Montenegro. Estabeleceram que para aquisição de imunidade deviam receber três doses sucessivas da vacina, sendo o procedimento controlado pela ficha reproduzida abaixo (figura 43). As primeiras 50 unidades foram preparadas com suspensões de 10 milhões de leptomonas por centímetro cúbico, mortos pelo calor (60°C. por meia hora), sendo a vacina aplicada por via subcutânea, da seguinte maneira: 1ª dose de 0,50 cc.; 2ª dose de 1 cc., e 3ª e última dose, 1,5 cc., com intervalo de 7 dias entre as doses. As crianças menores de 15 anos receberam metade dessa dosagem (Pessoa e Pestana, 1940a, p. 115).

FICHA DE VACINAÇÃO

Localidade..... Data..... N.º.....
Nome..... Idade..... Sexo..... Cór.....
Nacion.ºe..... Natural..... Profissão.....
Teve úlceras ou apresenta cicatrizes?.....
Quantas..... Ha quantos anos.....
Apresenta atualmente úlcera?..... Diagnóstico clínico.....
..... Exame microscopico — Data..... Resultado.....
Intradermo..... Data..... Resultado.....

Vacinação — 1.ª dose: Data.....
2.ª dose: Data.....
3.ª dose: Data.....

Observações:

Figura 43: Ficha de vacinação. PESSOA, Samuel e PESTANA Bruno. Ensaio sobre a vacinação preventiva na leishmaniose tegumentar americana com germes mortos. *Revista de Biologia e Higiene*, n. 10, p. 112-118, 1940a, p.114

Como a vacina não provocou nenhum “fenômeno tóxico”, a dosagem inicial dos adultos foi aumentada para, 1 cc., depois 1,5 cc., por fim 2cc. Participaram do experimento 267 pessoas, estimando os autores a existência de cerca de 600 pessoas não vacinadas em Vila Queiroz, portanto suscetíveis ao contágio, servindo como grupo de controle. Além de não causar nenhuma reação local ou geral, a vacina foi bem aceita pela população (Pessoa e Pestana, 1940a, p. 115). Durante os cinco meses em que transcorreu o experimento, os pesquisadores analisaram o movimento de novos doentes, distinguindo vacinados e não vacinados (figura 44).

Número de doentes novos em Vila Queiroz (1939-1940)		
Meses	Vacinados	Não vacinados
Outubro	0	11
Novembro	0	14
Dezembro	1	5
Janeiro	0	13
Fevereiro	2	7
Total	3	50

Figura 44: tabela com número de novos doentes em Vila Queiroz. PESSOA, Samuel e PESTANA Bruno. Ensaio sobre a vacinação preventiva na leishmaniose tegumentar americana com germes mortos. *Revista de Biologia e Higiene*, n. 10, p. 112-118, 1940a, p.115

A grande disparidade entre número de pessoas imunizadas e não imunizadas que contraíram a doença - 3 e 50, respectivamente - foi considerada suficientemente encorajadora para que os testes prosseguissem, apesar de não serem “muito brilhantes” os resultados. Samuel Pessoa e Bruno Pestana atribuíram a “falhas do processo” e não à vacina o fato de terem adoecido três pessoas que a receberam; especularam que talvez a leishmaniose já estivesse

incubada nelas e que a eficácia da vacina só se manifestasse um mês após a última dose. Nos experimentos seguintes, pretendiam fazer duas importantes modificações na técnica de preparo da vacina: seria aumentada a concentração de leptomonas de 10 para 50 milhões por centímetro cúbico e o protozoário seria morto não pelo calor mas pelo frio, como propusera Salles Gomes, supondo que assim conservariam por mais tempo o poder antigênico da vacina (Pessoa e Pestana, 1940a, p. 117).

Samuel Pessoa e sua equipe fizeram largo uso do teste de Montenegro no inquérito sobre a leishmaniose tegumentar. Com Pestana, o chefe do departamento de parasitologia da Faculdade de Medicina da USP normalizou o modo de representação dos resultados: quando houvesse formação de pápula, vesícula ou pústula, cercada por extensa área de eritema infiltrada, assinalava-se o resultado com ++++ (ie., reação fortemente positiva); quando se formasse uma pápula persistente, cercada de área inflamatória regular: +++ (reação bem positiva); se a pápula persistisse mais de 72 horas cercada por medíocre zona de infiltração: ++ (reação positiva); finalmente, quando a pápula fosse perceptível mais pelo tato, e o eritema, não perceptível ou se desaparece antes de 72 horas: + (reação fracamente positiva) (Pessoa e Pestana, 1940a, p. 133-151).

Sales Gomes (1939, p.1079-1087) introduziu uma modificação no antígeno empregado por Montenegro. Em vez dos extratos alcalinos de *Leishmania*, com que Montenegro obtinha cerca de 86,4% de reações positivas, empregou suspensões mortas de *Leishmania braziliensis* em soluto fisiológico especial fenolado a 4 por mil e deixado à temperatura da geladeira durante 10 dias. Com o novo antígeno, Sales Gomes obteve 97,5% de positividade em 120 doentes examinados. O médico paulista experimentou antígenos preparados com *L. trópica*, *L. infantum*, *L. donovani* e *L. chagasi*. Todos comportaram-se mais ou menos como o preparado com a *L. braziliensis*.

Contudo, em 1941 Samuel Pessoa e Francisco Cardoso, em experiências com o homem e com animais, chegaram a conclusões perturbadoras no tocante à especificidade da reação a antígenos preparados com tripanossomatídeos. Doentes de leishmaniose tegumentar reagiam positivamente à intradermoreação, tanto com antígeno de *L. braziliensis* quanto de *T. cruzi*. Do mesmo modo, cobaias imunizadas com *L. braziliensis* reagiam positivamente à introdução de *T. cruzi*. Tais observações eram importantes porque muitas regiões vinham se revelando endêmicas tanto para leishmaniose como para doença de Chagas. Verificaram também reatividade cruzada em paciente com esporotricose, que compartilha com a leishmaniose tegumentar americana várias características clínicas e epidemiológicas. Além

disso, apesar da boa sensibilidade, do baixo custo, da fácil aplicação e leitura em trabalhos de campo em locais com precária ou nula estrutura laboratorial, o teste de Montenegro não diferenciava doença pregressa e atual.

Apesar disso, os membros da Comissão de Estudos de Leishmaniose adotaram a intradermorreação de Montenegro como ferramenta para o diagnóstico. A pesquisa do parasita era essencial para a confirmação dele, mas nos casos crônicos, as pesquisas feitas por Samuel Pessoa e sua equipe só revelaram corpúsculos de Leishman-Donavan em 20% dos exames. Também nas feridas infectadas e nos doentes tratados pelo tártaro emético havia acentuada diminuição da frequência do parasita. A semeadura em meios de cultura aumentava a eficácia do diagnóstico parasitológico, mas era dispendiosa e a técnica, muito delicada para ser usada nas condições precárias em que se faziam os trabalhos de campo.

A técnica do esfregaço com coloração de Giemsa e Leishman não foi amplamente utilizada pela equipe de Samuel Pessoa por ser prolongado o tempo de cultivo da *Leishmania* e pela possibilidade de ocorrer infecção por fungos e bactérias que podia inutilizar todo o procedimento. Além disso, a contagem das células de *Leishmania* e a boa visualização dependia do tipo de coloração e da microscopia utilizada.

Até muito recentemente, o teste de Montenegro ou Intradermorreação de Montenegro (IDRM) era considerado o exame complementar mais importante no diagnóstico da LTA. Sabe-se hoje que é positiva na maioria das pessoas que tiveram infecção assintomática ou cura espontânea de infecção oligossintomática (poucos sintomas) pelas leishmânias que causam as doenças cutânea e mucosa e pelos agentes da leishmaniose visceral (*L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*). Contudo, o teste é negativo para indivíduos com leishmaniose visceral ativa e também para indivíduos com leishmaniose cutânea e difusa, porém se torna positivo nas pessoas tratadas e curadas de leishmaniose visceral. As probabilidades de ser positivo o teste, são maiores quando o antígeno utilizado é da mesma espécie de *Leishmania* responsável pela infecção.

Em fevereiro de 1940, Samuel Pessoa e Bruno Pestana publicaram os resultados do primeiro inquérito epidemiológico feito através de dados fornecidos pelos centros de saúde (por vezes caóticos) e das estatísticas referentes à capital e ao litoral, onde a doença era rara ou desconhecida (figura 45).

Disseminação da leishmaniose no Estado de São Paulo segundo inquérito feito nos Centros de Saúde 1935 - 1939					
Zonas	Localidades	Anos	Número de casos fichados		Lugares mais afetados
			Zona urbana	Zona rural	
Litoral	1. Santos	1935 - 1939	0	0	Observações próprias
	2. S. Vicente	1935 - 1939	0	0	
	3. Caraquatuba	1935 - 1939	0	0	
	4. Ubatuba	1935 - 1939	0	0	
	5. Vila Bela	1935 - 1939	0	0	
	6. Cananéia	1935 - 1939	0	0	
	7. Iguape	1935 - 1939	0	0	
	8. Guarujá	1935 - 1939	0	0	
	9. Prainha	1935 - 1939	0	0	
Leste (E. F. Central do Brasil)	10. Mogi das Cruzes	1935 - 1939	0	0	
	11. S. José dos Campos	1935 - 1939	0	0	
	12. S. Luiz Paraitinga	1935 - 1939	0	0	
	13. Bananal	1935 - 1939	0	0	
	14. Cruzeiro	1935 - 1939	0	0	
	15. Guaratinguetá	1935 - 1939	0	0	
	16. Jacareí	1935 - 1939	0	0	
	17. Taubaté	1935 - 1939	0	0	
	18. Campos de Jordão	1935 - 1939	0	0	
Norte (E. F. Mogyana)	19. S. Joaquim	1935 - 1939	0	0	Observação própria
	20. Rib. Preto	1935 - 1939	1	1	
	21. Franca	1935 - 1939	0	0	
	22. Águas da Prata	1938	0	0	
	23. Pinhal	1938	0	0	
	24. Amparo	1935 - 1939	0	0	
	25. Casa Branca	1935 - 1939	0	0	
	26. S. José do Rio Pardo	1935 - 1939	0	0	
	27. S. João Boa Vista	1935 - 1939	0	0	
	28. Lindoia	1935 - 1939	0	0	
	29. Mococa	1935 - 1939	0	0	
Norte (Cia. Paulista)	30. Barretos	1937 - 1939	0	0	Fazendas Lacerda e Cachoeira
	31. Rio Claro	1937 - 1939	0	0	
	32. São Carlos	1939	0	10	
	33. Jaú	1935 - 1939	Existem mas não há n° certo		
	34. Pitangueira	1938 - 1939	0	0	
	35. Bebedouro	1938 - 1939	0	0	
	36. Jaboticabal	1938 - 1939	0	0	
	37. Campinas	1938 - 1939	0	0	
	38. Limeira	1938 - 1939	0	0	
	39. Rio Preto	1938 - 1939	81	8	
	40. Catanduva	1938 - 1939	0	0	

Araraquarense e Douradense	41. Araraquara	1938 – 1939	0	0	
	42. Taquaritinga	1937 - 1939	5	7	Fazendas
	43. Miral-Sol	1937 - 1939	0	0	
	44. Monte Aprasível	1937 - 1939	0	0	
	45. Ibitinga	1937 - 1939	0	0	
	46. Itápolis	1939	5	16	
	47. Novo Horizonte	1937 - 1939	0	17	
(E. F. Noroeste do Brasil)	48. Araçatuba	1937 - 1939	400	800	
	49. Pirajuí	1937 - 1939	0	119	
	50. Birigui	1937 – 1939	50	42	
	51. Cafelândia	1937 – 1939	18	25	
	52. Penápolis	1934 – 1939	91	142	Fazendas
	53. Variante da E. F. Noroeste do Brasil - Valparaizo Guarapes Lavinia Alf. Cantilho, etc	1939			
	54. Lins	1935 – 1939	51	7	
Oeste (Alta Paulista)	55. Marília Pompéia Tupã	1935 – 1939	0	815	Toda zona rural
(Alta Sorocabana)	56. Ourinhos Chavantes Salto Grande Palmital	1935 – 1939	Não foram fichados mas existem numerosos casos		Zona rural
	57. Assis	1935 – 1939	Existem mas não foram fichados		Município Bela Vista
	58. Pres. Prudente	1938 – 1939	0	152	Colônia Húngara
	59.	1938 – 1939	0	0	Sto. Anastacio
Sorocabana	60. Botucatu	1938 – 1939	0	0	
	61. Sta. Cruz	1938 – 1939	0	0	
	Rio Pardo	1938 – 1939	0	0	
	62. São Roque	1938 – 1939	0	0	
	63. Sorocaba	1938 – 1939	0	0	
	64. Piracicaba	1938 – 1939	0	0	
	65. S. Miguel	1938 – 1939	20	100	
Sul (S. Paulo Rio Grande)	66. Guarulhos	1938 – 1939	0	0	
	67. Tatuí	1938 – 1939	0	0	
	68. Jacupiranga	1938 – 1939	0	0	
	69. Itapetininga	1938 – 1939	0	0	
	70. Xiririca	1938 – 1939	0	0	
	71. Faxina	1938 – 1939	0	0	
Inglesa	72. Bragança	1938 – 1939	0	0	Observação própria
	73. Alto da Serra	1939	0	0	
Capital	74. Capital	1939	0	5	Observação própria

Figura 45: tabela com resultado do inquérito enviado aos centros de Saúde. PESSOA, Samuel e PESTANA Bruno. Sobre a disseminação da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo. *Folha Médica*, n. 21, p. 20-23, 1940, p. 22

Com base nesses dados e em suas próprias observações, Samuel Pessoa e Bruno Pestana dividiram o estado de São Paulo em quatro zonas cuja delimitação tinha estreita relação com as ferrovias que cruzavam seu território: zona de alta incidência, de baixa incidência, de casos esporádicos e zona onde a moléstia era praticamente desconhecida (figura 46).

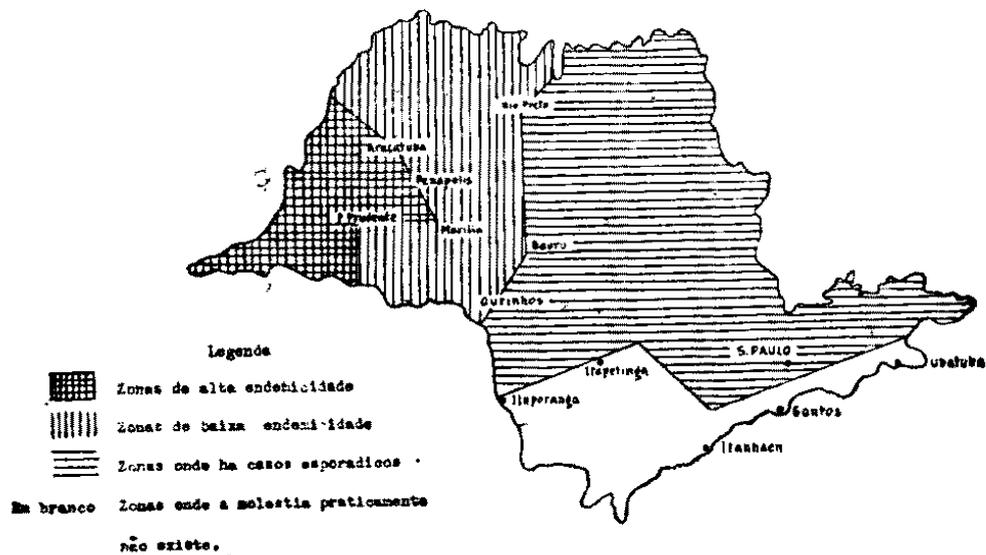


Figura 46: mapa do estado de São Paulo dividida por regiões de diferentes endemicidade de leishmaniose. PESSOA, Samuel e PESTANA Bruno. Sobre a disseminação da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo. *Folha Médica*, n. 21, p. 20-23, 1940, p. 21

A zona de alta endemicidade, aquela em estavam infectados 10 a 20% de seus habitantes, compreendia as regiões rurais da Alta Paulista, a partir de Marília; Alta Sorocaba, a partir de Presidente Prudente; e da Noroeste, a partir de Penápolis. À margem esquerda do rio Tietê, estendia-se essa zona até as barrancas do Paraná. Nela havia lugares hiperendêmicos, onde o número de doentes chegava a 30 a 40%” da população, e vilas e cidades em cujas áreas urbanas o número de casos era desprezível. Na segunda zona, de baixa endemicidade, podiam ser encontrados lugares em que a transmissão era intensa ao lado de outras em que era praticamente nula, mas o número médio de casos não ultrapassava 1% da população. Compreendia esta zona a região da Araraquarense, a partir de Rio Preto até as barrancas dos rios Paraná e Grande; e também as zonas rurais da Noroeste, a partir de Bauru. Já nas duas últimas zonas a doença aparecia de forma esporádica: abrangiam as regiões percorridas pelas estradas de ferro Paulista, Mogiana, Sorocabana e Central do Brasil assim como a capital, onde

a leishmaniose era praticamente desconhecida. Compreendia essa zona também o litoral e o sul do Estado (Pessoa e Pestana, 1940, p. 21).

Esse desenho era provisório, pois os dados enviados pelos Centros de Saúde baseavam-se unicamente em diagnósticos clínicos; além disso, o fato de um Centro de Saúde não registrar casos de leishmaniose em seu município não significava que a doença não existisse lá, pois suas vítimas podiam procurar médicos particulares ou outros serviços de assistência, como os das Caixas de Aposentadorias e Pensão, as Santas Casas ou Policlínicas locais. “Mesmo em zonas que sabidamente são de alta endemicidade da moléstia, a frequência ao Centro de Saúde é pequena, devido ao fato de a totalidade deles estarem completamente desaparelhados para dar aos doentes uma assistência médica adequada” – registraram Pessoa e Pestana (1940, p. 20).

Ainda assim, esse primeiro levantamento epidemiológico serviu para nortear as ações subsequentes da Comissão de Estudos da Leishmaniose: incidiriam elas nas áreas rurais da zona de alta endemicidade, sobretudo aquelas de formação recente, pois entendiam os autores que eram “nas vilas, povoados, fazendas e sítios recentemente instalados no seio da floresta virgem” que a leishmaniose se apresentava como importante problema de saúde pública, com cerca de 30.000 pessoas infectadas (Pessoa, 1941a, p. 2; Pessoa e Barretto, 1944, p. 33).

Esse levantamento foi de grande valia também para tornar a Comissão mais conhecida nos municípios do interior paulista. As prefeituras de Araçatuba, Marília e Pompéia foram as primeiras a demonstrar interesse por seus estudos e em junho de 1939 auxiliaram financeiramente a instalações de postos de profilaxia e laboratórios em seus respectivos territórios (Departamento de Saúde..., Correio Paulistano, 28.7.1940, p. 6). A diretoria da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil colocou à disposição dos pesquisadores da Comissão seu “vagão sanitário” para os deslocamentos requeridos pelos estudos e inspeções (Barros, 1939, p. 123).

Quando a municipalidade que entrava em acordo com a Comissão possuía já um Centro de Saúde, como Araçatuba, Marília e Presidente Prudente, eram utilizados pelos pesquisadores. Quando não possuíam, providenciava a Comissão, sempre que possível, a construção de um posto independente. Em agosto de 1940, a prefeitura de Presidente Prudente inaugurou novo posto de assistência aos doentes para servir à população da Alta Sorocabana. Outro dispensário menor foi criado no município de Andradina, por onde passava uma variante da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil.

Em geral, os serviços da Comissão eram dirigidos por dermatologistas, mas em Araçatuba o comando foi entregue a um otorrinolaringologista, o já referido Francisco Villela.

Os casos mais graves que requeriam hospitalização ou sobre os quais se queria manter “maior vigilância” eram encaminhados à enfermaria da Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba ou a outra enfermaria em Presidente Prudente (Pessoa e Barretto, 1944, p. 469, 470).

Havia um protocolo a seguir quando o enfermo buscava socorro serviços ligados à Comissão: o tratamento inicial era feito com o tártaro emético nos adultos e a Fuadina nas crianças; o tratamento pelo emético era alternado com Eparseno ou arsenito de sódio; fazia-se em geral o tratamento local da lesão com ácido láctico ou diatermo-fulguração ou ainda diatermo-coagulação; em casos especiais ou de resistência, eram os doentes tratados com o iodo-bismutato de quinina, a antiomalina ou outro produto (Pessoa e Barretto, 1944, p. 468)

Apenas no período compreendido entre julho de 1939 e junho de 1940, o movimento registrado nos postos de Araçatuba, Marília e Pompéia foi de 1.565 doentes matriculados, 2.591 reações de Montenegro realizadas, 17.003 injeções aplicadas, além de 18.263 aplicações de outros medicamentos, 21.947 curativos e 176 eletrocoagulações (Pessoa e Barretto, 1944, p. 34; Departamento de Saúde..., *Correio Paulistano*, 28.7.1940, p. 6).

Apesar de a Comissão não ter por finalidade principal prover assistência a doentes, muitas vezes, ao se instalarem seus membros em certas localidades do interior, acabavam por sacrificar o tempo de estudo para cuidar de seus “infelizes patrícios do sertão” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 34). No período de janeiro de 1939 a junho de 1941 (dois anos e meio), nas zonas rurais com alta incidência de leishmaniose, os membros da Comissão trataram de mais de 9.000 pacientes com lesões cutâneas ou graves lesões mucosas (Pessoa e Pestana, 1944, p. 34).

Quanto às pesquisas relacionadas aos transmissores da leishmaniose, apesar das incertezas ainda reinantes, os flebotomíneos eram considerados os únicos vetores naturais de *L. braziliensis*” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 90). Para esta frente de investigação, Samuel Pessoa escalou Mauro Pereira Barretto, aluno da Faculdade de Medicina de São Paulo, e João de Oliveira Coutinho, ex-aluno da Faculdade de Medicina de Recife que recebeu bolsa para fazer estudos de especialização em São Paulo, sob sua supervisão. Com Paulo Cesar de Azevedo Antunes, do Instituto de Higiene, Coutinho descreveu uma nova espécie, *Phlebotomus whitamani* Antunes e Coutinho, 1939, diferenciando-a do flebotomoníneo já conhecido na região, *P. intermedius* (Antunes e Coutinho, 1939, p. 448-453). Também contribuiu para o estudo sobre os flebotomíneos Augusto Leopoldo Ayroza Galvão, à época livre docente no departamento de parasitologia da Faculdade de Medicina da USP. Galvão descreveu duas novas

espécies no estado de São Paulo: o *Phlebotomus sallesi* e *P. cortellezzii*, em coautoria com Coutinho (Galvão e Coutinho, 1939, p. 125-139; 1941, p.71-73).

No tempo curto mas profícuo de existência da Comissão de Estudos da Leishmaniose, Mauro Pereira Barretto e João de Oliveira Coutinho publicaram diversos artigos juntos (Barreto e Coutinho, 1940, p. 173-187; 1940a, p. 127-139; 1941, p. 143-158; 1941a, p. 177-192; 1941b, p. 223-236; 1943, p. 183-189; Coutinho e Barretto, 1940, p. 89-104; 1941, p. 423-429; 1941a, p. 74-88) e descreveram outras espécies novas como *Phlebotomus ayrozai*, *P. amareli*, *P. pessoai*, *P. pascalei*, *P. guimarãesi*, *P. lanei* e *P. basispinous*. Ainda estudante de medicina, como dissemos, Barretto aproveitou aquela oportunidade para realizar amplo levantamento das espécies de flebotomíneos existentes no estado, que lhe rendeu material para a tese de doutoramento (Barretto, 1942), e, no ano seguinte, para a de livre docência (Barretto, 1943). Na primeira examinou aspectos biológicos desses hematófagos em condições experimentais e na segunda, em condições naturais em território paulista, abordando *habitat*, horários de maiores incidências, distâncias máximas de voo, alimentação, longevidade, reprodução e ciclo evolutivo. Verificou ainda que das 34 espécies conhecidas no estado, apenas três - *Phlebotomus whitmani*, *P. pessoai* e *P. migonei* - pareciam desempenhar papel importante na transmissão da leishmaniose, constituindo “a quase totalidade da fauna flebotômica” nas zonas de alta e baixa endemicidade e sendo pouco abundantes ou ausentes no resto do estado (figura 47 e 48) (Pessoa e Barretto, 1944, p. 93).

Flebótomos capturados na zona de alta endemicidade (porcentagens)				
Município	<i>P. whitmani</i>	<i>P. pessoai</i>	<i>P. migonei</i>	Outras espécies
Andradina	72,04	23,44	2,26	2,26
Araçatuba	73,22	15,58	1,91	9,29
Marília	49,48	43,48	7,09	-
Martinópolis	46,15	24,17	4,90	24,78
Pompéia	49,12	33,19	16,88	0,81
Pres. Prudente	49,80	33,55	12,52	4,13
Pres. Wenceslau	54,68	34,37	10,95	-
Rancharia	77,66	15,23	4,81	2,30
Regente Feijó	47,82	37,36	14,50	0,31
Santo Anastácio	50,98	42,15	3,92	2,94
Tupã	71,43	23,81	4,76	-
Valparaíso	60,00	28,33	8,33	3,33

Figura 47: tabela dos flebótomos capturados nas zonas de alta endemicidade de São Paulo.

PESSOA, Samuel e BARRETTO, Mauro Pereira. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação / Imprensa Nacional, 1944, p. 93

Flebótomos capturados na zona de baixa endemicidade (porcentagens)				
Município	<i>P. whitmani</i>	<i>P. pessoai</i>	<i>P. migonei</i>	Outras espécies
Assis	68,38	34,62	-	-
Avanhandava	60,00	35,00	5,00	-
Birigui	72,85	17,14	7,14	2,87
Catanduva	52,50	20,00	5,00	22,50
José Bonifácio	52,24	40,29	7,46	-
Lins	46,48	19,71	33,81	-
Mirasol	44,44	16,16	-	38,89
Monte Aprazível	46,87	21,88	9,37	21,88
Novo Horizonte	-	9,99	5,54	87,47
Olímpia	49,21	12,69	6,35	31,74
Ourinho	58,33	21,46	20,24	-
Palmital	46,66	26,66	26,66	-
Penápolis	65,52	27,58	6,89	-
Pindorama	68,42	31,58	-	-
Pirajuí	55,21	21,87	22,92	-
Pres. Alves	54,92	29,52	14,50	1,06
Rio Preto	57,57	18,18	24,24	-
Tanabi	61,11	27,77	11,11	-
Vera Cruz	47,12	32,62	19,50	0,76

Figura 48: tabela dos flebótomos capturados nas zonas de baixa endemicidade de São Paulo. PESSOA, Samuel e BARRETTO, Mauro Pereira. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação / Imprensa Nacional, 1944, p. 94

As convincentes correlações geográficas entre a presença dessas espécies de flebótomos e de casos da doença foram consideradas fortes indícios sobre a importância destes hematófagos como vetores de leishmaniose americana, mas isso não eliminou a necessidade de se reunir provas mais robustas de que eram, de fato, os únicos transmissores da doença no interior paulista. Como vimos, estudos desenvolvidos no Velho Mundo acumulavam provas e mais provas da relação entre estas moscas e a propagação da *Leishmania tropica* e *L. donovani*. Na América do Sul, o único experimento que comprovara a relação entre *L. braziliensis* e um flebotomíneo (*P. intermedius*) fora aquele feito em 1922 por Henrique Aragão, no Instituto Oswaldo Cruz, e ele deu margem a questionamentos ainda não respondidos.

Samuel Pessoa e Bruno Pestana consideravam indispensável esclarecer definitivamente o mecanismo de transmissão da leishmaniose americana em território paulista. Por isso, além dos esforços referidos acima, aproveitaram a *expertise* de João de Oliveira Coutinho para realizar investigações sobre a ocorrência de flebotomíneos naturalmente parasitados por formas

de leptomonas e para fazer experimentos em laboratório de infecção das e com as espécies suspeitas de serem vetores da doença (Pessoa e Coutinho, 1941, p. 25).

Diversas capturas foram feitas nas seguintes localidades: Vila Queiroz, Alves Lima e Fazenda Guaritá, na região da Alta Paulista; Alfredo Castilho e Andradina, na Noroeste; e Presidente Prudente, na Sorocabana, totalizando 9. 273 exemplares de quatro espécies: *Phlebotomus migonei* (2.832), *P. whitmani* (4.163), *P. pessoai* (2.258) e, em menor escala, o *P. limai* (20). Como mostra a tabela abaixo (figura 49), à exceção de *P. limai*, foram verificadas infecções naturais em todas as outras espécies (Pessoa e Coutinho, 1940, p. 25; Pessoa e Barretto, 1944, p. 98).

Localidade	<i>P. migonei</i>			<i>P. whitmani</i>			<i>P. pessoai</i>			<i>P. limai</i>			Total		
	Total	positivo	%	Total	positivo	%	Total	positivo	%	Total	Positivo	%	total	positivo	%
Vila Queiroz	2.786	6	0,22	3.016	9	0,29	1.118	1	0,09	-	-	-	6.920	16	0,23
Alves Lima	30	0	0,00	310	1	0,32	202	0	0,00	-	-	-	542	9	0,19
Guaritá	3	0	0,00	503	0	0,00	589	4	0,68	5	0	0,00	1.100	4	0,36
Alfredo de Castilho	-	-	-	276	0	0,00	330	0	0,00	-	-	-	606	0	0,00
Andradina	-	-	-	32	0	0,00	-	-	-	11	0	0,00	43	0	0,00
Presidente Prudente	13	0	0,00	26	0	0,00	19	0	0,00	4	0	0,00	62	0	0,00
Total	2.832	6	0,21	4.163	10	0,24	2.258	5	0,22	20	0	0,00	9.273	21	0,22

Figura 49: tabela dos flebotomos com resultado positivo para infecção de *Leishmania* capturados nas diferentes regiões de São Paulo. PESSOA, Samuel e BARRETTO, Mauro Pereira. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação / Imprensa Nacional, 1944, p. 98

Ao sistematizarem esses dados, Pessoa e Coutinho (1941a) chegaram às seguintes conclusões: a) nas localidades de Alfredo de Castilho, Andradina e Presidente Prudente não foram encontrados flebotomos naturalmente infectados; isto se explicava, em parte, pelo pequeno número de exemplares examinados, em parte, pelas condições desfavoráveis de transmissão da leishmaniose à época das capturas; b) *P. limai* apresentara-se sempre livre de infecção; o número de exemplares examinados fora muito pequeno, mas como a espécie era pouco frequente nas regiões de leishmaniose endêmica e não era antropofílica, parecia não desempenhar nenhum papel como vetor; c) de um total de 6.920 flebotomos examinados em Vila Queiroz, 16 estavam infectados (0,23%); constaram-se infecções nas três espécies mais abundantes aí e que constituíam a quase totalidade de sua fauna flebotômica (*P. migonei*, o *P. whitmani* e o *P. pessoai*); d) em Alves Lima, o único exemplar infectado pertencia à espécie *P.*

whitmani; e) em Guaritá, todos os quatro exemplares infectados pertenciam à espécie *P. pessoai*; f) considerando-se as localidades em conjunto, tinham-se obtido um índice geral de infecção de 0,22% e os seguintes índices específicos: *P. migonei*: 0, 21%; *P. whitmani*: 0,24% e *P. pessoai*: 0, 22%

João de Oliveira Coutinho foi incumbido também de produzir infecções experimentais nessas espécies a partir de nódulos leishmanióticos de macacos rhesus utilizados nos bem-sucedidos experimentos de infecção de Antônio Dácio Franco do Amaral (1941, p. 303-355; 1941a, p. 322). No trabalho desenvolvido entre 11 de junho e 23 de novembro de 1940, Coutinho chegou aos seguintes resultados: 7 exemplares de *P. Whitmani* picaram o *rhesus* e só um, no 7º dia após a picada, apresentou formas de leptomonas no tubo digestivo. Foram negativas as experiências com esta espécie na quarta e sexta experiência (41 exemplares no total). Igualmente negativos foram os resultados com *P. fischeri* na segunda, quinta e sétima experiência, mas na terceira, com 37 *P. fischeri* que se alimentaram no nódulo de rhesus, um apresentou infecção no 7º dia. Negativos também foram os resultados da oitava experiência com 125 *P. fischeri* e 76 *P. arthuri* (figura 50).

Resultados das experiências de infecção de flebótomos			
Espécies	N. de flebótomos alimentados	N. de flebótomos infectados	Porcentagem de positividade
<i>P. whitmani</i>	46	1	2,17
<i>P. fischeri</i>	246	1	0,41
<i>P. arthuri</i>	76	0	0,00
Total	368	2	0,54

Figura 50: tabela com resultado das experiências de infecção de flebótomos. PESSOA, Samuel e COUTINHO João. Infecção natural e experimental dos flebótomos pela *Leishmania braziliensis* no Estado de São Paulo., *O Hospital*, n.20, p. 25-35, 1941, p. 30

Assim, nos tubos digestivos de dois espécimes, Coutinho encontrou protozoários com morfologia semelhante àquela das formas flageladas observadas em flebótomos naturalmente infectados. Para confirmar se eram, de fato, *Leishmania* patogênicas para o homem, tentou replicar a experiência de Aragão, inoculando triturados desses flebótomos em macacos e num voluntário humano, mas sem sucesso. O médico pernambucano planejava fazer novas inoculações experimentais, mas seus planos foram abortados (Pessoa e Barretto, 1944, p. 93 e 101). Em junho de 1941, sem qualquer aviso prévio, Francisco Sales Gomes Junior, o novo diretor do Departamento de Saúde do Estado de São Paulo, extinguiu a Comissão de Estudos

da Leishmaniose, descontinuando “numerosos outros problemas [que] estavam ainda sendo investigados” (idem, p.7)

Por conta disso, perderam-se quase todos os registros dos novos experimentos com a vacina contra a leishmaniose realizados em Alfredo Castilho, Andradina, Guaritá, Penápolis, Guaraçaí e, novamente, em Vila Queiroz. De acordo com Samuel Pessoa e Mauro Pereira Barretto, cerca de 1.500 pessoas receberam as três doses da vacina que, em sua última versão, continha entre 100 e 120 milhões de leptomonas por centímetro cúbico. Apenas os dados referentes à segunda campanha em Vila Queiroz puderam ser analisados. Das 444 pessoas vacinadas aí, somente 12 contraíram a doença, isto é 2,7% do total, em período superior a um ano e meio após a inoculação da vacina. Em contrapartida, no grupo não imunizado, 683 pessoas suscetíveis à infecção, 102 ou 15,6% procuraram os serviços da Comissão em Vila Queiroz com leishmaniose (Pessoa e Barretto, 1944, p. 466, 467).

Outro resultado parcial obtido em setembro de 1941 dizia respeito às vacinações feitas entre setembro e outubro de 1940 no patrimônio Santa Helena com apoio de Guilherme Villela Curban, médico do Centro de Saúde de Presidente Prudente. Entre as 95 pessoas inoculadas na localidade onde era elevada a endemia leishmaniótica, Curban constatou que “apenas 3,05% dos indivíduos vacinados ali residentes há um ano adoeceram, em contraposição com 24,9% de não vacinados, residente na mesma localidade há seis meses no mínimo” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 266, 267). Concluíram assim Pessoa e Barretto (1944, p. 468) que a inoculação de leptomonas mortas era um método promissor para a profilaxia da leishmaniose tegumentar, mas o processo necessitava “de mais estudos, a fim de se poder ajuizar definitivamente do seu valor”

Por que foi extinta a Comissão de Estudos da Leishmaniose? Acusado de corrupção e alvo de forte campanha difamatória movida por pessoas com influência sobre Getúlio Vargas, Ademar de Barros foi exonerado do cargo de interventor federal e substituído por Fernando de Sousa Costa, ministro da Agricultura do Estado Novo.¹⁰⁶ Como era e continua a ser praxe na

¹⁰⁶ Em 1941, Ademar foi alvo de uma forte campanha deflagrada por Eptácio Pessoa Cavalcanti de Albuquerque (amigo pessoal de Vargas), Coriolano de Góis (ex-secretário da Fazenda de seu governo) e membros do Departamento Administrativo do Estado de São Paulo (DAESP), órgão vinculado ao governo federal e incumbido de controlar a administração estadual. Coriolano de Góis apresentou a Vargas um farto dossiê, que foi reforçado em seguida pela publicação do livro *A administração calamitosa do sr. Ademar de Barros em São Paulo*, de João Ramalho — segundo versões correntes na época, pseudônimo de Eptácio Pessoa Cavalcanti de Albuquerque. As acusações eram de natureza diversa, tratando do caráter perdulário da administração estadual, desvios de dinheiro público, negociatas com firmas privadas durante a realização de obras públicas, prática do jogo ilícito, ligações com organizações subversivas vinculadas aos comunistas e relações com grupos integralistas, que teriam informado previamente Ademar sobre a intentona de 1938. Até seus discursos anti-getulistas na Câmara Estadual de São Paulo em meados da década de 1930 foram lembrados (Mayer, s.d.).

política brasileira, o novo interventor nomeou seus apadrinhados políticos para ocupar os cargos de direção da administração estadual. Francisco Sales Gomes Junior, como vimos favorável ao modelo ‘vertical permanente especializado’ de saúde pública, foi nomeado diretor do Departamento de Saúde do Estado de São Paulo e logo extinguiu a Comissão de Estudos da Leishmaniose, quando ela funcionava a pleno vapor. O fato pode ser interpretado como uma decorrência de mudança político-administrativa, mas talvez haja outro fator importante.

Durante entrevista concedida ao dr. José Eduardo Tolezano, o médico Marcelo Oswaldo Alvares Corrêa, que participou do inquérito epidemiológico chefiado por Samuel Pessoa e colaborou na preparação da vacina preventiva, afirmou que nunca foi possível saber o motivo da extinção da Comissão de Estudos da Leishmaniose, que vinha sendo “um sucesso”, mas lembrou que ela estava também “incomodando muita gente, que não queria ser incomodada” (Corrêa, 2010). Marcelo Corrêa lembrou o choque causado pelo discurso feito por Samuel Pessoa como paraninfo na cerimônia de formatura de sua turma de estudantes de medicina, em dezembro de 1940. O catedrático de parasitologia falou sobre a situação sanitária que havia encontrado em viagens ao interior do estado. Embora ressaltasse que não queria criticar “particulares ou o governo”, deu grande ênfase à responsabilidade do sistema conhecido como “patrimônio”, na origem de muitas cidades paulistas, pelas precárias condições de higiene e saúde da população rural do estado (Pessoa, 1940, p. 11).

Um proprietário sente necessidade de vender grandes extensões de terras valorizadas pela penetração da estrada de ferro ou de rodagem, ou ainda para ter nas proximidades de sua lavoura, já constituída, uma aglomeração onde possa obter colonos em épocas certas do ano, para determinados serviços agrícolas, como colheita ou plantio de algodão. Resolve então vender parte das terras em lotes que serão os “sítios”, e outra parte reserva para o loteamento urbano – este traz o nome de patrimônio. O fundador simplesmente derruba as matas e traça as ruas em xadrez. Organiza belíssima planta do patrimônio onde se podem ver projetadas avenidas, igrejas, escolas etc. o que servirá de propaganda para venda. Na realidade não constrói nem rede de água ou esgoto e não se preocupa de saber se o local, por suas condições topográficas, será posteriormente assolado pela malária. Abre apenas uma via de acesso (Pessoa, 1940, p. 14)

Atraído pela propaganda e pela modicidade das prestações iniciais, centenas de “caboclos, paulistas, mineiros, nordestinos etc.” adquiriam seu terreninho. Não demorava para que se instalasse um cenário dantesco. Utilizando exemplos fictícios como “Vila X, Y e Z”, Samuel Pessoa detalhou as condições de higiene comumente encontradas naqueles embriões de cidade:

100% do seus habitantes são mal nutridos e opilados, 70% afetados pela malária, sendo 40% destes de malária maligna; 40% apresentam-se com leishmaniose, sendo que em 60% destes a moléstia invadiu as mucosas e em 10% as formas são mutilantes; 15% apresentam úlcera tropical fagendênida e 10% estados ulcerosos de pele de várias outras etiologias, 100% são afetados pela sarna, que se complica, em numerosos casos, com ectima, impetigo etc. Graças a Deus aquela zona ainda não foi invadida pela Moléstia de Chagas e pelo pênfigo; são estas doenças das zonas mais velhas e assim, à medida que a leishmaniose, após ter feito sua devastação através de mortes e mutilações, se retira, começa a região a ser invadida pela tripanossomose e pelo pênfigo. Finalmente, para que não se diga que alguma coisa foi poupada, ainda temos o tracoma, cegando e inutilizando numerosos destes pobres miseráveis (Pessoa, 1940, p. 14).

O parasitologista da USP lembrou uma viagem à região de Rio Feio, onde avistou uma “casinha de pau a pique, esburacada e meio destelhada”. Ao aproximar-se, encontrou três crianças “sujas, barrigudas, feridentas e tremendo de febre”. Logo veio recebê-lo a mãe, “moça-velha, estragada e sem dentes, pálpebras vermelhas e sem pestanas, contrastando com os olhos de córneas esbranquiçadas por cicatrizes de tracoma antigo”. . Informou-lhe essa moça que, além das três crianças, tinha um maiorzinho na roça com o pai e perdera outros quatro filhos. Tinham adquirido aquele terreno e, alguns meses depois, “tiveram úlceras e ficaram sem tratamento”. A partir daí passavam as noites em claro, pois as feridas doíam muito com o frio e apenas o fogo acalmava a dor. Pensaram em mudar-se, mas decidiram esperar a colheita que se aproximava. Veio, então, a “maleita”, todos tiveram febres, dois morreram. Uma noite, exausta, enxergando mal devido ao tracoma, ela misturou leite com creolina e deu para todos beberem, levando mais um filho, o caçula, à morte (Pessoa, 1940, p. 15).

Ao visitar a escola local, Samuel Pessoa verificou que a mesma situação se repetia com maioria das crianças do lugar. Sentadas no chão, com “seus caderninhos e livros em cima de caixotes de querosenes”, algumas “mal podiam abrir os olhos, lesados pelo tracoma”; outras, atacadas pela leishmaniose, apresentavam úlceras que desfiguravam “aqueles rostinhos bonitos e já sofredores”. A professora das 32 crianças matriculadas naquela turma informou-lhe que oito tinham faltado porque estavam de cama com maleita, e outras duas vieram mesmo com febre. Num domingo, o médico encontrou com o padre em visita à vila para rezar missa, casar e batizar, como fazia regularmente há mais um ano, a cada 2 meses. De nacionalidade alemã, contou que na primeira vez que entrara na Igreja, recém-construída, sentiu “tão mau cheiro que atribuiu a algum animal morto”. Só depois veio a perceber “serem as numerosas úlceras de seus paroquianos que exaltavam aquele cheiro insuportável” (Pessoa, 1940, p. 15, 16).

Apesar daquela situação calamitosa, os proprietários das terras transformadas em patrimônios eram hóstia às ações da Comissão de Estudos da Leishmaniose: “um deles nos negou total e absoluta licença para instalarmos um posto de tratamento de úlcera de Bauru em sua propriedade, onde existiam 20% de leishmanióticos”, alegando que um dispensário traria má fama à propriedade. Outro “riquíssimo capitalista” rogou a Samuel Pessoa que fechasse o posto recentemente aberto em seu patrimônio, pois o acúmulo de doentes em certas horas do dia causava tão má impressão que as vendas de lotes estavam baixando (Pessoa, 1940, p. 17).

A contundente crítica de Samuel Pessoa à maneira pela qual se estruturavam as novas zonas de ocupação do interior paulista terminou com a sugestão de que as propriedades rurais passassem a ser “realmente sujeitas a estrita fiscalização dos poderes competentes, afim de que (...) se garanta um mínimo de condições de habitabilidade; água pura e esgoto; farmácia e assistência médica, escolas e enfermarias, defesa contra malária e outras endemias locais” (Pessoa, 1940, p.18, 19).

Podemos assim conjecturar que as elites agrárias de São Paulo foram em boa parte responsáveis pelo abrupto encerramento dos trabalhos conduzidos por Samuel Pessoa.

Quatro anos mais tarde, em 1944, ele e Mauro Pereira Barretto publicaram *Leishmaniose Tegumentar Americana*, fruto não previsto dos trabalhos da Comissão. Na verdade, a ideia inicial era reunir os cerca de 60 trabalhos veiculados em diferentes periódicos nacionais,¹⁰⁷ acrescidos de outras observações ainda inéditas, numa coletânea, mas logo perceberam que ficaria fragmentária, pois muito pontos não puderam ser convenientemente estudados devido à repentina extinção da Comissão (Pessoa e Barretto, 1944, p. 7). Daí nasceu a ideia de escreverem um grande compêndio, no qual analisariam a leishmaniose tegumentar da região sob todos os seus aspectos principais, comparando os resultados obtidos pela Comissão com os de outros pesquisadores, brasileiros ou estrangeiros, “a fim de saber se o comportamento da moléstia é idêntico nos diversos pontos em que tem sido estudada”. (Pessoa e Barretto, 1944, p. 7, 8). Samuel Pessoa e Mauro Barretto realizaram exaustivo levantamento dos trabalhos já produzidos mundo afora, em especial na América do Sul, cujos resultados, combinados aos de suas pesquisas, transformaram o livro num vasto e à época atualizadíssimo repertório dos conhecimentos então disponíveis sobre a leishmaniose cutânea e muco-cutânea. De acordo com o parasitologista Mauro Marzochi, do Instituto Oswaldo Cruz, este livro

¹⁰⁷ Os principais periódicos utilizados pelos membros da Comissão de Estudos da Leishmaniose para divulgar seus resultados foram: *Acta Médica*, *O Hospital*, *Boletim de Biologia*, *Folha Médica*, *Revista de Biologia e Higiene*, *Anais da Faculdade de Medicina*, *Revista Médico-Social*, *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, *Revista Brasileira de Biologia*, *São Paulo Médico*, *Arquivos de Higiene* e *Revista da Associação Paulista de Medicina*.

consagrou a denominação ‘Leishmaniose Tegumentar Americana’ para designar a doença encontrada na América do Sul e que tinha como patógeno a *Leishmania braziliensis*. Vejamos então com que argumentos os autores defenderam a especificidade do parasita e da doença americanas.

5.4. A Leishmaniose Tegumentar Americana

Leishmaniose Tegumentar Americana não foi apenas um compêndio atualizado sobre as leishmanioses encontradas na América, mas também um instrumento veemente de defesa da *Leishmania braziliensis* como protozoário específico responsável pelas diferentes formas da doença encontradas na região. Os autores iniciam o livro: “a leishmaniose cutaneomucosa é um processo mórbido crônico, cujo agente etiológico é a *L. braziliensis*, protozoário flagelado da família Trypanosomatidae” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 9). Apesar de a maioria dos autores estar de acordo com o fato de ser esta *Leishmania* uma espécie diferente, o processo de validação desta espécie de *Leishmania*, ainda não estava concluído (Pessoa e Barretto, 1944, p. 37). Na verdade, ainda na década de 1940 continuava a haver pouco consenso sobre a possibilidade de diferenciar o parasito americano. Diversas tentativas eram feitas (caracteres morfológicos, comportamento em cultura, reações sorológicas, solubilidade na bile, comportamento no organismo dos vetores, etc.) e, por vezes, algumas, inclusive, apresentavam resultados positivos (como quantidade de protozoários encontrados nas lesões, em menor número na doença americana e processos de aglutinação) que, em tese, possibilitariam a distinção, mas, logo, as supostas diferenças “entre a *L. tropica* e a *L. braziliensis* apresentados por estes ou aqueles autores”, demonstravam-se “inexistentes no curso de investigações posteriores” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 44).

Uma contraposição constantemente utilizada na defesa da particularização da doença americana da sua congênera oriental eram os diferentes perfis epidemiológicos que apresentavam: enquanto esta era considerada típica das cidades e vilas, na América do Sul, a doença tinha um caráter marcadamente florestal, atribuindo os autores esta discrepância aos hábitos variáveis dos flebotomíneos implicados na transmissão das doenças do Velho e do Novo mundo. As moscas que transmitiam a leishmaniose tegumentar americana pertenciam a espécies com hábitos silvestres, enquanto que os vetores da *L. tropica*, em particular, o *Phlebotomus papatasi*, eram espécies adaptadas à vida domiciliar, “criando-se em múltiplas situações nas proximidades ou mesmo no interior das habitações humanas (Pessoa e Barretto,

1944, p. 42). Em *Leishmaniose Tegumentar Americana*, a defesa da *Leishmania braziliensis* como espécie própria do continente americano baseava-se principalmente na ideia de ser a leishmaniose cutaneomucosa uma doença autóctone, que já grassava entre os habitantes da América pré-colombiana, como testemunhavam os *huacos* peruanos e os documentos dos primeiros europeus a colonizar a região (Pessoa e Barretto, 1944, p. 10-11). Nos anos 1940, a leishmaniose tegumentar americana apresentava ampla distribuição geográfica, tendo sido assinalada desde o México até o norte da Argentina, em especial no Peru e Brasil, os países com mais elevada incidência (figuras 51 e 52).

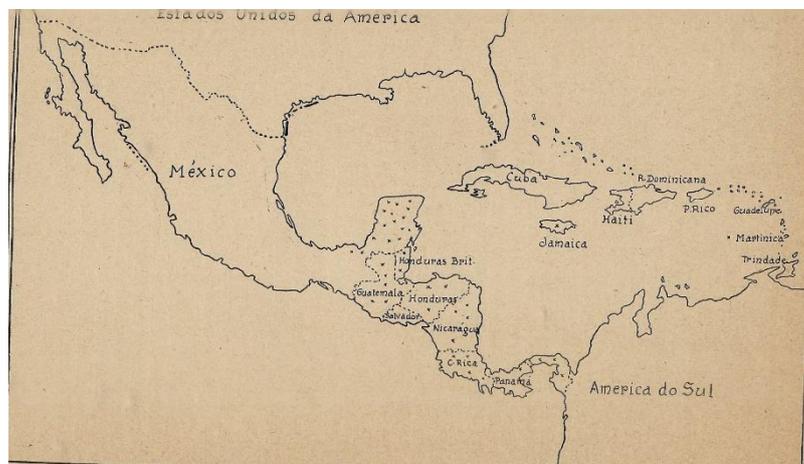


Figura 51: mapa com as regiões da América Central, onde foram encontrados casos de leishmaniose. PESSOA, Samuel e BARRETTO, Mauro Pereira. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação / Imprensa Nacional, 1944, p. 16



Figura 52: mapa com as regiões da América do sul, onde foram encontrados casos de leishmaniose. PESSOA, Samuel e BARRETTO, Mauro Pereira. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação / Imprensa Nacional, 1944, p. 17

A leishmaniose cutaneomucosa, o processo patogênico prototípico da *Leishmania braziliensis* era muito mais grave que o botão do Oriente e ocorria em porcentagem que, em determinadas localidades do interior paulista, ultrapassava os 80% dos indivíduos que haviam tido lesões cutâneas há mais de um ano (Pessoa e Barretto, 1944, p. 42, 43). Os autores apontavam também diferenças na suscetibilidade de animais utilizados nas tentativas de produzir infecções experimentais com as *Leishmania* do Novo e do Velho Mundo. Enquanto diversos animais mostraram-se extremamente sensíveis à *L. tropica*, a reprodução experimental da *L. braziliensis* era bastante difícil. Grande variedade de animais fora testada: cobaia, rato branco, gato, cão, camundongo, hamster... As inoculações experimentais tinham sido bem-sucedidas somente em macacos da família *Cercopithecidae*, macacos-rhesus e roedores da família *Citellus tridecemlineatus* (esquilo do Texas) (Pessoa e Barretto, 1944, p. 40, 41).

É importante lembrar que desde 1911, quando Gaspar Vianna propôs a *Leishmania braziliensis* com base num detalhe morfológico que julgou singular, diversos pesquisadores

brasileiros, como os dermatologistas Fernando Terra (1913) e Eduardo Rabello (1917; 1925), passaram a defender a necessidade de particularizar apenas a doença americana, devido a seu curso clínico mais extenso e agressivo, e não seu patógeno, considerado morfológicamente idênticos à *L. tropica*. Para outros como Resende Barbosa (1936), o protozoário que invadia as mucosas era apenas uma variação do protozoário do Velho Mundo, *Leishmania tropica* var. *americana*. Em *Leishmaniose Tegumentar Americana*, Pessoa e Barretto defenderam sem hesitação, e com base empírica bem mais abrangente do que seus antecessores, a validade da *L. braziliensis*. Botão do Oriente e Leishmaniose Tegumentar Americana eram duas doenças diferentes e diferentes também eram seus parasitos, “até que futuras investigações venham resolver definitivamente a questão” (Pessoa e Barretto, 1944, p. 45).

Desde então, todas as manifestações de leishmaniose cutânea e muco-cutânea encontradas na América do Sul passaram a ser atribuída a *L. braziliensis*, e a espécie de Gaspar Vianna ‘reinou’ sozinha até o início da década de 1960, quando o próprio Samuel Pessoa viu-se compelido a admitir a existência de cinco subespécies (*braziliensis*, *guyanensis*, *peruviana*, *mexicana* e *pifanoi*) com base nos processos patogênicos, as diferentes sensibilidades apresentadas por animais em experimentos de inoculações experimentais e suas distintas epidemiologias (Pessoa, 1961). Mas, este já é o início de outra história...

Considerações finais

Ao longo dos cinco capítulos que compõem esta tese de doutorado, tive o objetivo de examinar as diferentes facetas da longa trajetória de construção de conhecimento que culminou, na década de 1940, com as validações da Leishmaniose Tegumentar Americana e da *Leishmania braziliensis* para designar, respectivamente, a doença e o parasito encontrados em diferentes países sul-americanos que originavam manifestações mórbidas com características e cursos clínicos extremamente peculiares quando comparados a sua congênere oriental, a leishmaniose cutânea, apesar de apresentarem agente patogênico morfológicamente indistinguíveis do gênero *Leishmania*.

Como demonstrei ao longo deste trabalho, na primeira metade do século XX, as leishmanioses não se configuravam como um problema de fácil resolução, ao qual seria possível simplesmente aplicar o repertório do conhecimento médico até então produzido na Europa. Eram, antes de tudo, uma questão científica em aberto, que exigia grandes habilidades e refinadas técnicas próprias do campo da medicina tropical para seu estudo e pesquisa e, por isso, propiciaram aos integrantes das comunidades médicas nacionais dos diferentes países sul-americanos o estabelecimento de vigorosos e duradouros canais de comunicações com centros médicos situados em outros continentes que já vinham valorizando este grupo de doenças como uma instigante temática científica.

Na verdade, úlceras cutâneas com grande pluralidade de denominações locais ou regionais, que viriam a ser enquadradas como leishmanioses, já eram conhecidas pela medicina ocidental, ao menos desde o século XVIII, quando foram relatadas por exploradores europeus, como Alexander Russel e Constantin-François Volney, durante expedições às áreas endêmicas no norte da África e na Ásia. Neste momento, eram entendidas como dermatoses particularizadas de cada região onde eram observadas. A partir de meados do século XIX, em um processo *pari passu* à intensificação da atividade imperialista, passaram a representar um problema real do ponto de vista da ocupação territorial e um souvenir quase inevitável aos agentes imperialistas enviados pelas metrópoles para suas respectivas áreas de domínio em regiões de climas quentes e úmidos. Em 1876, devido à constatação da similaridade clínica observada entre as úlceras cutâneas existente nas diferentes regiões endêmicas ao Oriente, os médicos ingleses William Tilbury Fox e Thomas Farquhar propuseram, em 1876, utilizar a

nomenclatura genérica de ‘botão do Oriente’. Em 1898, no entanto, os médicos soteropolitanos Juliano Moreira e José Adeodato de Souza associaram-na, clinicamente, à dermatose conhecida como ‘botão da Bahia’ no nordeste brasileiro, o que gerou incomodo devido à constatação da inadequação geográfica da nomenclatura anteriormente proposta, uma vez em que fora qualificada como comum no estado da Bahia, portanto, dentro dos limites do hemisfério ocidental.

A criação das ‘leishmanioses’ como um grupo de doenças foi um evento ocorrido em 1906 como solução criativa e consensualmente aceita para responder a uma curiosa anomalia científica que desafiava a doutrina pasteuriana do agente único e individualizado de cada doença: protozoários morfologicamente idênticos eram capazes de produzir doenças com sintomatologias extremamente diferenciadas, sendo uma dermatológica, com curso clínico considerado brando e tendência a cura espontânea, que neste momento, foi ressignificada como leishmaniose cutânea, e, outra, com características viscerais e curso clínico considerado grave e altíssimos índices de letalidade, foi classificada como leishmaniose visceral. A partir de então, as leishmanioses passaram representar uma temática de pesquisa constantemente visitada por aqueles que se dedicavam aos processos de construção e legitimação do campo da medicina tropical.

A fundação da Société de Pathologie Exotique, com sessão especial do Instituto Pasteur de Paris, criada por Alphonse Laveran e Felix Mesnil em 1907, representou um ponto de inflexão na produção de conhecimento sobre as leishmanioses. A partir de então, Laveran e Mesnil passaram a incentivar pesquisadores espalhados por diferentes regiões do mundo, na condição de sócios correspondentes, a publicarem os resultados de suas pesquisas sobre doenças tropicais realizadas em suas respectivas zonas de atuação no *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, O periódico oficial da referida sociedade médica logo tornar-se-ia a principal caixa de ressonância dos estudos sobre as leishmanioses à nível global e, em especial, sobre aquelas encontradas na região sul-americana. Foi neste periódico que foram publicados os artigos de Adolpho Lindenberg e de Antônio Carini e Ulysses Paranhos, relatando os primeiros diagnósticos parasitológicos das leishmanioses feito no sudeste brasileiro.

A associação das úlceras de Bauru às leishmanioses, em março de 1909, durante as obras de construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, no interior paulista, deu início a uma nova fase de pesquisa sobre este grupo de doenças, não apenas por ter representado o começo da constatação de uma abrangência territorial muito mais extensa do que era imaginada, como

também devido à peculiaridade que a doença assumia na região, como marcada predileção em atacar as partes mucosas do corpo, sobretudo, do nariz e da boca e cursos clínicos que ultrapassavam os trinta anos de duração. Esta constatação deu início a uma longa controvérsia sobre a possibilidade de particularização da doença americana como uma terceira ‘forma’ das leishmanioses.

Apesar dessa proposta nunca ter conseguido unanimidade, o debate que se seguiu, entre ‘unicistas’ e ‘pluralistas’, proporcionou visibilidade e reais possibilidades de ascensão profissional aos pesquisadores e suas respectivas instituições científicas localizadas nos diferentes países da América do Sul, como Brasil, Peru, Argentina e Paraguai. Os relatos provenientes destas regiões eram conhecidos e valorizados nos centros europeus que se dedicavam aos estudos das leishmanioses. Lideranças deste novo campo médico, como Patrick Manson (Inglaterra) e Alphonse Laveran (França), utilizavam as ideias, concepções, classificações clínicas e fotografias feitas por pesquisadores da região, como Alfredo da Matta (Brasil), Luis Enrique Migone (Paraguai) e Edmundo Escomel (Peru) na confecção dos seus livros, tratados e manuais médicos, fazendo dos autores sul-americanos fonte de autoridade no assunto.

Não era, no entanto, apenas na defesa das particularizações da doença e do parasito ‘americanos’ que atuavam os médicos desta região, mas também em todas as outras dimensões da doença: transmissores, epidemiologia e terapêutica. Foram eles, os responsáveis pelos estudos pioneiros sobre a fauna flebotomínica sul-americana. Nesta ocasião, os pesquisadores que se dedicavam aos estudos destes minúsculos dípteros hematófagos constataram que as espécies desta região apresentavam hábitos de vidas distintos daqueles que eram observadas no velho mundo: enquanto as espécies de flebotomos do norte da África, sul da Europa e diversas regiões do continente asiático escolhiam as grandes cidades e vilas para viver, os espécimes sul-americanos eram encontrados em regiões selváticas, o que explicava as diferentes epidemiológicas verificadas entre o botão do Oriente e a Leishmaniose Tegumentar Americana.

Na verdade, a associação destes dípteros hematófagos com a transmissão das diversas formas de leishmaniose foi um complexo empreendimento de longa duração que levou médicos, zoólogos, naturalistas e entomólogos situados em diferentes continentes, sobretudo, em regiões não europeias, a proporem variadas teorias e hipóteses, por vezes diametralmente opostas, que também se relacionavam a outros fatores ainda indefinidos sobre as leishmanioses, como a conservação do agente causal na natureza, seus reservatórios silvestres e as possíveis (e

ainda desconhecidas) metamorfoses do parasito no organismo dos hospedeiros intermediário. No início do século XX, o conhecimento sobre os flebótomos no campo da entomologia médica era praticamente nulo e mesmo médicos que se dedicavam ao estudo das doenças tropicais não o conheciam. Os trabalhos protagonizados pelos irmãos Edmond e Etienne Sergent e seus auxiliares no Instituto Pasteur da Argélia, em Argel, e os de Henrique Aragão no Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, merecem menção especial por terem sido os primeiros experimentos a obter sucesso em reproduzir feridas contendo leishmânias a partir de flebótomos naturalmente infectados. Apesar desses estudos não terem sido decisivos, como muitas vezes são relatados em livros e manuais médicos, eles tiveram singular importância na elucidação do modo de transmissão das leishmanioses.

Como foi sinalizado pelo parasitologista paulista Samuel Pessoa, na década de 1940, a questão da transmissão das leishmanioses americanas ainda era uma questão de pesquisa candente no campo da medicina tropical, pois a associação dos flebótomos como propagadores exclusivos da doença americana não foi feita por ‘osmose’ dos resultados obtidos com a leishmaniose cutânea no velho mundo, mas como resultado de amplos inquéritos epidemiológicos e investigações sobre as diferentes espécies encontradas nesta região e seus distintos hábitos alimentares e de vida. Na década de 1960 ainda existiam discussões sobre as espécies de flebótomos implicadas na transmissão das leishmanioses em determinadas regiões do Brasil.

Na esfera da terapêutica, um sem número de medicamentos foi testado no enfrentamento da doença americana, sobretudo, aqueles derivados dos compostos arsênicas e antimoniais. A proposição de Gaspar Vianna de empregar o tártaro emético no combate às leishmanioses americanas representou um ‘divisor de águas’ na história da terapêutica destas enfermidades, sendo este metaloide (em sua versão pentavalente), utilizado até os dias atuais no preparo do *Glucantine*, o principal medicamento recomendado pela Organização Mundial da Saúde para o tratamento das leishmanioses, apesar das duras críticas devido à ação tóxica e forte recomendação de novas pesquisas medicamentosas. Outras propostas sul-americanas também merecem menção, como o *Eparseno*, preconizado por João de Aguiar Pupo na terapêutica das leishmanioses de mucosas e a *Fuadina*, remédio lançado durante o Congresso Internacional de Medicina e Higiene, realizado em 1928, no Egito, para combater a ancilostomose e que logo seria largamente utilizado contra as leishmanioses do continente americano, sobretudo no norte da Argentina, por Salvador Mazza e seus colaboradores da Missão de Estudos das Patologias Regionais da Argentina.

Os trabalhos executados no interior paulista, por Samuel Pessoa e seus colaboradores da Comissão de Estudos da Leishmaniose, entre 1939 e 1941, mereceram um capítulo à parte nesta tese, por terem simbolizado o maior empreendimento médico-científico realizado em todo continente americano contra essa doença e em razão dos duradouros resultados que produziram no processo de validação da ‘Leishmaniose Tegumentar Americana’ para designar a doença autóctone e particularizada da região sul-americana e na defesa da ‘*Leishmania braziliensis*’, agente patogênico, igualmente particularizado e autóctone da região sul-americana.

O ponto central deste trabalho foi demonstrar a efetiva participação de autores situados em diferentes países América do Sul na concepção e validação de importantes enunciados científicos sobre as ‘leishmanioses’ e ‘leishmânias’ encontradas nesta região, temáticas consideradas de extremas complexidades e que, por isso, exigiam daqueles que a elas se dedicassem, extrema inserção nos preceitos e práticas da medicina tropical. Esta conclusão vai frontalmente contra as ideias de Neill (2012, p. 32) que, apesar do excelente trabalho, demonstrou certa resiliência em incluir os atores não-europeus e as respectivas instituições nos processos de construção e globalização da medicina tropical. Para Neill, salvo algumas exceções, como os institutos de Hong Kong e os Pasteur de ultramar, os processos de construção e institucionalização da medicina tropical e de sociabilidade entre os próceres do campo, ocorreram quase exclusivamente em território europeu. Em nenhum momento dos seu livro, a autora abordou as contribuições sul-americanas para o desenvolvimento deste campo médico.

Espero que este trabalho tenha contribuído para uma visão menos eurocêntrica dos processos de construção e institucionalização da medicina tropical, que inclua os diversos personagens situados em regiões não-europeias.

Referências

Fontes:

A LEISHMANIOSE NA SANTA CASA e Saúde Pública. Um apelo ao sr. Ministro da justiça. Rio de Janeiro, *A Noite*, 29.5.1913, p. 1.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. Investigations on Mediterranean kala azar IX—Feeding experiment with *phlebotomus perniciosus* and other species on animals infected with *leishmania infantum*. *Proceedings of the Royal Society B, Biological Sciences*, v.116, n.801, p. 516-542, Feb. 1, 1935.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. Investigations on Mediterranean Kola Azar. V I.—Canine visceral leishmaniasis. *Proceedings of the Royal Society B, Biological Sciences*, v.110, n.768, p. 402-412, May 2, 1932.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. The distribution of sandflies and leishmaniasis in Palestine, Syria and Mesopotamia. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, v. 23, n. 2, p. 269-306, 1929.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. The exit of *Leishmania tropica* through the proboscis of *Phlebotomus papatacii*. *Nature*, London, 3043, 121, p. 282, 1928.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. The transmission of *Leishmania tropica* from artificially infected sandflies to man. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 21, n. 2, p. 89-110, pls 10-12, 1927.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. The behaviour of cultures of *Leishmania* sp. in *Phlebotomus papatasii*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 21, n. 2, p. 111-134, 1927.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. On the minutus group of the genus *Phlebotomus* in Palestine. *Bulletin of Entomological Research*, London, v. 16, n. 4, p. 399-405, 1926.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. Further observations on the transmission of cutaneous leishmaniasis to man from *Phlebotomus papatasii*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, v. 20, n. 2, p. 175-194, pls. 16-18, 1926.

ADLER, Saul e THEODOR, Oskar. The experimental transmission of cutaneous leishmaniasis to man from *Phlebotomus papatasi*. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, v. 19, n. 3, p. 365-371, 1925.

ALMENARA, Guillermo. Tratamiento médico de las leishmaniasis del dermis. *Actas y Trabajos del Quinto Congreso Médico Latino-Americano (Sexto Pan-Americano). Sección tercera (grupo 4º), medicina tropical – epidemiología*. Lima, Peru, Imprenta y Fabrica de fotograbados, t. V, p. 301-306, 1914.

ALVAREZ, Washington. Sobre un caso de leishmaniosis cutanea americana tratada con fuadina. Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Octava Reunion realizada en Santiago del Estero. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 988-990, 1932.

AMARAL, Antônio. contribuição para o estudo da inoculação experimental da *Leishmania braziliensis*. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, n. 17, p. 303-355, 1941.

AMARAL, Antônio. Inoculação experimental de M. reshus por *Leishmania braziliensis*. *Revista de Medicina e cirurgia de São Paulo*, n. 1 : 322 1941a.

ANTUNES, Paulo Cesar e COUTINHO, João. Notas sobre flebotomus sul-americanos. II descrição de *Flebotomus whitmani* n. SP. e da armadura bucal de algumas espécies. *Boletim de Biologia*, n. 4, p. 448-453, 1939.

ARAGÃO, Henrique de B. Transmissão de leishmaniose no Brazil pelo *Phlebotomus intermedius*. Rio de Janeiro, *O Brazil-Médico*, v. 36, n. 1, p. 129-130, 18.3.1922.

ARAGÃO, Henrique. de B. Transmissão da leishmaniose no Brasil pelo *phlebotomus intermedius*. *Memórias do IOC*. Ano 36, vol. 1, p. 143-151, 1922a.

ARAGÃO, Henrique. de B.. Leishmaniose tegumentar e sua transmissão pelos *phlebotomus*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 20, n. 2, p. 177-186, 1927.

ARAGÃO, Henrique. de B.. Sur un Flagellé du latex de *Maniol palmata*, *Phytomonas fronçai* n. sp. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, v. 97, p. 1077-1079, 1927a.

ARCE, Julian. Las leishmaniasis dérmicas del Peru. Quinto Congreso Médico Latino Americano (Sexto Pan-Americano). *Actas y Trabajos*. Tomo V, Impreta y Fabrica de fotograbados Sanmarti y Ca, Lima, Peru, p. 210-213, 1914.

ARMANDO SALES. *Dicionário Histórico Biográfico Brasileiro pós 1930*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. FGV, 2001. Centro de Pesquisa e Documentação de História Contemporânea do Brasil (CPDOC/FGV). Verbetes s.d. disponível em: https://cpdoc.fgv.br/producao/dossies/AEraVargas1/biografias/armando_sales. Acesso em 24 out. 2019.

BARBOSA, José Eugenio Rezende de. Dados estatísticos sobre casos de leishmaniose das mucosas observados no Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. *Revista de Otorrinolaringologia de São Paulo*, n.4, p. 697-714. 1936. Disponível em: <http://oldfiles.bjorl.org/conteudo/acervo/acervo.asp?id=1686>. Acesso em: 10/11/2019.

BARBOSA, W.; REIS e SILVA, M.; BORGES, P. C. Informe preliminar sobre a leishmaniose tegumentar americana em Goiás. *Revista Goiana de Medicina*, Goiás, vol. 11 n. 1 e 2, p. 1-9, 1965.

BARRETTO, Mauro. *Observações sobre a biologia em condições naturais dos flebótomos do Estado de São Paulo (Diptera, Psychodidae)*. Tese apresentada em concurso de Docência Livre da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 1943.

BARRETTO, Mauro. *Contribuição para o estudo da biologia dos flebótomos em condições experimentais. (Diptera, Psychodidae)*. Tese de doutoramento Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, Brasil. 1942.

BARRETTO, Mauro e COUTINHO, João. Processos de captura, transporte, dissecação e montagem de flebótomos. *Annais da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo*, n.16, p. 173 – 187. 1940.

BARRETTO, Mauro e COUTINHO, João. Contribuição ao estudo dos flebótomos de São Paulo. II Descrição do macho de *Phlebotomus limai* Fonseca, 1935 e de duas novas espécies: *Phlebotomus ayrozai* e *P. amareli* (Diptera, Psychodidae). *Annais da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo*, n. 16 p. 127-139, 1940a.

BARRETTO, Mauro e COUTINHO, João. Contribuição ao conhecimento dos flebótomos de São Paulo. IV Descrição de três novas espécies. Papeis avulsos. Departamento de Zoologia da Universidade de São Paulo, 1: 143 – 158, 1941.

BARRETTO, Mauro e COUTINHO, João. Contribuição ao conhecimento dos flebótomos de São Paulo. V. descrição do macho *P. monticolus* Costa Lima, 1932 e de duas novas espécies. Papeis avulsos. Departamento de Zoologia da Universidade de São Paulo, 1: 177 – 192. 1941a.

BARRETTO, Mauro e COUTINHO, João. Contribuição ao conhecimento dos flebotomos de São Paulo. VI Descrição de duas novas espécies (Diptera, Psychodidae).. Papeis avulsos. Departamento Zoologia da Universidade de São Paulo, p. 223-236, 1941b.

BARRETTO, Mauro e COUTINHO, João. Contribuição ao conhecimento dos flebotomos de São Paulo. VIII Descrição da fêmea de *P. aynozai* Barretto e Coutinho, 1940 e do macho de *P. basispinous* n. SP. (Diptera, Psychodidae) *Revista Brasileira de Biologia*, n. 3, p. 183-189, 1943.

BARROS, Ademar de. de. *Relatório apresentado ao exmo. Snr. Dr. Getúlio Vargas pelo Dr. Adhemar Pereria de Barros 1938-1939*, São Paulo, Empresa gráfica da Revista dos Tribunais, 1939.

BASILE, Carlo. Alcune osservazioni sulla presenza di Leishmanie nei cani. Roma, *Atti della Reale Accademia dei Lincei*. Rendiconti. Classe di Scienze Fisiche Matematiche e Naturali, ano 307, 5ª serie., v. 19, 1º semestres, p. 158-160, 1910. Disponível em: http://villafarnesina.it/publicazioni/rendicontiFMN/rol/pdf/S5V19T1A1910P158_160.pdf. Acesso em 9.8.2019.

BASILE, Carlo. La trasmissione sperimentale delle leishmaniosi del Mediterraneo ai topi per mezzo delle pulci. Roma, *Atti della Reale Accademia dei Lincei*. Rendiconti. Classe di Scienze Fisiche Matematiche e Naturali., an 310, serie 5. v. 22, 1º Semetre, n. 7, p. 468-470, 1913. Disponível em: http://villafarnesina.it/publicazioni/rendicontiFMN/rol/pdf/S5V22T1A1913P468_470.pdf. Acesso em 8.8.2019.

BASSETT-SMITH, Percy William. Kala-azar in the Royal Navy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 1, p. 121-125, 1907-1908.

BELFORT, Edgar e MEDINA, Rafael. Tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana en su forma mucosa. *Dermatologia venezuelana*, p. 1121-1147, 1971.

BLANCHARD, Rafael. Note critique sur les corpuscules de Leishman. *Revue de Medicine et d'Higiene tropicales*, n.1, v.1, p. 37-42, 1904.

BLANCHARD, Rafael. *Les moustiques: histoire naturelle et médicale*. Paris: F. R. de Rudeval, 1905.

BOUQUET, M. Du clou de Biskra. Tese de doutoramento de medicina. Faculdade de Medicina de Paris, 1887.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Indústria e Comercio. *Relatório ministerial Agricultura, Indústria e Comércio*. Rio de Janeiro. 1911-1912, 1912.

BREDA, Achille. Framboesia brasiliana o bouba. Quadro clinico desunto da quattordici osservazioni. In: *Atti del Reale Istituto veneto di scienze, lettere ed arti*. Parte seconda. - Serie 8., tomo 59., dispensa 10. (1899-1900). Venezia, Presso la Segreteria dell'Istituto, p. 871-918, 1900.

BREDA, Achilles. Beitrag zum klinischen und bacteriologischen Studium der brasilianischen Framboesie oder Boubas. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, p.1-26, Wien u. Leipzig: Wilhelm Braumüller, 1895.

BRUMPT. Émile. *Titres et travaux scientifiques*. Mason et Cia éditeurs, Paris, 1934.

BRUMPT, Émile. *Précis de Parasitologie*. Paris, Masson & Cie, 1910, 1a ed.; 1913, 2a ed.; 3ª, 1923.

BRUMPT, Émile. Aula inaugural do professor E. Brumpt. Natureza, ambiente e parasitimos (21 de junho de 1913). Fundo Émile Brumpt. Archives CeRis - Institut Pasteur. Fonds Scientifique. Emile Brumpt (1877-1951). BPT.D1-14, BPT.BZS.1-14: BPT.D2 “Mission au Brésil”.

BRUMPT, Émile. e PEDROSO, Alexandrino. Recherches épidémiologiques sur la leishmaniose forestière américaine de l'État de São Paulo (Brésil). Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*. Paris, v. 6, n.10, p. 752-762, 1913.

BRUMPT, Émile. e PEDROSO, Alexandrino. Pesquisas epidemiológicas sobre a leishmaniose americana das florestas no estado de São Paulo (Brasil). São Paulo, *Annais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, v. 1, p. 97-136, 1913a.

CADEIRA n. 22 – Patrono. Adolpho Carlos Lindenberg. Verbete s.d. na página da Academia de Medicina de São Paulo, disponível em: <https://www.academiamedicinasaopaulo.org.br/biografias/4/BIOGRAFIA-ADOLPHO-CARLOS-LINDENBERG.pdf>. Acesso em 9 nov. 2019

CAMBILLET, Alexandre. Un cas de Bouton d'Orient à Flatters (Alger). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 2, n. 7, p. 388 -390, 1909.

CANAL FEIJOÓ, E. e RUIZ, A. Acción comparada de diferentes preparados de antimônio en el tratamiento de la leishmaniosis cutáneo-mucosa. Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Séptima Reunion realizada en Tucuman. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 565-580, 1932.

CARDAMATIS, Jean P. & MELISSIDIS, A Apollodore. Du rôle probable de la mouche domestique dans la transmission des Leishmania. *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 4, n.7, p. 459-461, 1911.

CARINI, Antônio. Trinta anos de Brasil. *Archivos de Biologia*. Ano XXI, n. 200, vol. 21, p. 129-133, 1937.

CARINI, Antônio. L'émétique dans le traitement de la leishmaniose cutanée e muqueuse. Paris, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 7, n. 4, p. 277-281, 1914.

CARINI, Antônio. e PARANHOS, Ulysses. Identificação das úlceras de Bauru ao Botão do Oriente. *Revista Médica de São Paulo*, v. 12, n. 6, p. 111-116, 1909.

CARINI, Antônio. & PARANHOS, Ulysses. Identification de l'*Ulcera de Bauru* avec le bouton d'Orient. Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 2, n. 5, p. 255-257, 1909a.

CARTER, Henry. *Modern Indian leprosy: being the report of a tour in Kattiawar* (with addenda on Norwegian, Cretan and Syrian leprosy). Bombay: Times of India Steam Press, 1876.

CARVALHO, Arnaldo de. Telegrama a Firmino de Morais Pinto. Fundo Émilie Brumpt. Missão ao Brasil. Correspondências. BPT. D1. (Archives CeRIS. Institut Pasteur, Paris). 27 jan. 1913.

CASTELLI, C. I nuovi invasori di Roma. I flebotomi detti pappataci. Un'altra scoperta del Prof. Grassi. *Il Messagero*, 1905; *apud* Maroli, M. & Bettini, S. Past and present prevalence of *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae) in Italy. *Le Ulis, Parasite*, v. 4, n. 3, p. 273-276 [p. 273], 1997.

CERÂMICAS pré-colombianos com lesões semelhantes as observadas em casos de 'leishmaniose americana'. disponível em: http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/hist_rico.htm. Acesso em: 08/11/2019.

- CERQUEIRA, Augusto G de Castro. Contribuição ao estudo da patogenia da leishmaniose americana (nota prévia) Papel dos *Phlebotomus* com transmissores da leishmaniose tegumentar. Rio de Janeiro, *Saúde* (Liga Pró-Saneamento do Brasil), v. 2, p. 22-27, 1919.
- CHAGAS, Carlos. Notas sobre a epidemiologia do Vale do Amazonas. Reimpresso do “Brazil Medico” n. 42 de 8 de novembro de 1913. Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Manguinhos, 1913. Reproduzido em Cruz, O.; Chagas, C.; Peixoto, A. *Sobre o saneamento da Amazônia*. Manaus, Philippe Daou, 1972, 156-205.
- CHANTEMESSE, André, 1887 *apud* Laveran, Alphonse. *Leishmanioses. Kala-Azar, Bouton d’Orient, Leishmaniose Americaine*. Paris, Masson et Cie. Éditeurs, 1917, p. 308.
- CHRISTOPHERS, Samuel Rickard. A preliminary report on a parasite found in persons suffering from enlargement of spleen in India. Calcutta, *Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departements of the Government of India*, n. s., n. 8, p. 1-16, 1904.
- CLARK, Oscar. *Remédios, fatores de civilização*. Rio de Janeiro, Estabelecimento Graphico Canton e Reile, 1938.
- CORNEJO, Andre. Consideraciones sobre casos de leishmaniosis cutáneo-mucosa y el tratamiento de algunos por la “Fuadina”. Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Séptima Reunion realizada en Tucuman. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 555-564, 1932.
- COQUILLET, Daniel. Discovery of blood sucking Psychodidae in America. Philadelphia, Academy of Natural Sciences, *Entomological News*, n. 18, p.101-102, 1907.
- COSTA Lima, Angelo M. da . Sobre os phlebotomos americanos (Diptera: Psychodidae). Memórias do Instituto Oswaldo Cruz; vol. 26, n.1, p. 15-69, 1932.
- COUTINHO, João e BARRETTO Mauro. Contribuição para o conhecimento dos flebotomos de São Paulo. *Phlebotomus fischeri* Pinto, 1926 e *Phlebotomus pessoai* n. sp (Dipt. Psychodidae) *Revista Biologia e Higiene*, n.10, p. 89-104, 1940.
- COUTINHO, João e BARRETTO Mauro. Dados bionomicos sobre *Phlebotomus fischeri* Pinto, 1926 (Diptera, Psychodidae) *Revista Brasileira de Biologia*, n. 1, p. 423-429, 1941.
- COUTINHO, João e BARRETTO Mauro. Contribuição ao conhecimento dos flebotomos de São Paulo. VII Descrição de *Phlebotomus guimaraësi*, n SP e das fêmeas do *Phlebotomus*

pestanai Barretto e Coutinho, 1941 e de *Phlebotomus lanei* Barretto e Coutinho, 1941 Diptera, Psychodidae) *Revista Brasileira de Biologia*, n. 11, p. 74-88, 1941a.

CRUZ, Oswaldo. G. Relatório sobre as condições médico-sanitárias do valle do Amazonas apresentado a S. Ex^a o snr. dr. Pedro de Toledo, ministro da Agricultura, Indústria e Comércio. Rio de Janeiro: Typ. do Jornal do Commercio, 1913. Reproduzido em CRUZ, Oswaldo. *Opera omnia*. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz. p.661-718, 1972; e em CRUZ, Oswaldo.; CHAGAS, Carlos.; PEIXOTO, Afanio. *Sobre o saneamento da Amazônia*. Manaus: Philippe Daou, p. 45-155, 1972.

CRUZ, Oswaldo. Algumas moléstias produzidas por protozoários. Conferência feita na Biblioteca Nacional. Rio de Janeiro, *Brazil-Medico*, v. 29, n. 44, p. 345-348, 1915.

CRUZ, Oswaldo. G. Carta a Arthur Neiva, em 14.7.1914. FGV/CPDOC, Arquivo Arthur Neiva, ANc 03.05.25.

CUNNINGHAM, David. On the presence of peculiar parasitic organisms in the tissue of a specimen of Delhi boil. *Scientific Memoirs by Medical Officers of the Army of India* 1884, part 1: p. 21-31, Calcutta, Printed by the Superintendent of Government Printing, India, 1885.

DA COSTA, José Sebastião. Terapêutica da leishmaniose tegumentar. Tese de doutoramento em medicina. Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, 1926.

DARLING, Samuel. Autochthonous Oriental sore in Panama. London, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 4, n. 2, p. 60-63, 1910.

DE ALUNO a professor da faculdade de medicina. Quem é Samuel Pessoa, novo catedrático de parasitologia. *A Gazeta*, p. 3, 31.mar. de 1931.

DEPARTAMENTO DE SAÚDE de São Paulo- comissão de estudos da leishmaniose *Correio paulistano*, p. 6, 28 de julho de 1940.

DEPÉRET, Charles e BOINET, Edmond. Note sur le microbe du Bouton de Gafsa (Tunisie). In: Bulletin de la Société d'anthropologie de Lyon, t. 3/2, p. 275-282, 1884.

DOBSON, Edwin. F. H. Further notes on the prevalence of anchylostomiasis, or the *Dochmius duodenalis*. Calcutta, *Indian Medical Gazette*, 1893, v. 28, p. 262-267.

DOBSON, Edwin. F. H. Notes regarding the prevalence of the *Dochmius duodenalis*. Calcutta, *Indian Medical Gazette*, 1892, v. 27, p.354-357.

- DONOVAN, Charles. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. *British Medical Journal*, v. 2219, n. 2, 1903.
- Di CRISTINA, Giovanni di & CARONIA, Giuseppe. Sulla terapia dela leishmaniose interna. Paris, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 8, n. 2, p. 63-66, 1915.
- D'UTRA e SILVA, Oscar. Sobre a Leishmaniose tegumentar e seu tratamento. Rio de Janeiro, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.7, n. 2, p. 213-248, 1915.
- D'UTRA e SILVA, Oscar. Tratamento da leishmaniose tegumentar. Tese de doutoramento em medicina. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1913.
- ELMASSIAN Y SU OBRA. Asunción, *Annales del Instituto Nacional de Parasitologia*, v. I, n. 1, p.11, 1928.
- ELMASSIAN, Miguel. e MIGONE, Luis Ernique. Sur le mal de caderas ou flagellose paresiante des equides sudamericaines. Paris, *Annales de l'Institut Pasteur*, v. 17, n.4 p. 241-67, Avril 1903.
- EM TORNO do concurso de parasitologia. *A Gazeta*, p. 3, 28 de marco de 1931.
- OS PROFESSORES da Faculdade de Medicina oferecem seus serviços ao governo. *A Gazeta*, s.p, 13 de julho de 1932.
- EDITORIAL 'The "kala azar" or black death of the Garo Hills', *Indian Medical Gazette*, n. 20, p. 83-84, 1885.
- EHRlich, Paul. Adress in pathology on chemotherapy. International Medical Congress, p.353-359, agost.16, 1913.
- ESCOMEL, Edmundo. *Titulos, Comisiones y Trabajos hechos por el Dr. Edmundo Escomel*. Arequipa, Peru, 1924.
- ESCOMEL, Edmundo. *Leishmaniasis y Blastomycosis en America*. Arequipa – Perú. Lima, Imp. Americana, 1922.
- ESCOMEL, Edmundo. Leishmaniosis. *Primera Conferencia Sud-Americana de la Sociedad de Higiene, Microbiologia e Patologia*, 17-24 de septiembre de 1916. Buenos Aires, Imprenta Flaiban y Camillon, p. 243-295, 1917.

ESCOMEL, Edmundo. La Leishmania flagelada em el Peru. Separata de *Actas y Trabajos del Quinto Congreso Médico Latino-Americano (Sexto Pan-Americano)*. Arequipa, Peru, Tipografia Quiroz, p. 1-4, 1914.

ESCOMEL, Edmundo. La espundia. Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 4, n.7, p. 489-492, 1911.

FACULDADE DE MEDICINA. Recepção do professor Brumpt [recorte de jornal]. Fundo Émilie Brumpt. Missão ao Brasil. Ensino. Imprensa. BPT. D2. (Archives CeRIS. Institut Pasteur, Paris).

FIRTH, Robert. H. Notes on the appearance of certain sporozooid bodies in the protoplasm of an "oriental sore". *British Medical Journal*, v. 1567, n. 1, p. 60-62, Jan. 10, 1891.

FLU, Paul. C. Die Aetiologie in Surinan vorkommender sogenannten *Bosch yaws* einder der Aleppobeule analogen Erkrankung. Jena, *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitologie, Infektionskrankheiten und Hygiene*, v. 60, n. 7, p. 624- 637, 1911.

FOX, Willian. e FARQUAR, Thomas. *On certain endemic skin and other diseases of India and hot climates generally, including notes on pellagra, clou de Biskra, caneotica and Aleppo evil*. Londres, Churchill, 1876.

FOX, Willian. e FARQUAR, Thomas. *Scheme for obtaining a better knowledge of the endemic skin diseases of India*. Londres, Printed by George Edward Eyre and William Spottiswoode, 1872.

FRANÇA, Carlos. Sur deux Phytoflagellés (*L. elmassiani* Migone et *L. bordasi* n. sp.). *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, v. 1, p. 245-254, 1921.

FRANÇA, Carlos. Observations sur le genre *Phlebotomus*. II. Phlebotomes du nouveau monde. (Phlebotomes du Bresil et du Paraguay). Paris, *Bulletin de la Societe Portugaise des Sciences Naturelles*, v. 8, p. 215-236, 1920.

FRANÇA, Carlos. Observations sur le genre *Phlebotomus*. *Broteria: Serie Zoologica*, vol.17, p. 102-160, 1919.

FRANÇA, Carlos. Notes sur les especes portugaises du genre *Phlebotomus*. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, v. 11, p.730-733, 1918.

FRANÇA, Carlos. *Phlebotomus papatasii* (Scopoli) et fièvre à Pappataci au Portugal. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 6, p. 123-124, 1913.

- FRANÇA, Carlos. Quelques notes sur *Leptomonas davidi* Lafont. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 4, p. 669-671, 1911.
- FRANÇA, Carlos e PARROT, Luis. Essai de classification des phlebotomes. Archives de l'Institut Pasteur Afrique du Nord, n.1, p.279-284, 1921.
- FRANÇA Carlos e PARROT, Luis. Introducion a l'étude systematique des dipteres du genre Phlebotomus. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n.13, p. 695-708, 1920.
- GALY-BRIULAT, Raphael. Le bouton d'Alep. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina de Paris, 1882.
- GALVÃO Augusto e COUTINHO, João. Observações sobre os Phlebotomus sallesi e cortellezzii. *Revista de Biologia e Higiene*, n. 11, p.71-73, 1941.
- GALVÃO Augusto e COUTINHO, João. Contribuição ao estudo dos flebotomos de São Paulo. Flebotomus sallesi n s (Diptera Psychodidae) Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, n.15, p. 125-139, 1939.
- GILES, George. *A report on an investigation into the causes of the diseases known in Assam as kala-azar and beri-beri*. Shillong, Assam Secretariat Press, 1890.
- GOMES, L. A Intra-dermo-reacção de Montenegro na leishmaniose e outras pesquisas affins. *O Brasil-Medico*, v. 53, n. 49, p.1079-1087, 1939.
- GOVI, Luis. Leishmaniosis tegumentaria americana y "Fuadina". Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Séptima Reunion realizada en Tucuman. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 528-534, 1932.
- GRAMICCIA, M.; MAAZOUN, R.; LANOTTE, G.; RIOUX, J.-A.; LE BLANCQ, S.; EVANS, D. A.; PETERS, W.; BETTINI, S.; GRADONI, L. & POZIO, E. Typage enzymatique de onze souches de *Leishmania* isolées en Italie continentale a partir de formes viscerales murines, canines et vulpines. Mise en evidence d'un variant enzymatique chez le Renard (*Vulpes vulpes*) et le chien. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparee*, v. 57, n. 6, p. 527-531, 6.11.1982. Disponível em: <https://www.parasite-journal.org/articles/parasite/pdf/1982/06/parasite1982576p527.pdf>. Acesso em 9.8.2019.

GRANATO, Lídio. Centenário do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo. Página da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF), 20.3.2012. Disponível em: https://www.aborlccf.org.br/secao_detalhes.asp?s=51&id=3045. Acesso em 1 nov. 2019.

GRASSI, Giovanni. B. Intorno ad un novo flebotomo. *Atti della Accademia Nazionale dei Lincei*. Rome, Rendiconti della Reale Accademia dei Lincei, v. 17, p. 681-682, 1908.

GRASSI, Giovanni B. Ricerche sui flebotomi. *Memorie Società italiana Scienze naturali*, n. 14, p. 353-394, 1907.

HAMEL, Henri. Étude comparée des boutons d'alep et de Biskra. Paris, Victor Rozier Editeur, 1860.

HARANT, Hervé. Cinquante ans de Parasitologie de langue française. *Annales de Parasitologie*, t. 43, n. 1, p. 105-115, 1968.

HORTA, Paulo. Comentário ao artigo TERRA, Fernando. Leishmaniose rhino-buco-pharyngiana. Boletim da Sociedade Brasileira de Dermatologia, n.1,2,3, 1912, p. 37.

JEANSELME, Edouard. Leishmaniose cutanée à foyer multiples et à marche extensive très améliorée par salvarsan et le néosalvarsan. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, vol. 7, n. 1, p. 36-41, 1914.

KLOTZ, Oskar e LINDENBERG, Henrique. The pathology of leishmaniosis of the nose. *The American Journal of Tropical Medicine*, v. s1-3, n. 2, p. 117-141, March 1923.

LA CAVA, Francisco. De la leishmaniose des muqueuses et de la première découverte de la *Leishmania tropica* flagellée dans le corps humain. Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 5, n.10, p. 808-812, 1912.

LAFONT, Alexandre. Observations sur *Leptomonas danidi*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 4, p. 464-467, 1911.

LAFONT, Alexandre. Sur la transmission du *Leptomonas davidi* des euphorbes par un hemiptère, *Nysius euphorbiae*. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*, v. 70, p. 58-59, 1911a.

LAFONT, Alexandre. Sur la presence d'un *Leptomonas*, parasite de la classe des Flagellés dans le latex de trois Euphorbiacées. *Annales de l'Institut Pasteur*, v. 24, p. 205-219, 1910.

- LAFONT, Alexandre. Sur la présence d'un *Leptomonas*, parasite de la classe des Flagellés dans le latex de l'*Euphorbia pilulifera*. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, v. 66, p. 1011-1013, 1909.
- LAVÉLAN, Alphonse. *Leishmanioses. Kala-Azar, Bouton d'Orient, Leishmaniose Américaine*. Paris, Masson et Cie. Éditeurs, 1917.
- LAVÉLAN, Alphonse. Leishmaniose américaine de la peau et des muqueuses. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v.8, n.6, p.284-301, 1915.
- LAVÉLAN, Alphonse. Leishmaniose américaine de la peau et des muqueuses (Suite). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v.8, n.6, p.382-397, 1915a.
- LAVÉLAN, Alphonse. Correspondance. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, t. 6, n. 4, p. 7, séance de 9.4.1913.
- LAVÉLAN, Alphonse. Discours d'ouverture. *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*. n. 1, vol. 1, p. 1-8, 1908.
- LAVÉLAN, Alphonse. Contribution à l'étude du bouton de Biskra. *Annales de Dermatologie et Syphilographie*, deuxième serie, n. 1, p. 173-197, 1880.
- LAVÉLAN, Alphonse e NATTAN-LARRIER. Luis. Contribution à l'étude de la espundia. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v.5, n.6, p.176- 179, 1912.
- LAVÉLAN, Alphonse e NATTAN-LARRIER. Luis. Contribution à l'étude de la espundia (Deuxième note). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v.5, n.3, p.486-489, 1912a.
- LEISHMAN, Willian. Discussion on the Leishman-Donavan body. In: Seventy-Second Annual Meeting of the British Medical Association. *British Medical Journal*, v. 2, n. 2281, p.642-658, 1904.
- LEISHMAN, Willian. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. *Britsh Medical Journal*, v. 2213, n. 1, p. 1252-1254, 1903.
- LÉGER, A. Présence de *Leptomonas davidi* Lafont dant l'*Euphorbia pilulifera* du Haut-Sénégal et Niger. *Bulletin de la Société de Pathologie Éxotique*, v. 4, p. 626-627, 1911.
- LEWIS, Thimoty R. e CUNNINGHAM, David. The 'Oriental sore' as observed in India. A report. Office of the superintendent of the government printing, Calcutta, 1877.
- LEISHMANIA TROPICA – Importante verificação da Comissão <Oswaldo Cruz>. Folha do Amazonas, 24.out.1912.

- LINDENBERG, Adolpho. Tratamento da úlcera de Bauru. *Annais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, vol. 1, n. 4, p. 151-153, 1913.
- LINDENBERG, Adolpho. A úlcera de Bauru e seu micróbio. Comunicação preventiva. *Revista Médica de São Paulo*, v. 12, n. 6, p.116-120, 1909.
- LINDENBERG, A Adolpho. L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v.2, n.5, p. 252-254, 1909.
- LOGHMAN-ED-DOWLEH, Mohammed. "Salek" Étude du bouton d'Orient en Perse. Tese de doutoramento em medicina. Faculdade de Medicina de Paris, 1908.
- LOW, George. The History of the use of intravenous injections of tartar emetic (Antimonium tartaratum) in tropical medicine. London, *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Higiene*, v. 10, n. 2, p. 37-42, 1916.
- LUHE, Max. Die im Blute schmarotzenden Protozoen und ihre nächsten Verwandten. In: Carl Mense (ed.) *Handbuch der Tropenkrankheiten*, v. 3. Leipzig, Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1906, p. 69-268.
- LUTZ, Adolpho & NEIVA, Arthur. Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 4, fasc. 1, p. 84-95, 1912. Republicado em BENCHIMOL, Jaime L. & SÁ, Magali Romero (org.), Adolpho Lutz, *Obra Completa*, volume II, livro 4: Entomologia. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 2006, p. 379-390.
- MADEIRA, José M. O antimônio no tratamento específico da leishmaniose tegumentar. Tese de doutoramento. Faculdade de Medicina de São Paulo, 1927.
- MANSON, Patrick. *Tropical Diseases – A manual of diseases of Warm Climates*. Londres, Cassell and Company, Limited, 1918, reimpressão da 6a ed. de 1917.
- MANSON, Patrick. *Tropical Diseases – A manual of the diseases of Warm Climates*. Londres, Cassell and Company, Limited, 5a ed. 1914.
- MANSON, Patrick. *Tropical Diseases – A manual of the diseases of Warm Climates*. Londres, Cassell and Company, Limited, 4a ed., 1909.
- MANSON, Patrick. A case of kala-azar: Recovery. *Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 1, p. 126-144, 1907-1908.

- MANSON, Patrick. Demonstration of oriental sore and its parasite. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 10, n. 23, p. 380-385, 1907.
- MANSON, Patrick. *Tropical Diseases – A manual of the diseases of Warm Climates*. Londres, Cassell and Company, Limited, 1^a ed, 1898.
- MANSON, Patrick. Surgeon Major Ronald Ross's recent investigations on the mosquito malaria theory. *British Medical Association*, n.18, 1898a.
- MATTA, Alfredo da. Dr. Alfredo Augusto Da Matta Bio-biographia. *Amazonas Médico*, ano 4, v. 4, p. 67-83, 1922.
- MATTA, Alfredo da. Eméticothérapie dans la leishmaniose. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 10, n. 1, p. 34-37, 1917.
- MATTA, Alfredo da. Sur les leishmanioses tégumentaires. Classification générale des leishmanioses. Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 9, n.7, p. 494-503, 1916.
- MATTA, Alfredo da. Tableau synoptique de la classification des leishmanioses. Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 9, n.10, p. 761-762, 1916a.
- MATTA, Alfredo da. Subsídio para o estudo da physionomia clínica, classificação e synonymias das leishmanioses na América do Sul. Rio de Janeiro, *Brazil-Medico*, v.29, n. 34, p. 265-268, 1915.
- MATTA, Alfredo da. Boubas e Leishmaniose são doenças distintas. Synonymias das Leishmanioses na América do Sul, principalmente no Brazil. Rio de Janeiro, *Brazil-Medico*, v. 29, n. 23, p. 177-178, 1915^a.
- MATTA, Alfredo da. Contribucion al estudio de la fisionomia clínica, clasificación y sinonímia de las leishmaniosis em la América del Sud. Buenos Aires, *La Semana Medica. Buenos Aires*, v. 22, pt 2, n. 24, p. 768-771, 1915b.
- MATTA, Alfredo da. Emeticoterapia em la leishmaniosis tegumentária. *Gaceta Medica de Caracas*, v. 24, n. 18, p. 169-170, 1915c.
- MATTA, Alfredo da. Leishmaniose trópica. (Nota clínica do primeiro caso observado em Manaus). *Revista Médica de São Paulo*, v. 13, n. 20, p. 440-441, 1910.

MAYER, Jorge Miguel. Ademar Pereira de Barros. *Dicionário Histórico Biográfico Brasileiro pós 1930*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. FGV, 2001. Centro de Pesquisa e Documentação de História Contemporânea do Brasil (CPDOC/FGV). Verbetes s.d. disponível em: <http://www.fgv.br/cpdoc/acervo/dicionarios/verbete-biografico/ademar-pereira-de-barros>.

Acesso em 30 set. 2019.

MAZZA, Salvador e ARIAS ARANDA, Carlos. Ensayo de tratamiento de la leishmaniosis americana por la “Fuadina”. Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Sexta Reunion realizada en Salta. Buenos Aires, Imprenta de la Universidade, p. 449-459, 1931.

MEDRANO, Carlos Monge. La leishmaniosis del dermis en el Peru. *La Cronica Médica*, ano XXXI, n. 601, p. 231-235; 251-254. 288-294 ;385-387, 1914.

MESNIL, Félix e NICOLLE, Maurice. Traitement des trypanosomiasés par les couleurs de benzidine. Seconde partie. Etude expérimentale. Paris, *Annales de l’Institut Pasteur*, xx, p. 513-538, 1906.

MESNIL, Felix., NICOLLE, Maurice e REMLINGER, Paul. Sur le protozoaire du bouton d’Alep. Paris, *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, t. 57, n. 27, p. 167-169, 1904.

MYCETOZOA. Verbetes da Biblioteca Virtual em Saúde, Descritores em Ciências da Saúde, s.d. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi->

MIGONE, Luis Enrique. Un nouveau Flagellé des plantes: *Leptomonas elmassiani*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 9, p. 356-359, 1916.

MIGONE, Luis Enrique. Buba, or leishmaniasis americana in Paraguay. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 8, n. 7, p. 219-225, (1914-1915), 1915.

MIGONE, Luis Enrique. Further investigations on the etiology of leishmaniasis Americana. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 8, n. 7, p. 226-230, (1914-1915), 1915a.

MIGONE, Luis Enrique. La bouba du Paraguay, leishmaniose américaine. Paris, *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 6, n.3, p. 210-218, 1913.

MIGONE, Luis Enrique. Um caso de kala-azar a Assuncíón (Paraguay). Paris, *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique*, v. 6, n.2, p. 118-120, 1913a.

MIRANDA, Bueno de. Comunicação a sessão de 3 de outubro de 1910 da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. *Archivos da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo*, n.1, p. 300, 1910.

MISSÃO de estudos do professor Dr. Charles Nicolle. *La nacion*, 04.11.1925.

MOREIRA, Juliano. Le bouton endémique des pays chauds observé à Bahia. Paris, *Journal des maladies cutanées et syphilitiques*, v. 7, n. 10, p. 594- 598, 1895.

MONTENEGRO, João. A cutis reação na leishmaniose. *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, v. 1, p. 323-330, 1926.

MONTENEGRO, João. Cutaneous reactions in Leishmaniasis. New York, *Archives of Dermatology and Syphilology*, v. 13, n. 2, p. 187-194, Feb. 1926a.

NA FACULDADE de Medicina de S. Paulo. Homenagem à memória do Prof. Henrique Lindenberg, *Correio Paulistano*, 4.agost.1928, p. 6-7.

NATTAN-LARRIER, Luis e BRUSSIÈRE, Jean. Repartition des *Leishmania* dans Le bouton d'Orient. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n.2, p. 26-29, 1909.

NATTAN-LARRIER, Luis, TOUIN, M. e HECKENROTH, Ferdinand. Sur un cas de pian-bois de la Guyane (ulcère à *Leishmania* de la Guyane). *Bulletion de la Société de Pathologie Exotique*, v. 2, n. 10, p. 587-591, 1909.

NEEL, Robert. Edmond Sergent (1876-1969). Paris, *Annales de l'Institut Pasteur*, v. 118, n. 5, p. 593-596, 1970.

NEIVA, Arthur. A Noroeste (notas de um diário). In: Neiva, Arthur. *Daqui e de longe: crônicas nacionais e de viagem*. São Paulo, Cia. Melhoramentos, p.126-138. 1927.

NEIVA, Arthur. Algunas consideraciones sobre el estado actual acerca del papel de los insectos en la transmisión de la lepra. Buenos Aires, *Boletín del Instituto Bacteriológico*, v. 2, n. 5, p.53-56, 1916.

NEIVA, Arthur. Contribución al estudio de los anofelinos argentinos. Buenos Aires, *La Semana Médica*, v. XXIII, p. 674-677, 1915.

NEIVA, Arthur e BARBARA, Berlamino. Leishmaniosis tegumentaria americana. Numerosos casos autóctonos em la República Argentina. *Primera Conferencia Sud-Americana de la*

Sociedad de Higiene, Microbiología e Patología, 17-24 de septiembre de 1916. Buenos Aires, p. 311-372, 1917.

NEIVA, Arthur e BARBARA, Berlamino. Leishmaniosis Tegumentaria Americana. Su estudio em la República Argentina. Buenos Aires, *Prensa Medica Argentina*, v. 3, p. 245-250, 1917a.

NEIVA, Arthur e BARBARA, Berlamino. Mosquitos argentinos. In Rudolf Kraus, Asociación Sudamericana de Higiene, Microbiología y Patología. Actas de la Primera Conferencia de la Sociedad Sud Americana de Higiene, Microbiología y Patología. Sección Microbiología del 1er. Congreso Nacional de Medicina, 17-27 septiembre 1916. Buenos Aires, Ed. Comilloni, p. 395-400, 1917b.

NEIVA, Arthur e BARBARA, Berlamino. Contribución al estudio de los Artrópodos Hematófagos de la República Argentina. *Boletín del Instituto Bacteriológico*, v. 2, n. 2, p. 17-35, 1916.

NEIVA, Arthur e BARBARA, Berlamino. Estudios de algunos anofelinos argentinos y su relación con la malaria. Buenos Aires, *La Prensa Médica Argentina*, v. II, p. 357, 1915.

NEIVA, Arthur. e PENNA, Berlisário. Viagem científica pelo Norte da Bahia, sudoeste de Pernambuco, sul do Piauí e de norte a sul de Goiaz. Rio de Janeiro, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, t. VIII, n. 3, p. 74-224, 1916. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/mioc/v8n3/tomo08\(f3\)_74-224.pdf](http://www.scielo.br/pdf/mioc/v8n3/tomo08(f3)_74-224.pdf). Acesso em: 5.9.2019.

NETTER. De l'etiologie et la nature de l'affection connue sous le nom de bouton de Biskra. Strasbourg, 1856.

NEVEU-LEMAIRE, Maurice. Sur un nouveau nematocere Africain appartenant au genre *Phlebotomus*. *Bulletin de la Societe Zoologique de France*, v. 20, n.7, p. 64-67, 1906.

NEWSTEAD, Robert. On the genus *Phlebotomus*. Part IV. London, *Bulletin of Entomological Research*, v. 11, p. 305-311, 1920.

NEWSTEAD, Robert. On the genus *Phlebotomus*. Part III. London, *Bulletin of Entomological Research*, v. 7, p. 191-192, 1916.

NEWSTEAD, Robert. On the genus *Phlebotomus*. Part III. London, *Bulletin of Entomological Research*, v. 7, p. 191-192, 1916.

NEWSTEAD, Robert. Notes on *Phlebotomus*, with descriptions of new species. Part II. London, *Bulletin of Entomological Research*, v. 5, p. 179-192, 1914.

- NEWSTEAD, Robert. Notes on *Phlebotomus* with descriptions of new species. Part I. London, *Bulletin of Entomological Research*, v. 3, p. 361-367, 1912.
- NEWSTEAD, Robert. The papataci flies (*Phlebotomus*) of the Maltese Islands. London, *Bulletin of Entomological Research*, v. 2, n. 1, p. 47-78, 1911-1912a.
- NEWSTEAD, Robert. The papataci flies (*Phlebotomus*) of the Maltese Islands. Liverpool, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, n. 5, n.2 p. 139-186, 1911.
- NICOLLE, Charles. Algunas consideraciones sobre la leishmaniosis tegumentaria americana. Buenos Aires, *La Prensa Médica Argentina*, v. 12, n. 22, p. 807-808, 1925-1926.
- NICOLLE, Charles. Culture des corps de Leishman isolés de la rate dans trois cas d'anémie splénique infantile. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 1, n. 2, p. 121-126, 1908.
- NICOLLE, Charles e MANCEAUX, L. Application de l'arsenobenzol au traitement du bouton d'Orient. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n. 4, p. 185-186, 1911.
- NICOLLE, Charles, CORTESI, A E LÈVY, E. Application de l'arsenobenzol au traitement du Kala-Azar de l'enfant. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n. 4, p. 187-192, 1911.
- NICOLLE, Maurice e NOURY-BEY, Osmar, 1897, p. 777 *apud* LAVERAN, Alphonse. Laveran, Alphonse. *Leishmanioses. Kala-Azar, Bouton d'Orient, Leishmaniose Americaine*. Paris, Masson et Cie. Éditeurs, 1917, p. 308.
- NICOLLE, Charles e CONOR, A. Application du 606 au traitement du Kala-azar. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n. 3, p. 717-718, 1910.
- NOGUCHI, Hideyo. Action of certain biological, chemical and physical agents upon cultures of *Leishmania*: some observations on plants and insects herpetomonas. Em United Fruit Company, Medical Department. *Proceedings of the International conference on health problems in tropical America* held at Kingston, Jamaica, B.W.I., July 22 to August 1, 1924, by invitation of the Medical Department, United Fruit company. Boston, Massachusetts, United Fruit Company, p.455-479, 1924.
- NOVY, Frederick G. Sur *Leishmania infantum*. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 2, n. 7, p. 285-387, 1909.
- O MINISTRO DA JUSTIÇA NA SANTA CASA. Quadros horríveis. Rio de Janeiro, *A Noite*, 26.12.1912, p. 1.

O SANEAMENTO do Vale do Amazonas – O Dr. Carlos Chagas atualmente no Amazonas, descobre uma nova doença e o meio de cura-la. *Gazeta de Notícias*, 23. nov.1912.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Trabalhando para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas: primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas, 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44440>. Acesso em: 10 nov. 2019.

PARANHOS, Ulysses. Comunicação a sessão de 3 de outubro de 1910 da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. *Archivos da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo*, n.1, p.299-300, 1910.

PARROT, Luis. Recherches sur l'etiologie du Bouton d'Orient (Clou de Biskra). Études sur la biologie des *Phlebotomus* en milieu endemique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 15, n. 1, p. 80-92, 1922.

PARROT, Luis. Sur un nouveau *Phlebotome* algérien *Phlebotomus Sergenti*, sp. nov. (note preliminaire). *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*, v. 10, n. 7, p. 564-567, 1917.

PARROT, Luis. Trois observations de Bouton d'Orient avec des réflexions sur les circonstances de la contamination. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 12, n. 9, p. 607-611, 12.11.1919.

PARROT, Luis. e DONATIEN, Andre. Le parasite du bouton d'Orient chez le phlébotome infection naturelle et infection experimentale de *Phlebotomus papatasi* (Scop). *Archives de l'Institut Pasteur d'Argelie*, v. 5, n.1, p. 3-21, 1927.

PATERSON, Guilherme. Sobre otra nueva especie del género *Phlebotomus* encontrado en la provincia de Jujuy. Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Segunda Reunion realizada en Salta. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 67-69, 1926.

PATERSON, Guilherme & SHANON, Raymond. Sobre una nueva especie del genero *Phlebotomus* encontrada en las provincias del norte de la República. Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Segunda Reunion realizada en Salta. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 60-66, 1926.

PATTON, Walter. Preliminary report on an investigation into the etiology of Oriental sore in Cambay. Calcutta, *Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departements of the Government of India*, n. 50, Superintendent Government Printing, 1912.

PAULA SANTOS, Horácio de. Tratamento da leishmaniose de mucosas pelo “eparseno” (amino-arseno-phenol – 132) de Pomaret. – método do prof. Aguiar Pupo. Tese de doutoramento em medicina. Faculdade de Medicina de São Paulo, 1926 .

PEDROSO, Alexandrino e DIAS DA SILVA, Pedro. Comunicação a sessão de 3 de outubro de 1910 da sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo. *Archivos da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo*, n.1, p.299, 1910.

PERREIRA, Oscar Belmiro. Diagnóstico laboratorial da Leishmaniose Tegumentar. Tese de concurso apresentada à Faculdade de Medicina de Porto Alegre para docência de microbiologia. Oficina Grafica da Livraria Globo S. A., Porto Alegre, 1957.

PESTANA, Bruno, PESSOA, Samuel e CORREA, Alvares. Notas sobre a leishmaniose no município de Marília. São Paula (Alta Paulista). *Folha Médica*, n. 20, p. 97-98, 1939.

PESSOA, Samuel B. Classificação das Leishmanioses e das Espécies do gênero *Leishmania*. *Arquivos de Higiene e Saúde Pública*, São Paulo, v.26, n. 87, p. 41-50, março de 1961.

PESSOA, Samuel. Dados sobre a epidemiologia da leishmaniose tegumentar em São Paulo. *O hospital*, n. 19, p. 389-409, 1941.

PESSOA, Samuel. Médicos Rurais. Discurso de paraninfo dos doutorandos de 1940. *Revista de Medicina*, n. 25, vol.85, p. 9-20, 1940.

PESSOA, Samuel *Memorial apresentado à congregação da Faculdade de Medicina de São Paulo*. Fundo Samuel Barnsley Pessoa (MHFM-SBPS). Acervo do Museu Histórico da FMUSP, São Paulo, Brasil, 1930.

PESSOA, Samuel B. Estudos dos componentes do óleo essencial de Chenopódio. Sua aplicação na prophylaxia da Ancylostomose. These de São Paulo. I vol., 73 pp., 1922. 2a. edição: Boletim do Instituto de Hygiene de S. Paulo, n. 13, 1923.

PESSOA, Samuel B. e BARRETTO, Mauro P. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação / Imprensa Nacional, 1944.

PESSOA, Samuel B. e BARRETTO, Mauro P. Índices de disseminação da leishmaniose tegumentar em algumas zonas novas do Estado de São Paulo. *Revista de Biologia e Higiene*, n. 11, p. 1-9, 1941a.

PESSOA, Samuel e COUTINHO João. Infecção natural e experimental dos flebótomos pela *Leishmania braziliensis* no Estado de São Paulo., *O Hospital*, n.20, p. 25-35, 1941.

PESSOA, Samuel B e PESTANA Bruno. Sobre a disseminação da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo. *Folha Médica*, n. 21, p. 20-23, 1940.

PESSOA, Samuel e PESTANA Bruno. Ensaio sobre a vacinação preventiva na leishmaniose tegumentar americana com germes mortos. *Revista de Biologia e Higiene*, n. 10, p. 112-118, 1940a.

PINTO, Firmiano. Carta a Arnaldo de Carvalho. Fundo Émilie Brumpt. Missão ao Brasil. Correspondências. BPT. D1. (Archives CeRIS. Institut Pasteur, Paris). 05 fev. 1913

PLIMMER, Henry George & Thomson, John D. A preliminary summary of the results of the experimental treatment of trypanosomiasis in rats. London, Proceedings of the Royal Society of London, s. B., lxxix, p. 505-516, 1907.

POZIO, E.; GRADONI, L. & GRAMICCIA, M. La leishmaniose canine en Italie de 1910 a 1983. Paris, *Annales de Parasitologie Humaine et Comparee*, v.60, n. 5, pp. 543-553, 1985.

PRATA, Aluízio. Homenagem a Samuel Pessoa no XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e II Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia, Brasília, Distrito Federal. Fundo Samuel Barnsley Pessoa (MHFM-SBPS). Acervo do Museu Histórico da FMUSP, São Paulo, Brasil, 1977.

PRESSAT, André *Le Paludisme et les moustiques (Prophilaxie)*. Paris, Masson, 1905.

PUECH, Luis Rezende. O Disodoluargol na therapeutica das manifestações da heredossyphilis e da Leishmania. *Annais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, n. 7, p. 268-276, 1919.

PUPPO, João de Aguiar. Leishmaniose tegumentar. Epidemiologia, prophylaxia e tratamento da leishmaniose americana. Rio de Janeiro, *Scientia Medica*. Revista Brasileira de Medicina e Ciencias Affins, v. 4, n. 8, p. 387-409, 1926.

QUINTANA, H. & ETCHEVERRY, J. B. Leishmaniosis Americana en la Provincia de Jujuy. Actas y trabajos del Primer Congreso Nacional de Medicina: Buenos Aires (17 a 24 de septiembre de 1916). Buenos Aires, Imprenta y casa editora Flaiban & Camilloni, v. 1, parte 2, p. 847-860, 1917.

RABELLO, Eduardo. Contribuições ao estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. I. Histórico e sinonímia. *Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia*, n.1(1), 1925.

RABELLO, Eduardo. Introdução do estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. *Annais da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro*, ano 1, p. 308-335, 1917.

RATH, Susanne; TRIVELIN, Luciano Augusto; IMBRUNITO, Talitha Rebecca; TOMAZELA, Daniela Maria, JESÚS, Marcelo Nunes de & MARZAL, Percy Calvo. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

RAO, Carlos. Leishmaniose ulcerosa no Amazonas. São Paulo, *Revista Médica de São Paulo*, v. 13, n. 9, p. 165-166, 1910.

RELATÓRIO DA COMISSÃO de concurso sobre a prova pratica de parasitologia. Fundo Samuel Barnsley Pessoa (MHFM-SBPS). Acervo do Museu Histórico da FMUSP, São Paulo, Brasil, 12.3.1931.

RESENDE Mario Ottoni de. Lesões mucosas produzidas pela *Leishmania tropica var americana*. *Revista de Otorrinolaringologia de São Paulo*, n. 3, p. 425-438, 1935.

RIBAS, Emilio. Comunicação a sessão de 3 de outubro de 1910 da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. *Archivos da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo*, n.1, p. 299, 1910.

ROA, Anibal. O. de. Contribucion al estudio de las leishmaniosis cutáneas. *La Prensa Medica Argentina*. n. 21, 1915.

RONDANI, Camillo. *Species italicae generis Hebotomi, Rondani ex insectis dipteris: fragmentum septimum ad inserviendam dipterologiam italicam*. *Annales de la Societe Entomologique de France*, n. 1, p. 263-267, 1843.

ROGERS, Leonard. Preliminary note on the treatment of kala-azar by tartar emetic intravenously, and enunctions of metallic antimony. Calcutta, *Indian Medical Gazette*, v. 50, n. 10, p. 364-365, 1915.

ROGERS, Leonard. Tartar emetic in kala-azar. (Correspondence). London, *British Medical Journal*, 2848, 2, p. 197, 31.7.1915a.

ROGERS, Leonard. Preliminary note on the development of Trypanosoma in cultures of the Cunningham-Leishman-Donovan bodies of cachexial fever and kala-azar. *Lancet*, v. 2, n. 4, p. 215-216, 1904.

ROGERS, Leonard. *Report of an investigation of the epidemic of malarial fever in Assam or kala azar*. Shillong, Assam Secretariat Printing Office, p. 182-192, 1897.

- ROSS, Ronald. Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. *British Medical Journal*, v. 2237, n. 2, p. 1261-1262, 1903.
- ROSS, Ronald. Further notes on Leishman's bodies. *British Medical Journal*. v. 2237, n. 2, p. 1401.
- ROSS, Ronald. *Report on Cholera, General Sanitation, and the Sanitary Department and Regulations*. The C. & M. Station of Bangalore, 1896.
- ROSS, Ronald. *Report of the nature of kala-azar*. Office of the superintendent of government printing, India, 1899.
- RUSSELL, Alexander. *The natural history of Aleppo, and parts adjacent. Containing a description of the city, and the principal natural productions in its neighbourhood; together with an account of the climate, inhabitants, and diseases; particularly of the plague, with the methods used by the Europeans for their preservation*. London, Printed for A. Millar, 1756 .
- SALLABERRY, Julio S. Casos de leishmaniosis americana tratado por "Fuadina". Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Séptima Reunion realizada en Tucuman. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 543-554, 1932.
- SCHNEIDER, J. Comentário apensado ao artigo de A. BILLET, Sur un cas de Clou de Biskra (avec presentation du malade). Paris, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 2, n. 2, p. 88-93, 1909.
- SCOPOLI, Giovanni. *Deliciae faunae et florum Insubricae*. Pavia, Ticini: ex Typographia Reg. & Impr. Monasterii S. Salvatoris. Praesidib. Rei litter. permittentibus 1786.
- SEIDELIN, Harald. Leishmaniasis and babesiasis in Yucatén. Liverpool, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v, 6, n. 2, p. 295-300, 1912.
- SERGENT, Edmond. Première note sur les phlebotomes algériens. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 7, n. 8-9, p. 660-662, 1914.
- SERGENT, Edmond. Comentário ao artigo CAMBILLET, Alexandre. Un cas de Bouton d'Orient à Flatters (Alger). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 2, n. 7, p. 390 - 391, 1909.
- SERGENT, Edmond. Resenha sobre o livro *Le Paludisme et les mosquites (prophylaxie)* de André Pressat na seção Analyse. Traités généraux. Technique microbiologique. Paris, *Bulletin de l'Institut Pasteur*, v. 3, p. 625, 626, 1905.

SERGENT, Etienne. Carta escrita em Paris, em 22.2.1904, a Adolpho Lutz. Museu Nacional (Rio de Janeiro). Fundo Adolpho Lutz, pasta 168, maço 5.

SERGENT, Edmond e SERGENT, Etienne. Sur un Culicide très comun a Biskra (*Grabhamia subtilis*). *Comptes Rendus Hebdomanires des Séances de l'Academie des Sciences de Paris*, t. 57, n. 1, p. 673-674, 1905.

SERGENT, Edmond e SERGENT, Etienne. Note préliminaire sur une trypanosomiase des dromadaires d'Algérie. Paris, *Comptes Rendus Hebdomanires des Séances et Mémoires de l'Academie des Sciences de Paris*, t. 1. 56, p. 120-122, 1904.

SERGENT, Edmond e SERGENT, Etienne. Seconde note sur une trypanosomiase des dromadaires d'Algérie. Séance du 4 juin 1904. Paris, *Comptes Rendus Hebdomanires des Séances et Mémoires de l'Academie des Sciences de Paris*, t. 1, 56, p. 914 -916, 1904a.

SERGENT, Edmond e SERGENT, Etienne. ; LEMAIRE, George. ; SENEVET, G. Hypotèse sur le phlebotome « transmetteur » et la tarente « réservoir du virus » du Bouton d'Orient. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 29, n.7, p. 313 – 322, 1915.

SERGENT, Edmond e SERGENT, Etienne., PARROT Luis, DONATIEN André e BEGUET, M.. Transmission expérimentale du bouton d'orient (clou de Biskra) à l'homme par *Phlebotomus papatasi* (Scopoli). *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, v. 40, n. 5, p. 411-430, Paris, 1926.

SERGENT, Edmond e SERGENT, Etienne., PARROT Luis, DONATIEN André e BEGUET, M., M.. Observation et iconographie d'un clou de Biskra transmis par *Phlebotomus papatasi* (Scop.). Étude experimentale du virus. Alger, *Archives de l'Institut Pasteur d'Algerie*, v. 4, n. 1, p. 1-19, 1926a.

SERGENT, Edmond e SERGENT, Etienne, PARROT Luis, DONATIEN André e BEGUET, M... Transmission de clou de Biskra par le phlébotome (*Phlebotomus papatasi* Scop.). *Comptes Rendus Hebdomanires des Séances de l'Academie des Sciences de Paris*, v.173, n.21, p. 1030-1032, 1921.

SERGENT, Edmond, SERGENT, Etienne, PARROT, Luis, DONATIEN, André. e LESTOQUARD, F., Revue historique du problème de la transmtion des leishmanioses. Paris, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 26, n. 2, p. 224-248, 1933.

SILVA, Pirajá da. La Leishmaniose cutanée a Bahia. Paris, *Archives de Parasitologie*, v. 15, n. 3, p. 401-424, 1912.

SILVEIRA, Romeu. C. da. Distribuição e frequência da leishmaniose em S. Paulo. Tese de doutoramento em Medicina. Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, Casa Mayença, São Paulo, 1919.

SMILLIE, Wilson G. & PESSOA, Samuel B. A study of the anthelmintic properties of the constituents of the oil of *Chenopodium*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.24, n. 5, p.359-370, Dec. 1924.

SOCIEDADE DE MEDICINA e Cirurgia de São Paulo. *Gazeta Clínica*, p. 102, março de 1942

SONRIER, 1857 *apud* Laveran, Alphonse. *Leishmanioses. Kala-Azar, Bouton d'Orient, Leishmaniose Americaine*. Paris, Masson et Cie. Éditeurs, 1917, p. 306.

SOUZA, Adeodato. Considerações sobre os botões endêmicos dos países quenres particlarmente na Bahia. Tese. Faculdade de Medicina da Bahia, 1896.

SPLENDORE, Affonso. Leishmaniosi con localizzazione nelle cavità mucose (nuova forma clinica). (avec résumé français). *Bulletin de la Société Pathologie Exotique*. v. 5, n. 6, p. 411-438, 1912.

SPLENDORE, Affonso. Buba-blastomicosi-Leishmaniosi. Nota sopra alcune affezioni framboesiche observate in Brasile. *Achiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene*, v. 15, n. 4, p. 105-113, 1911.

SUMMERS, Sophia. A synopsis of the genus *Phlebotomus*. London, *The Journal of the London School of Tropical Medicine*, v. 2, n.2, p. 104-116, 1913.

TERRA, Fernando. Do emprego do Salvarsan. Annaes do VII Congresso Brasileiro de Medina e Cirurgia (Belo Horizonte, Minas Gerais). In: *Archivos Brasileiros de Medicina*, v. 2, n. 3, p.330-344, 1912.

TERRA, Fernando. Leishmaniose tégumentaire au Brésil. Rio de Janeiro, *Boletim da Sociedade Brasileira de Dermatologia*, v. 2, p. 58-66, 1913.

TERRA, Fernando, MACHADO, Werneck e RABELLO, Eduardo. A profilaxia da Leishmaniose. *O Brazil Médico*, ano XXVII, n. 1, p. 223, 224, 1913.

THEOBALD, Frederick Vincent. *A monograph of the Culiciidae or mosquitoes: mainly compiled from the collections received at the British Museum from various parts of the world in connection with the investigation into the cause of malaria conducted by the Colonial Office and Royal Society*. 5v. London: Trustees of the Museum. 1901-1910.

THEODOR, Oskar. On the structure of the buccal cavity, pharynx and spermatheca in South American Phlebotomus. Cambridge, *Bulletin of Entomological Research*, v. 23, n. 1, p. 17-23, March 1932.

THEODOR, Oskar. Sobre sistemática de los flebótomos sudamericanos. In: Mazza, Salvador, ed. Sociedad Argentina de Patología Regional del Norte. *Séptima reunión de la Sociedad Argentina de Patología Regional del Norte*. Tucumán, 5, 6 y 7 de Octubre de 1931. Buenos Aires, Sociedad Argentina de Patología Regional del Norte, 1932, p. 764-786.

ÚLCERAS DO BAURU. *Revista Médica de São Paulo*, v. 12, n. 6, p. 109-111, 1909.

VALLE, Adolpho. *La buba*. Tesis de doctorado Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, 1910, Buenos Aires, La Ciencia Médica – Córdoba, Librería y Casa Editora de A. Guidi Buffarini, 1910.

VERDIER, Felix. Les leishmanioses. Tese de doutoramento em medicina. Faculdade de Medicina de Paris, 1908.

VIANNA, Gaspar. Parasitismo da célula muscular lisa pela *Leishmania Braziliensis*. Rio de Janeiro, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 6, n.1, p. 39-42, 1914.

VIANNA, Gaspar. Tratamento da leishmaniose pelo tártaro emético. Fala reproduzidas na Quarta sessão ordinária da Sociedade Brasileira de Dermatologia realizada em 24 e 25 de abril de 1912, em Belo Horizonte, sob a presidência do Prof Fernando Terra. Em Annaes do VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia (Belo Horizonte, Minas Gerais). Rio de Janeiro, *Archivos Brasileiros de Medicina*, v. 2, n. 3, p. 422-436, 1912.

VIANNA, Gaspar. Sobre uma nova espécie de leishmaniose. *O Brazil Médico*, v,25, n.41, p.411, 1911.

VIEIRA, Danielle, AZEVEDO, Mariane, MARINS, André Kulitz; PINHEIRO, Patrícia Fontes, QUEIROZ, Vagner Tebaldi de e COSTA, Adilson Vidal. Composição química do óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L. Comunicação apresentada ao XV Encontro Latino-Americano de Iniciação Científica, XI Encontro Latino-Americano de Pós-Graduação e V Encontro de Iniciação Científica Júnior, em outubro de 2011, disponível em: http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2011/anais/arquivos/0475_0972_01.pdf. Acesso em 9 nov. 2019.

VILLAGRAN, Rafael. La “Fuadina” en el tratamiento de la leishmaniosis tegumentaria americana. Sociedad Argentina de patología Regional del Norte. Séptima Reunion realizada en Tucuman. Buenos Aires, Imprenta de la Universidad, p. 535-542, 1932.

VILLELA, Francisco. Dados estatísticos sobre a leishmaniose das mucosas em Araçatuba. S Paulo. *Folha Médica*, n. 20, p. 243-244, 1939.

VILLELA, Francisco, PESTANA, Bruno., PESSOA, Samuel. Presença da *Leishmania braziliensis* na mucosa nasal sem lesões aparentes em casos recentes de leishmaniose cutânea. *O Hospital*, n.16, p. 953-960, 1939.

VILLEMIN, A. Mémoire sur le bouton d’alep. *Gazette medicale de Paris*, p. 200-203, 1854.

VISITA da diretoria e congregação da faculdade de medicina ao snr. Interventor. *Correio de São Paulo*, p. 1, 26.de agosto de.1933.

VITAL BRAZIL [Vital Brazil Mineiro da Campanha]. Mal de cadeiras em São Paulo. *Revista Medica de São Paulo*, v.10, n.1, p.2-4, 1907.

VITAL BRAZIL [Vital Brazil Mineiro da Campanha]. Mal de cadeiras em São Paulo. *Trabalhos do Instituto Butantan*. São Paulo: Typographia do Diário Oficial, 1909.

VOLNEY, Constantin-François de C. *Voyage en Syrie et en Égypte pendant les années 1783, 1784 et 1785*. Paris, Volland Libraire / Desenne, Libraire, 1787, 2 vols. Reeditado em Cambridge Library Collection - Travel, Middle East and Asia Minor. Cambridge: Cambridge University Press, 2014. Edição original francesa disponível em: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k1041132.image>.

WAGENER, Edna Hannibal. A skin reaction to extracts of *Leishmania tropica* and *Leishmania infantum*. Berkeley, University of California Publications in Zoology, v. 20, n. 2, p. 477-488, 31.12.1923.

WAGENER, Edna Hannibal & KOCH, Dorothy Ann. The biological relationships of *Leishmania* and certain herpetomonads. Berkeley, University of California Publications in Zoology, v. 28, n. 20, p. 365-386, 1926.

WENYON, Charles M. *Protozoology: a manual for medical men, veterinarians and zoologists*. New York, William Wood and Company, vol. 1, 1926. London, Baillière, Tindall and Cox, v. 2, p. 779-1653, 1926.

WENYON, Charles M. Leishmaniosis: a review of recent literature. *Tropical Diseases Bulletin*, n.19, p. 182 -193, 1922.

WENYON, Charles M. « Rogers (Leonard). Tartar Emetic in Kala-Azar. (Correspondence). – Brit. Med. J.L. 1915. July 31. P. 197. *Tropical Diseases Bulletin*, v.6, p. 221-222, July-December 1915. London, Tropical Diseases Bureau, 1915.

WENYON, Charles M. A supposed peculiarity in the structure of *Leishmania* from skin lesions in South America. London, *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 15, n. 13, p. 193-194, 1912.

WENYON, Charles M. A case of dermal leishmaniasis from South America, with some remarks on the structure of the parasite and its culture. London. *The Journal of the London School of Tropical Medicine*, v. 1, n. 3, p. 207-211, [1911-1912], 1912a.

WENYON, Charles M. Note on the occurrence of Herpetomonas in the *Phlebotomus* of Aleppo. *The Journal of the London School of Tropical Medicine*. London, Taylor & Francis, v. 1, n. 2, p. 98-101, 1912b.

WENYON, Charles M. Some remarks of the successful inoculation of *Leishmania tropica* to man. London. *The Journal of the London School of Tropical Medicine*. London, Taylor & Francis, v. 1, p. 224-225, [1911- 1912], 1912c.

WENYON, Charles M. Oriental sore in Bagdad, together with observations on a gregarine in *Stegomyia fasciata*, the haemogregarine of dogs and the flagellates of house flies. The Report of the Expedition sent to Mesopotamia in 1910 by the London School of Tropical Medicine. Cambridge, *Parasitology*, v. 4, n. 3, p. 273-344, 1911.

WRIGHT, James H. Protozoa in a case of tropical ulcer ('Delhi sore'). Boston, *The Journal of Medical Research*, v. 10, n. 3, p. 472-482 (mais 7 pp. com 30 figuras), Dec. 1903.

Bibliografia:

ALBUQUERQUE, M. de. & MACIEL, Laurinda. *Resenha histórica das pesquisas em Leishmaniose (do início do século à década de 1930) – A contribuição do Instituto Oswaldo Cruz*. IOC/COC, 2005.

ALMEIDA, Marta. de. Congressos Científicos na América Latina: espaços de debate, exposições e intercâmbios. In: BARBOZA, Christina. (Org.). Histórias de Ciência e Tecnologia no Brasil. 1ed. Rio de Janeiro: MAST, v. 3, p. 94-105, 2016.

ALMEIDA, Marta de. A criação da cátedra de medicina tropical no Peru e no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v.18, n.2, p.355-376. 2011.

ANDERSON, Warwick. “Second Opinion. Making Global Health History: The Postcolonial Worldliness of Biomedicine,” *Social History of Medicine*, v. 27 (2), 2014, p. 372–384.

ARNOLD, David. Diseases, medicine and empire. In: Arnold, David (Org.). *Imperial medicine and indigenous societies*. Manchester: Manchester University Press. 1996.

BASANO, Sergio de Almeida e CAMARGO, Luís Marcelo Aranha. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, vol. 7 n. 3, p. 328-337, 2004.

BENCHIMOL, Jaime Larry, GUALANDI, Frederico da Costa, BARRETO, Danielle Cristina dos Santos e PINHEIRO, Luciana de Araujo. Leishmanioses: sua configuração histórica no Brasil com ênfase na doença visceral nos anos 1930 a 1960. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas*. Belém, v. 14, n. 2, p. 611-626, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-81222019000200611&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 06 de janeiro 2020.

BENCHIMOL, Jaime. Larry. Doutor Thomas: do atoxil a uma trajetória singular na Amazônia/Doctor Thomas: from atoxyl to a remarkable trajectory in Amazonia. *História* (São Paulo), v.37, p. 1-42, 2018.

BENCHIMOL, Jaime Larry. Hideyo Noguchi e a Fundação Rockefeller na campanha internacional contra a febre amarela (1918-1928). In: BASTOS, Cristiana e BARRETO, Renilda (orgs) *Impérios, centros e províncias: a circulação do conhecimento médico* (cap. XVIII), p. 199-338. Lisboa, Imprensa de Ciências Sociais, série digital, 2011. Disponível em: https://www.imprensa.ics.ul.pt/download/books/bastos_barreto/bastos_e_barreto_circulacao.pdf.

BENCHIMOL, J. Febre amarela e a instituição da microbiologia no Brasil. In: HOCHMAN, G., ARMUS, D. Cuidar, controlar, curar: ensaios históricos sobre saúde e doença na América Latina e Caribe. Rio de Janeiro: editora Fiocruz, 2004.

BENCHIMOL, Jaime Larry, Adolpho Lutz: um esboço biográfico. Rio de Janeiro, *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 10, n. 1, p.13-83, 2003.

BENCHIMOL, Jaime. A institucionalização da microbiologia e a história da saúde pública no Brasil. *Ciência e Saúde coletiva*, p. 265-292, 2000.

BENCHIMOL, Jaime. Larry. Hideyo Noguchi, letospiroses e a febre amarela/Hideyo Noguchi, leptospirosis and yellow fever. In: BENCHIMOL, Jaime Larry; SÁ, Magali Romero, KODAMA, Kaori; ANDRADE, Márcio Magalhães de; CUNHA, Vivian da Silva. *Cerejeiras e cafezais: as relações médico-científicas entre Brasil e Japão e a saga de Hideyo Noguchi. Cherry trees and coffee farms: medical scientific relations between Brazil and Japan and the saga of Hideyo Noguchi*. Rio de Janeiro, Bom Texto p. 147-405; p. 509-678, 2009.

BENCHIMOL, Jaime. Dos micróbios aos mosquitos febre amarela e a revolução pasteuriana no Brasil. Rio de Janeiro. Editoras Focruz e UFRJ, p. 383-438, 1999.

BENCHIMOL, Jaime L. (coord.) *Manguinhos do sonho à vida: a ciência na Belle Époque*. Rio de Janeiro, Casa de Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, 1990.

BENCHIMOL, Jaime L. e SÁ, Magali Romero. *Adolpho Lutz e a entomologia médica no Brasil* (apresentação histórica). Adolpho Lutz, *Obra Completa*, volume II, livro 3. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 2006.

BENCHIMOL, Jaime L. e SÁ, Magali Romero. Insetos, humanos e doenças: Adolpho Lutz e a medicina tropical. In: Jaime L. Benchimol & Magali Romero Sá (org.), *Adolpho Lutz, Obra Completa*, volume II, livro 1: *Febre amarela, malária & protozoologia*. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 2005, p. 43-244.

BENCHIMOL, Jaime L. e SÁ, Magali Romero. Adolpho Lutz e a dermatologia em perspectiva histórica” em *Dermatologia e Micologia*. BENCHIMOL, Jaime L. & SÁ, Magali Romero (org.), *Adolpho Lutz, Obra Completa*, volume I, livro 3: *Dermatologia & Micologia. Dermatology & Micology*. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 2004, p. 41-152.

BENCHIMOL, Jaime L. e SILVA, André C. Ferrovias, doenças e medicina tropical no Brasil da Primeira República. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.15, n.3, p. 719-762, 2008.

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

BREZZO, Liliana M. *El Paraguay a comienzos del siglo XX (1900-1930)*. Colección la gran historia del Paraguay. Assunção, Editorial El Lector, 2010.

BUSCHINI, José e ZABALA, Juan Pablo. La medicina experimental en la Argentina durante la primera mitad del siglo XX las trayectorias de Ángel Roffo, Salvador Mazza y Bernado Houssay. *Revista Brasileira de História da Ciência*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 22-38, 2015.

CAPONI, Sandra. Coordenadas epistemológicas de la medicina tropical. Rio de Janeiro, *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v.10, n.1, p.113-49, 2003.

CAPONI, Sandra. Trópicos, micróbios y vectores. Rio de Janeiro, *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 9 (supl.), p. 111-138, 2002.

CARRARA, Sérgio. *Tributo a vênus: a luta contra a sífilis no Brasil, da passagem do século aos anos 40*. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 1996.

CASTRO, Maria Inês Malta. *O preço do progresso: a construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil (1905-1914)*. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Filosofia e Ciências Humanas/Unicamp, Campinas. 1993.

CAVALCANTI, Juliana. A Trajetória Científica de Rudolf Kraus (1894-1932) entre Europa e América do Sul: Elaboração, produção e circulação de produtos biológicos. Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) – Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2013.

CAVALCANTI, Juliana Manzoni. Rudolf Kraus em busca do “ouro da ciência”: a diversidade tropical e a elaboração de novas terapêuticas, 1913-1923. Rio de Janeiro, *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v.20, n.1, p.221-237, jan.-mar. 2013a.

BOCCIA ROMANACH, Alfredo e BOCCIA PAZ, Alfredo. História de la medicina en el Paraguay. Assunção, Paraguai, Servilibro, 2011.

CAMPOS, Cristina A viagem de Geraldo Paula Souza para os Estados Unidos, 1918-1920: fragmentos de uma história da relação entre a Fundação Rockefeller e o Instituto de Higiene de São Paulo, 2013. In: MARINHO, Maria Gabriela. e MOTA, André. *Caminhos e trajetórias da filantropia científica em São Paulo. A fundação Rockefeller e Assistência para medicina e saúde (1916-1952)*. São Paulo. Casa de Soluções e Editora, 2013, p. 37-55.

CASTRO SANTOS, Luis. A. e FARIA, Lina. Os primeiros centros de saúde nos Estados Unidos e no Brasil: um estudo comparativo. São Paulo, *Teoria e pesquisa*, n. 40 e 41, p.137-181, 2002.

- CLAVIN, Patrícia. Defining Transnationalism. In *Contemporary European History*, v. 14, n. 4, pp. 421-439, 2005.
- CORREA, Marcelo Oswaldo Alvares [depoimento]. Entrevistador José Eduardo Tolezano. São Paulo, Instituto Adolpho Lutz, 3 partes (1h 3 min), 2010.
- COSTA, Jackson Maurício Lopes. Leishmaniose tegumentar Americana: origens e histórico no Brasil. *Acta Amazonica*, vol. 22, n. 1, p. 71-77, 1992.
- COURRIER, Robert. *Notice sur la vie et l'oeuvre de Edmund Sergent (1878-1969)*. Paris, Académie des Sciences. Pallais de l'Institut, 1976.
- CRAMPTON, R. *A concise history of Bulgaria*. Cambridge, Cambridge University Press, 2007.
- CUETO, Marcos. Entrevista sobre Edmundo Escomel. Entrevistador Denis Guedes Jogas Junior. Sede da editora da Revista História, Ciência, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro. 06. Jun. 2018.
- CUETO, Marcos. Los ciclos de la erradicación: la Fundación Rockefeller y la salud pública latinoamericana, 1918-1940. In: Cueto, Marcos (Ed.). *Salud, cultura y sociedad en América Latina*. Lima: IEP; Organización Panamericana de la Salud. p.179-201, 1996.
- CUETO, Marcos. *Excelencia científica en la periferia. Actividades científicas e investigación biomédica en el Perú (1890-1950)*. Lima: Grade, 1989.
- DEDET, Jean-Pierre. Histoire de la médecine. Les découvertes d'Edmond SERGENT sur la transmission vectorielle des agents de certaines maladies infectieuses humaines et animales. Paris, *Bulletin de la Société de Psychologie Exotique*, v. 100, n.2, p. 147-150, 2007.
- DEDET, Jean-Pierre. Les découvertes d'Edmond Sergent sur la transmission vectorielle des agents de certaines maladies infectieuses humaines et animales. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, v. 100, n. 2, p. 147-150, 2007. Disponível em: <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T100-2-3038-4p.pdf>. Acesso em 21/08/2018.
- DEDET, Jean-Pierre. Stages in the identification of phlebotomine sandflies as vectors of leishmaniasis and other tropical diseases. Roma: *Parasitologia*, v. 47, n. 3-4, p. 291-295, Dec. 2005.
- DO VALE, Everton Carlos Siviero e FURTADO, Tancredo. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. *Annais Brasileiros de Dermatologia*. vol. 80, n. 4, p. 421-428, 2005.

DOLCI, Mariana. Entre a ciência e a política: ensino, atendimento e pesquisa no Instituto de Higiene de São Paulo (1916-1951). Tese apresentada ao Programa e Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2019. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-15032019-143736/publico/MarianadeCarvalhoDolci_DR_ORIGINAL.pdf. Acesso em 10/11/2019.

DUTTA, Achintya Kumar. Medical research and control of disease. Kala-azar in British India. In: PATI, Biswamoy e HARRISON, Mark. *The Social History of Health and Medical in Colonial India*. Nova Iorque, Routledge, p. 93-112, 2009.

DUTTA, Achintya Kumar. Upendranath Bramachari in pursuit of kala-azar. In: Chittabrata Palit & Achintya Kumar Dutta (eds) *History of medicine in India: the medical encounter*. Dehli, Kalpaz Publications, p. 138-155, 2005.

EDMUND Sergent. Verbete. Arquivo Ceris – Instituto Pasteur. disponível em <https://webext.pasteur.fr/archives/f-bio.html>. Acesso em 21/10/2019.

EDLER, Flávio. A medicina no Brasil Imperial: clima, parasitas e patologia tropica. Rio de Janeiro, editora Fiocruz, 2011.

ÉTTIENE Sergent Verbete. Arquivo Ceris – Instituto Pasteur. disponível em <https://webext.pasteur.fr/archives/f-bio.html>. Acesso em 21/10/2019.

EVANGELISTA, Matthew. *Unarmed Forces: The transnacional Movement to End the Cold War*. Ithaca, Cornell University Press, 1999.

FAN, Fa-ti. The global turn in the history of science. *East Asian Science, Tecnology and Society*, n.6, p.249- 258. 2012.

FACCINI-MARTÍNEZ, Álvaro A. & SOTOMAYOR, Hugo A. Reseña histórica de la peste en Suramérica: una enfermedad poco conocida en Colombia. *Biomédica* [online], v.33, n.1, p.8-27, 2013. Disponível em: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/814/1764>. Acesso em 10.9.2018.

FALCÃO, Edgard Cerqueira. *Opera Omnia de Gaspar Vianna*. São Paulo, Revista dos Tribunais, 1962.

FARIA, Lina. A Fundação Rockefeller e os serviços de saúde em São Paulo (1920-30): perspectivas históricas. Rio de Janeiro, *História, Ciências, Saúde . Manguinhos*, v. 9, n. 3, p. 561-590, set-dez. 2002.

FURUSAWA, Guilherme Pinheiro e BORGES, Magno Fonseca. Colaboração para o conhecimento histórico da leishmaniose tegumentar americana no Brasil: possíveis casos entre escravos na vila de Vassoura - RJ, nos anos 1820 a 1880. *Revista de Patologias Tropicais*. vol. 43, n. 1, p. 7-25, 2014.

GUALANDI, Frederico. *Medicina tropical no Brasil: Evandro Chagas e o estudo sobre a leishmaniose visceral americana década de 1930*. Dissertação (mestrado em história das ciências e da saúde). Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, 2013.

GARCÍA, Benigno Riquelme. Científicos paraguayos I - Luis S. Migone – Teodoro Rojas – Andrés Barbero. *Cuadernos Republicanos*. Asunción, 1975 (35 páginas). Disponível em: http://www.portalguarani.com/1791_benigno_riquelme_garcia/21187_cientificos_paraguayos__luis_s_migone__teodoro_rojas__andres_barbero__ensayo_de_benigno_riquelme_garcia_.html. Acesso em 25.6.2019.

GHIRARDELLO, Nilson. *À beira da linha: formações urbanas da Noroeste Paulista*. São Paulo, Editora UNESP, 2002.

GIBSON, Mary. The identification of Kala Azar and the discovery of *Leishmania donovani*. *Medical History*, v. 27, n. 2, p. 203-213, 1983.

GODOY, Daniel. Labradores de la salud popular. Salvador Mazza. Cuadernillo 2. *Asociacion Trabajadores del Estado de la Republica Argentina / Instituto de Estudios sobre Estado Y Participacion (Idep) / Area De Salud*. 2013. Disponível em: <https://docs.google.com/file/d/0B3UrtGwjks44NmFwVjNqWHNBTKk/edit>.

GAVROGLU, Kostas. “The STEP (Science and Technology in the European Periphery) Initiative: Attempting to Historicize the Notion of European Science,” *Centaurus*, v. 54, 2012, p. 311–327.

GROVE, David I. *Tapeworms, Lice, and Prions: A Compendium of Unpleasant Infections*. Oxford and New York, Oxford University Press, 2014.

HOARE, C. Early discoveries regarding the parasite of oriental sore (With an English translation of the memoir by P. F. Borovsky: On Sart sore, 1898). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 32, n. 1, p. 67-92, June 25, 1938.

- HOCHMAN, Gilberto. Samuel Barnsley Pessoa e os determinantes sociais das endemias rurais. Rio de Janeiro, *Ciências & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 2, p. 425-431, 2015.
- IGLESIAS, Jobino Pedro Sierra. *Salvador Mazza - su vida, su obra - redescubridor de la enfermedad de Chagas*. Universidad Nacional de Jujuy, Jujuy, Argentina, 1990.
- IGLESIAS, Jobino Pedro Sierra. Salvador Mazza. Redescubridor de la enfermedad de Chagas. Su vida, su obra. Serie Aerte-Ciência. Colección Jujuy en el pasado. San Pedro de Jujuy, Universidad Nacional de Jujuy, 1981.
- JACOBSON, Raymond. *Leishmania Tropica* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) – a perplexing parasite. *Folia parasitológica*, n. 50, p. 241-250, 2003.
- JOSEPH, Gilbert M.; LEGRAND, Catherine C.; SALVATORE, Ricardo D. *Close Encounters of Empire: Writing the Cultural History of U.S.-Latin American Relations*, Durham: Duke University Press, 1998.
- JOGAS JUNIOR, Denis. *Uma doença americana? A leishmaniose tegumentar e a medicina tropical no Brasil (1909 - 1927)*. Curitiba: Prismas, 2017
- JOGAS JUNIOR, Denis. Trópicos, ciência e leishmanioses: uma análise sobre circulação de saberes e assimetrias. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.24, n.4, p.1051-1070. 2017a.
- KILLICK-KENDRICK, Robert. Oriental sore: an ancient tropical disease and hazard for European travelers. London, *Wellcome History*, v. 43, p. 4-7, 2010.
- KILLICK-KENDRICK, Robert. The race to discover the insect vector of kala-azar: a great saga of tropical medicine 1903–1942. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Cachan, France, v. 106, p. 131-137, 2013.
- KROPF, Simone. *Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação (1909 – 1962)*. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2009.
- KROPF, Simone Petraglia. Carlos Chagas e os debates e controvérsias sobre a doença do Brasil (1909-1923). *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.16, 2009a, p.205-227.
- KRUIF, Paul de. *Microbe Hunters*. The Reader's Digest Assn, New York, 1954
- LATOUR, Bruno. *Ciência em ação. Como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora*. São Paulo, editora UNESP, 2000.
- LIMA, Nísia. T. e HOCHMAN, Gilberto. Condenado pela raça, absolvido pela medicina: o Brasil redescoberto pelo movimento sanitarista da Primeira República. In: MAIO, Marcos C. e

SANTOS, Ricardo. V. *Raça, ciência e sociedade*. Rio de Janeiro, Fiocruz/Centro Cultural do Banco do Brasil, p. 23 – 40, 1996.

MAGALHÃES, Roberta. A leishmaniose tegumentar. Estudo do 1º foco ocorrido na cidade do Rio de Janeiro. Dissertação (mestrado). Rio de Janeiro, Escola Nacional de Saúde Pública ENSP/Fiocruz. 2001.

MARINHO, Maria Gabriela e MOTA, André (organizadores). Da Faculdade de Medicina e Cirurgia de São Paulo à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Conjunturas e contextos. São Paulo, Casa de soluções e editora, 2012.

MARINHO, Gabriela. Elites em negociação. Breve história dos acordos entre a fundação Rockefeller e a faculdade de medicina de São Paulo. Reimpressão. In: MARINHO, Gabriela e MOTA. *Caminhos e trajetos da filantropia científica em São Paulo. A fundação Rockefeller e Assistência para medicina e saúde (1916-1952)*. São Paulo. Casa de Soluções e editora, 2013.

MACLEOD, Roy. Introduction. *Osiris*, 2 series, v. 15, Nature and Empire: Science and the Colonial Enterprise, 2000, p. 1 -12.

McCALLUM, Ian. *Antimony in Medical History. An account of the medical uses of antimony and its compounds since early time to the present*. Edinburgh-Cambridge-Durham-USA, The Pentland press, 1999.

McCOOK, Stuart. Introduction. Focus: Global currents in national histories of science: the “global turn” and the history of science in Latin America, *Isis*, vol. 104, n. 2, p. 773-776, 2013.

MORAES, Antônio S. *Dois cientistas brasileiros (Rocha Lima e Gaspar Vianna)*. Edições tempo brasileiro. Rio de Janeiro, 1968.

NOTICE sur l’Institut Pasteur d’Argelie, tome I. Recherches scientifiques, enseignement et missions, application pratiques (1900 – 1934). Alger 31-12-1934.

NEILL, Deborah. *Networks in tropical medicine: internationalism, colonialism, and the rise of a medical specialty, 1890-1930*. Standford: Standford University Press. 2012.

ODDONE COSTANZO, R. Leishmaniosis visceral: a 101 años del primer caso diagnosticado en las Américas. Asunción, *Memórias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, v.10, n.1, p.100-104, 2012.

- PAIVA, Carlos Henrique. Samuel Pessoa: uma trajetória científica no contexto do sanitário campanhista e desenvolvimentista no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 795-831, out.-dez. 2006.
- PALMER, Steven. *Gênese da Saúde Global: a Fundação Rockefeller no Caribe e na América Latina*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2015.
- PYENSON, L. An end to national science: the meaning and the extension of local knowledge, In *History of science*, v. 40, pp. 251–290, 2002.
- POWER, Helen J. *Tropical Medicine in the Twentieth Century. A History of the Liverpool School of Tropical Medicine 1898-1990*. London: Kegan Paul International, 1999.
- PRADO, Maria Ligia Coelho. América Latina: História Comparada, Histórias Conectadas, História Transnacional. *Anuário - Universidad Nacional de Rosario*, v. 24, p. 9-22, 2013.
- RAJ, Kapil. *Relocating modern science: circulation and the construction of knowledge in South Asia and Europe, 1650-1900*. New York: Palgrave Macmillan. 2007.
- REZENDE, Joffre M. Gaspar Vianna, mártir da ciência e benfeitor da humanidade. In: REZENDE, Joffre M. *À sombra do plátano: crônicas de história da medicina* [online]. São Paulo: Editora Unifesp, 2009, p. 359-362.
- SÁ, Magali Romero de. Os estudos em malária aviária e o Brasil no contexto científico internacional (1907-1945). *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.18, n.2, pp. 499-518, 2011.
- SACHSENMAIER, Dominic. Global history and critiques of western perspectives. *Comparative Education*, 4, 3, 2006, p. 451 – 470.
- SÁNCHEZ, Norma Isabel, PÉGOLA, Federico, DI VIETRO, María Teresa. *Salvador Mazza y El archivo “perdido” de La Mepra*. Buenos Aires, El Guión, 2010.
- SANTOS, Renata Soares da C. *O Instituto Oswaldo Cruz e seus hospitais: médicos, pacientes e suas mazelas rurais e urbanas (1909-1930)*. Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) – Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.
- SAUNIER, Pierre-Yves. *Transnational History. Theory and History*. Palgrave Macmillan, 2013.
- SCHWEICKARDT, Júlio. Cesar. e LIMA, Nísia. Trindade. Os cientistas brasileiros visitam a Amazônia: as viagens científicas de Oswaldo Cruz e Carlos Chagas (1910-1913). *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, Rio de Janeiro, v.14, suplemento, p.15-50, dez. 2007.

- SHORTT, H. E. Saul Adler 1895-1966. Elected F. R. S. 1957. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*, v. 13, p. 1-34, nov. 1967.
- SILVA, André Felipe. A trajetória de Henrique da Rocha Lima e as relações Brasil - Alemanha (1901-1956). Tese (Doutorado em História das Ciências e da Saúde) – Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2011.
- SILVA, Luis Jacinto. “Vianna and the discovery of *Leishmania braziliensis*: the role of Brazilian parasitologists in identification of Bauru’s ulcer as American leishmaniasis.” *Parasitologia*. n. 47, p. 335-341, 2005.
- SILVA, Marcia. *O mundo transformado em laboratório: ensino médico e produção de conhecimento em São Paulo 1891 a 1933*. Tese (doutorado). PPGHS/USP, São Paulo, 2003.
- SOUSA, Anastácio de Queiroz. *Leishmaniose cutânea no Ceará: aspectos históricos, clínicos e evolução terapêutica*. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2009.
- SOUTO, Ariosto. Bruno Rangel Pestana – servidor emérito. *Revista do Instituto Adolpho Lutz*, São Paulo, v.12, p. 5-11, 1952.
- STEPAN, Nancy. The new tropical pathology. In: Stepan, Nancy. *Picturing tropical nature*. Ithaca: Cornell University Press. p.149-179. 2001.
- VILLAGRÁN, Rafael. Ensayo histórico del origen de la MEPRA. Salta, *Revista del Círculo Médico de Salta*, v. 12, 13-60, 1949.
- WANG, Zuoyue. Transnacional Science during the Cold War: the case of Chinese/ American Scientists. *Isis*, 101, 2, p. 367 – 377, 2010.
- WEINSTEIN, Barbara. Pensando a história fora da nação: a historiografia da América Latina e o viés transnacional. *Revista Eletrônica da ANPHLAC*, n. 14, p. 13-31, 2013.
- WILKINSON, Lise e POWER, Helen. The London and Liverpool School of Tropical Medicine 1898 – 1998. *British Medical Bulletin*, vol. 54, n. 2, p. 281-292, 1998.
- WORBOYS, Michael. Germs, Malaria and the Invention of Mansonian Tropical Medicine: From ‘Diseases in the Tropics’ to ‘Tropical Diseases’. Em ARNOLD, David. *Warm Climates and Western Medicine: The Emergence of Tropical Medicine 1500-1900*. Amsterdam/Atlanta, p.181-207, 1996.

WORBOYS, Michael. Tropical Diseases. In: ARNOLD, D. (org.) *Imperial medicine and indigenous societies*. Manchester, New York. Manchester University Press, pp. 512 – 535, 1996a.