

Fiebre amarilla: miasmas, microbios y mosquitos. Una historia a vuelo de pájaro vista desde Brasil

Jaime Larry Benchimol

Investigador y docente del Programa de Post-grado en Historia de las Ciencias y de la Salud, Casa de Oswaldo Cruz/Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil

INTRODUCCIÓN

Los problemas de salud de Brasil comenzaron a ser debatidos en la primera mitad del siglo XIX, principalmente en instituciones creadas después de la separación de la metrópoli colonial: la Sociedad de Medicina y Cirugía, inaugurada en 1829 y transformada en Academia Imperial de Medicina tres años después de la creación (1832) de las Facultades de Medicina de Río de Janeiro y de Salvador.

En 1763, Río de Janeiro se tornaba la capital de los virreyes de Portugal, en lugar de Salvador. Eso acarreó cambios importantes en la vida de la ciudad, pero nada comparable a los efectos de la fuga de la corte portuguesa a su colonia, cuando los ejércitos napoleónicos invadieron Lisboa, en noviembre de 1807. Teniendo que acoger, de un día para otro, a cerca de 15 mil personas, casi un tercio de su población, Río de Janeiro se convirtió en la cabeza del decadente imperio lusitano, después en el epicentro del proceso de independencia (1822) y de las guerras subsecuentes con las provincias. A mediados del siglo XIX, estaban subyugadas las fuerzas que resistían a la política centralizadora del Imperio y a la hegemonía económica de la región Sudeste.

Su élite médica, formada por nativos o profesionales emigrados poco tiempo antes de una Europa convulsionada por las revoluciones liberales burguesas, resaltaba la ausencia, en Brasil, de fiebre amarilla, peste bubónica y

cólera, enfermedades que estaban en el centro de la gran controversia entre contagionistas y anticontagionistas en todas las áreas de influencia de la medicina europea (1,2).

Fiebre amarilla, miasmas y esclavitud

La fiebre amarilla arribó a ésta y a otras ciudades del litoral brasileño en el verano de 1849-50, exponiendo las entrañas de una sociedad medularmente escindida entre señores y esclavos; Río de Janeiro prosperaba articulando la plantación esclavista de café, en expansión en el Valle del Paraíba, con el mercado mundial. La segunda revolución industrial –la de los artefactos de hierro y acero, de los bienes de capital, de las líneas férreas y navíos a vapor– robustecía el poderío industrial de Inglaterra, aunque otros países, revolucionados también por la gran industria, despuntasen como competidores. Las exportaciones de capital, bajo la forma de préstamos públicos e inversiones directas, impulsaron la modernización de las economías periféricas como la brasileña en la segunda mitad del siglo XIX, preparándolas para responder a los nuevos flujos de materias primas y productos industrializados. En Brasil, ese proceso tuvo otras dimensiones: abolición del tráfico negrero en 1850; consolidación política del Imperio; guerra contra el Paraguay (1864-70); expansión demográfica; ampliación gradual del trabajo libre, sobre todo en las ciudades. En los años de 1870, el imperio de

Solicitud de sobretiros: Dr. Jaime Benchimol. Casa de Oswaldo Cruz/Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil. E-mail: jben@coc.fiocruz.br

Recibido: el 20 de diciembre de 2010. **Aceptado para publicación:** el 30 de diciembre de 2010

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb1021311.pdf>

Benchimol

Don Pedro II y de los barones del café parecía vivir su apogeo de grandeza y de estabilidad, y Brasil, su destino de país esencialmente agrícola. En Río de Janeiro, su más próspero emporio comercial y financiero, irrumpían epidemias todos los años, variando los índices de morbilidad y mortalidad conforme la sinergia, al mismo tiempo biológica y social, de los vivientes que se concatenaban en el curso de cada enfermedad.

Aunque existan evidencias de la presencia de la fiebre amarilla en Brasil desde 1694, fue solamente a partir de mediados del siglo XIX que se volvió la gran cuestión sanitaria nacional. Según estimaciones del Dr. José Pereira Rego (1878, p. 159), alcanzó a 90,658 de los 266 mil habitantes de la capital brasileña, causando 4,160 muertes. Hubo quien refiriese hasta 15 mil muertes (3).

Administrativamente, las cuestiones relativas a la salud pública no se diferenciaban de otros aspectos de la vida urbana a cargo de la Iglesia, de la Cámara Municipal o de la Intendencia de Policía. Fue en medio de aquella crisis sanitaria que se volvió competencia de un poder autónomo: una Junta Central de Higiene Pública que, en 1886, se separó en Inspección General de Higiene e Inspección General de Salud de los Puertos. El radio de acción de los dos órganos se restringía a las ciudades del litoral, con total predominio de la cabeza urbana del país, Río de Janeiro.

Los médicos que se ocupaban de la higiene pública tuvieron que conquistar espacio frente a los defensores de la explicación religiosa, que encaraban el “vómito negro” como manifestación de la ira divina, para ser aplacada con rezos y procesiones. Para muchos, el contraste entre la elevada mortalidad de los blancos, en particular de los europeos recién llegados, y la resistencia de los negros llevó a suposiciones conspirativas, infundiendo el temor de insurrecciones de esclavos semejantes a las ocurridas en las Antillas (revolución haitiana) y en Bahía (revuelta de los malês) (3).

Sabemos hoy que la relativa benignidad de la enfermedad en los negros se debía al hecho de

haberse difundido hacía más tiempo en África, a veces de forma tenue, produciendo inmunidad en los ya expuestos al virus. Sabemos, también, que es causada por un *arbovirus* del género *Flavivirus*. En el hombre, la fiebre amarilla presenta varias manifestaciones clínicas: fiebre alta, cefalea, dolores musculares, todas las señales, en fin, de un cuadro infeccioso que es el resultado de la replicación del virus en el organismo, después de ser inoculado por mosquitos. Pero casi un siglo pasaría hasta que fuesen establecidos estos saberes, en circunstancias que luego examinaremos.

En la época que estamos tratando, los higienistas situaban las múltiples causas de la fiebre amarilla y de otras enfermedades epidémicas, por un lado, en las predisposiciones orgánicas de los individuos; por el otro, en el medio ambiente –tanto la naturaleza de aquellas latitudes tórridas, consideradas hostiles para la aclimatación del europeo, como el ambiente artificialmente creado por el hombre en los crisoles en ebullición que eran las ciudades dieciochescas. Los cuerpos de los enfermos eran investigados por medio de las herramientas de la clínica y de las nuevas disciplinas experimentales, que llevaron a los médicos de los hospitales a abrir cadáveres para examinar las lesiones dejadas por cada enfermedad en los tejidos y órganos. Los higienistas elaboraban inventarios de los componentes insalubres del ambiente natural y urbano con la ayuda de las nuevas ciencias físico-químicas y sociales, conservando, sin embargo, como piedras angulares, conceptos de la medicina hipocrática. Las llamadas “constituciones epidémicas” de los lugares donde la fiebre amarilla y otras enfermedades brotaban –aquellas, por ejemplo, que el presidente de la Junta Central de Higiene Pública rehacía, todos los años, con la intención de prever y prevenir las próximas epidemias– eran como construcciones barrocas que ascendían desde el movimiento de las poblaciones al de los astros, articulando enorme cantidad de datos obtenidos con el auxilio de la astronomía, geografía, geología, química, historia, economía y estadística.

Fiebre amarilla en Brasil

“Año de mangos, año de fiebre amarilla” decían los cariocas, expresando en lenguaje coloquial la relación que los médicos establecían entre el calor, la humedad y las epidemias de fiebre amarilla. Éstas se correlacionaban con la regularidad de otras frutas estacionales, siempre en aquella larga temporada de calor y lluvias que se extendía desde noviembre hasta marzo o abril. Se suponía que, como otras plantas, la fiebre amarilla se ambientaba a la perfección en los valles del litoral, especialmente en las ciudades portuarias, donde las materias en putrefacción, de origen vegetal y animal, constituían el humus ideal para ella.

Las epidemias de viruela aparecían, en general, en invierno. El cólera afectó Río de Janeiro en 1855-56, en la cola de la tercera pandemia del siglo XIX, y no ocurrieron otros brotes hasta los años de 1890, cuando Brasil fue afectado por otra pandemia, la de la peste bubónica. La tuberculosis, las disenterías, la malaria y fiebres llamadas por decenas de nombres aparecían como flagelos crónicos en la capital y las provincias.

Los higienistas proponían intervenciones más o menos drásticas para restaurar el equilibrio del organismo urbano. En Río de Janeiro, los pantanos se consideraban los principales focos de exhalación de los miasmas que desencadenaban las enfermedades epidémicas. Los morros impedían la circulación de los vientos capaces de disipar esos malos aires. De ellos, bajaban las aguas de los ríos y de las lluvias que se estancaban en la planicie sobre la cual se erguía la mayor parte construida en la capital brasileña. Entre los factores insalubres sobresalían las viviendas colectivas, donde se aglomeraban los pobres: pequeñas, húmedas, sin aire y luz, espacios de fermentación o putrefacción capaces de liberar nubes de miasmas sobre la ciudad. Los higienistas condenaban otros aspectos de la vida urbana: los cuerpos enterrados en las iglesias; mataderos, carnicerías y mercados peligrosos, tanto desde el punto de vista de la integridad de los alimentos como por constituir potenciales corruptores del aire; fábricas, hospitales y prisiones que se igualaban en la ausencia de reglas higiénicas y

disciplinarias; las calles estrechas y tortuosas que dificultaban la renovación del aire y la penetración de la luz del sol; las playas como inmundos depósitos de heces y basura; la casi inexistencia de plazas arboladas en Río de Janeiro, que era, así, como un cuerpo sin pulmón.

Los higienistas pusieron en evidencia la mayor parte de los nudos gordianos que los ingenieros intentarían desatar. Ubicados en instituciones cuya capacidad de influir en las decisiones del Estado y del capital fue mucho menor que lo que suponen los historiadores de cuño foucaultiano, aún así los higienistas contribuyeron para que se promulgasen las primeras leyes que regulaban el crecimiento de la ciudad. Aunque no hayan conseguido detener las epidemias, ayudaron a promover cambios, a veces sustantivos, tanto en los padrones de sociabilidad como en las formas de organización del espacio (4-6), observándose la sedimentación de un discurso sobre lo urbano cuyos argumentos se repiten hasta el comienzo del siglo XX, en todo lo que escribieron ingenieros, políticos y otros actores sociales. En los años 1870-1880, las élites y los estratos medios ya constituían una influyente opinión pública, favorable a todo tipo de mejorías que transformase la capital del Imperio en una metrópoli saludable y moderna (7).

La República y el agravamiento de la crisis sanitaria

Estos debates recrudecieron entre dos epidemias muy violentas de fiebre amarilla, las de 1873 y 1876 que causaron, respectivamente, 3,659 y 3,476 muertes en una población estimada de 274,972. Entre los años 1870 y 1890, la población de Río se duplicó, pasando a 522,651 habitantes. En 1906, se elevaba a 811,444 habitantes. Era la única ciudad del país con más de 500 mil habitantes. Después, venían São Paulo y Salvador, con un poco más de 200 mil.

Al mismo tiempo en que sucedían los movimientos que llevaron a la abolición de la esclavitud (mayo de 1888) y a la proclamación de la República (noviembre de 1889), y las luchas que

Benchimol

convulsionaron los primeros años del nuevo régimen, afluían a la ciudad grandes contingentes de inmigrantes europeos y ex-esclavos de las zonas cafetaleras en decadencia. Además de negociarse emprendimientos urbanos, se fundaron diversas fábricas de bienes de consumo corriente. Como en la primera revolución industrial inglesa, el sector de punta era el de hilado y tejido. Crecieron los barrios residenciales servidos por *tramways* y los suburbios más distantes, a lo largo de los ejes ferroviarios. A pesar de ello, el epicentro de la crisis sanitaria era todavía, y cada vez más, la Ciudad Vieja y sus zonas adyacentes, incluso la zona portuaria, donde las epidemias causaban devastaciones jamás vistas, exacerbando la fama internacional que tenía Río de Janeiro como una ciudad apesada y mortífera.

La fiebre amarilla arrojó 4,454 muertos en 1891, sobre todo en los barrios centrales, donde había más viviendas colectivas, concepto que abarcaba, principalmente, conventillos, villas y casas de habitaciones, pero a veces, también cuarteles, prisiones, pensiones, manicomios, hospitales, etc. La viruela mató a 3,944 habitantes. La malaria fue responsable de 2,235 muertes. La tuberculosis segó 2,202 vidas en 1890 y 2,373 al año siguiente.

Según el Inspector General de Higiene Pública Bento Gonçalves Cruz, padre del sanitarista Oswaldo Cruz, se hacía todo lo “racionalmente aconsejable” para reducir el impacto de esas enfermedades: visitas correccionales, desinfecciones, aumento de los espacios de aislamiento en hospitales, distribución de médicos en los barrios para fiscalizar las condiciones de higiene, etc. A comienzos de 1891, escribió el médico Aureliano Portugal, “el acuerdo entre los higienistas brasileños era, por lo menos, aparentemente unánime. La ejecución de las medidas propuestas por el II Congreso de Medicina haría surgir, como se dio últimamente en Nápoles, una nueva ciudad salubre e higiénica”. Pero las epidemias reinaban con intensidad jamás vista y las medidas consideradas básicas parecían ahora

inútiles o perniciosas: “la alta administración del país, sin la orientación que sólo las autoridades científicas pueden darle, no ha hecho nada” (8).

En el pasaje del Imperio a la República, se multiplicaron las concesiones al gran capital, que prometía regenerar la ciudad a través de avenidas, viviendas higiénicas, mejoras portuarias, etc., ofreciendo el gobierno garantía de tasas de interés, derechos de expropiación, privilegios de zona y otros mecanismos usados para estimular las construcciones ferroviarias. Se intensificaron en este período, sin embargo, las controversias relativas al papel del Estado y de la iniciativa privada en las mejorías urbanas de gran envergadura. Otros aspectos del saneamiento urbano eran objeto de controversias candentes, relacionados con los profundos cambios ocurridos en la manera de afrontar la etiología y el modo de transmisión de las enfermedades que se propagaban epidémicamente, sobre todo la fiebre amarilla.

De los miasmas a los microbios

En diciembre de 1879, el Dr. Domingos José Freire, catedrático de química orgánica de la Facultad de Medicina de Río de Janeiro,¹ anunció en los periódicos el descubrimiento de un microbio que pensaba ser el causante de la fiebre amarilla. En el primer semestre de 1883, desarrolló una vacuna contra la enfermedad, atenuando por medio de técnicas recién concebidas por Louis Pasteur el alga microscópica que denominó *Cryptococcus xanthogenicus*. Con excepción de la antivariólica, no había otro recurso profiláctico de esa naturaleza para enfermedades humanas. Las realizaciones de Pasteur en esa área se restringían aún a las vacunas contra el cólera de las gallinas (1880) y el ántrax o

1 Inició la carrera como cirujano en la Guerra del Paraguay. Después de obtener la cátedra de química, viajó a Europa, y durante el tiempo que permaneció allí (1874-1876) envió a la Congregación de la Facultad informes conteniendo inventarios de los progresos en curso en química, biología y medicina. Los informes contribuyeron para la reforma de la enseñanza médica en los años de 1880: énfasis en la ciencia experimental y en la enseñanza práctica en laboratorio (9). De los varios laboratorios creados entonces, el que tuvo resultados experimentales más exuberantes fue el de Freire.

Fiebre amarilla en Brasil

carbúnculo hemático (1881). Su incursión en las patologías humanas, con la vacuna antirrábica, envolvería complejas exigencias socio-técnicas superadas solamente en 1886 (10,11).

A fines de 1883, Freire asumió la presidencia de la Junta Central de Higiene Pública, lo que facilitó la difusión de su vacuna entre los conventillos de Río de Janeiro. La receptividad que tuvo entre inmigrantes y nativos se debió al miedo que la fiebre amarilla inspiraba y también al apoyo de los republicanos y abolicionistas, a los que Freire estaba ligado. En la prensa y en la Academia Imperial de Medicina, hubo reacciones contradictorias, especialmente después que la vacuna recibió el apoyo tácito del emperador Don Pedro II y la entusiasmada adhesión de un discípulo de Pasteur, Claude Rebourgeon, veterinario francés contratado por el gobierno brasileño para iniciar, en *Rio Grande do Sul*, la producción de la vacuna animal contra la viruela. Rebourgeon presentó el descubrimiento de Freire a las academias de Medicina y de Ciencias de París (12), donde obtuvo reacciones favorables por parte de personajes importantes de la medicina francesa, como el patólogo Alfred Vulpian y el veterinario Henry Bouley.²

Por lo menos, 12,329 habitantes de Río de Janeiro y de otras ciudades fueron inoculados con la vacuna de Domingos Freire entre 1883 y 1894. Su alcance se debió, en parte, a las relaciones que vinculaban a su descubridor con los intereses coloniales y comerciales, con otros cazadores de microbios, con asociaciones médicas y científicas y con autores de tratados que sistematizaban resultados alcanzados por la microbiología. El mexicano Manoel Carmona y Valle (15,16) era el más notorio rival del bacteriólogo brasileño. El *Micrococcus tetragenus* de Finlay fue concebido como alternativa al alga de Freire, y ellos se co-

2 Las tentativas de Pasteur, en 1881, de identificar el microbio de la fiebre amarilla fueron un fracaso, como muestra Vallery-Radot (13). Igualmente frustrados fueron los esfuerzos emprendidos por D. Pedro II de traerlo a Brasil para descifrar la etiología y prevención de la enfermedad. Las cartas reproducidas por Vallery-Radot (14) y otras se encuentran en el Museo Imperial, Sector de Documentación y Referencia, Archivo de la Casa Imperial (Petrópolis).

rrespondieron en la época en que el cubano usaba mosquitos infectados en “amarillentos” como inmunizantes vivos contra la enfermedad. La vacuna de Domingos Freire llegó a Puerto Rico, Jamaica, las Guayanas y otras colonias francesas (17).

En su segundo viaje a Europa (1886-1887), sometió dos comunicaciones a la Academia de Ciencias de París, en colaboración con Rebourgeon y un investigador del Museo de Historia Natural de aquella ciudad, Paul Gibier (18,19). Éste y otros hechos ocurridos en la capital francesa repercutieron con fuerza en la capital brasileña y, al regresar a ella, Domingos Freire fue recibido como héroe de la “ciencia nacional” por estudiantes y profesores de las escuelas técnicas y superiores, periodistas de diversos diarios, militantes de los clubes republicanos y sociedades abolicionistas. Semanas después, viajaba a Washington para participar en el IX Congreso Médico Internacional, que aprobó una resolución recomendando que su vacuna recibiese la atención de todos los países afectados por la fiebre amarilla (17).

La proclamación de la República, en noviembre de 1889, ocurrió en medio de una grave epidemia y, mientras el gobierno negociaba la federalización de los servicios de salud, la vacuna se transformó en institución gubernamental.

En Brasil, el principal competidor de Freire era João Batista de Lacerda, director por largo tiempo (1895-1915) del Museo Nacional de Río de Janeiro (20). En 1883, incriminó otro microbio como el verdadero agente de la fiebre amarilla. Su *Fungus febris flavae* y microorganismos similares, descritos en esa época, tenían una característica común: el polimorfismo, o sea, la capacidad de cambiar de forma y función por influencia del medio, sobre todo de los factores climáticos. Zoólogos, botánicos y bacteriólogos tenían opiniones encontradas al respecto. Pasteur y Koch consideraban el polimorfismo incompatible con procedimientos experimentales rigurosos y con la noción de especificidad etiológica, pero otros investigadores reconocían esa propiedad en los hongos, algas y bacterias que estudiaban. La

Benchimol

cuestión tenía que ver con la clasificación aún problemática de los “infinitamente pequeños”. El término genérico “microbio”, incluso, había sido recientemente acuñado con el propósito, justamente, de contornear las confusas categorías taxonómicas usadas en los textos científicos de la época, que perjudicaban la discusión de la teoría de los gérmenes entre los no especialistas, incluso los clínicos e higienistas (17).

El polimorfismo fue el cemento utilizado por Lacerda para componer su más abarcadora teoría sobre “El microbio patogénico de la fiebre amarilla”, presentada a la Academia Nacional de Medicina y al Congreso Médico Panamericano en 1892-93: todas las descripciones producidas hasta entonces darían cuenta de diferentes fases o formas de un hongo extremadamente proteiforme. En la misma época, George Sternberg, presidente de la *American Public Health Association* de los Estados Unidos, producía una demoledora investigación sobre las teorías y vacunas en boga en el continente (21), al mismo tiempo que buscaba evidencias a favor de un microorganismo parecido al del cólera, descubierto por Robert Koch en 1884. El bacteriólogo alemán y el francés Félix Le Dantec defendían la analogía entre esta enfermedad y la fiebre amarilla, cuyo principal síntoma, el ‘vómito negro’, se localizaba también en el intestino. La tabla rasa creada por Sternberg en el campo entonces saturado de hongos y algas abrió algún camino a los bacilos que competirían por la condición de agente causal de la fiebre amarilla en la década de 1890.

Una nueva generación en campo

En aquellos años, en medio de los desafíos sanitarios sin precedentes enfrentados por la sociedad brasileña, una nueva generación de bacteriólogos despuntó en conflicto abierto con los maestros que la habían introducido a la teoría de los gérmenes. Francisco Fajardo, Eduardo Chapot Prévost, Carlos Seidl, Oswaldo Cruz y otros médicos recién graduados habían pasado por el laboratorio de Freire. Los discípulos se enfrentaron a él

cuando los republicanos lo nombraron director del “Instituto Bacteriológico Domingos Freire”, institución federal con atribuciones tan amplias como aquellas conferidas por el gobierno de São Paulo al Instituto Bacteriológico creado concomitantemente en aquel estado (17). La dirección del instituto paulista fue otorgada a Le Dantec, quien pronto regresó a Francia con materiales para estudiar la fiebre amarilla. Asumió el cargo el vice-director, Adolpho Lutz, quien poseía una considerable experiencia no sólo en clínica y bacteriología, sino también en helmintología, entomología y otras disciplinas que, poco después, conformarían la llamada Medicina Tropical (22).

Son conocidas las polémicas que suscitó con los clínicos a propósito de fiebres que éstos llamaron por diversos nombres, atribuyéndolas a las condiciones telúricas locales, y que Lutz diagnosticó como fiebre tifoidea, basándose en la identificación del bacilo descubierto por Karl Joseph Eberth en 1880. Las llamadas “fiebres paulistas” lo llevaron a emprender la primera investigación epidemiológica sobre la malaria en São Paulo, al mismo tiempo en que, en Río de Janeiro, Fajardo, Chapot Prévost y Oswaldo Cruz investigaban el hematozoario descubierto por Charles Louis Alphonse Laveran, en 1880 (*Oscillaria malariae*, después denominado *Plasmodium malariae*).

Éstos fueron algunos episodios del conflictivo proceso transcurrido en los años de 1890, involucrando a diversos actores sociales en desacuerdo sobre el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de enfermedades que acometían los centros urbanos del Sudeste brasileño, convulsionados por el colapso de la esclavitud, la avalancha inmigratoria, las turbulencias políticas, fruto de la proclamación de la República, y las turbulencias económicas asociadas con la crisis del café y con nuestra revolución industrial retardataria.

Un episodio bien documentado fue la llegada de la peste bubónica a Santos, en 1899, y los conflictos suscitados por el diagnóstico hecho por Adolpho Lutz, Vital Brazil, Chapot Prévost

Fiebre amarilla en Brasil

y Oswaldo Cruz, y cuestionado por clínicos y comerciantes de aquella ciudad portuaria, que exportaba gran parte de la producción cafetalera de Brasil (23). La peste motivó la creación de los Institutos Seroterápicos de Butantã y de Manguinhos. El primero, con la dirección de Vital Brazil, pronto se desprendería del Instituto Bacteriológico de São Paulo, singularizándose por los trabajos en el área del ofidismo. Oswaldo Cruz asumió la dirección técnica del Instituto Seroterápico Federal (más tarde, Instituto Oswaldo Cruz), inaugurado en Río de Janeiro en julio de 1900, cargo que lo llevaría a la dirección de la Salud Pública tres años después (24).

Fiebre amarilla: un atolladero para la salud pública

Como mostró Nara Azevedo (25), este médico, nacido el 5 de agosto de 1872 en el interior de São Paulo, se doctoró en Río de Janeiro en 1892 con una tesis sobre *El transporte microbiano por las aguas*. Al año siguiente, se casó con la hija de un rico negociante portugués. Con su ayuda, Oswaldo Cruz viajó a Francia en 1896 para perfeccionarse en el Instituto Pasteur, en pleno *boom* de descubrimientos de microorganismos patógenos y cuando parecían ilimitadas las perspectivas no sólo de vacunas para la prevención de enfermedades infecciosas, sino también de la seroterapia con fines curativos. Esta tecnología, recién desarrollada para el tétanos y la difteria por Emil von Behring, Shibasaburo Kitasato y Émile Roux, fue presentada por éste en el 8º Congreso Internacional de Higiene y Demografía, realizado en Budapest en 1894.

Al regresar a Brasil, en 1899, Oswaldo Cruz montó un consultorio de enfermedades genitourinarias y un laboratorio de análisis clínicos, el primero de Río de Janeiro. Su primera experiencia importante como bacteriólogo al servicio de la salud pública ocurrió antes del viaje a Francia, en ocasión de una epidemia de cólera que afectó el valle del Paraíba, la columna vertebral de la economía cafetalera. Los informes producidos en

1894-1895 en los laboratorios que Oswaldo Cruz, Francisco Fajardo y Chapot-Prévost mantenían en sus propias residencias, y en el laboratorio público paulista, bajo la jefatura de Adolpho Lutz, comprobaban la presencia del bacilo de Koch en aquella región, sirviendo de base, así, para un riguroso programa de desinfecciones, aislamiento y cuarentenas, implementado por primera vez en ciudades, puertos y estaciones ferroviarias del Sudeste de Brasil. Como jefe de un instituto oficial, Domingos Freire cuestionó la presencia del bacilo de Koch y apoyó a los adversarios del cólera y de la intervención federal, los clínicos del interior que diagnosticaban diarreas determinadas por factores locales. El principal opositor de Koch en Europa era el renombrado higienista bávaro Max von Pettenkoffer (26). Su teoría sobre el papel crucial de las condiciones climáticas y, sobre todo, telúricas en la activación o inactividad de los gérmenes del cólera y de otras enfermedades ejercía considerable influencia también sobre la comprensión de la fiebre amarilla, ya que permitía explicar el carácter estacional y la especificidad geográfica de ésta. Según la *boden theorie* (teoría del suelo), para que ocurriese una epidemia eran necesarios cuatro factores: además del germen, determinadas condiciones relativas al lugar, al tiempo y a los individuos. Por sí solo, el germen no causaba la enfermedad, lo que excluía el contagio directo. La susceptibilidad individual era importante, pero variables relacionadas con el clima y con el suelo actuaban sobre el germen, que maduraba y se transformaba en materia infecciosa, de manera análoga a la transformación de la semilla en planta.

Para los partidarios de Pettenkofer, la insalubridad de Río de Janeiro tenía sus raíces en el “pantano sofocante” que existía debajo de la ciudad, repleto de materia orgánica en putrefacción; cuando era expuesto a las oscilaciones de las capas de agua subterráneas, durante los veranos lluviosos, se activaban los gérmenes allí depositados y florecían las epidemias. Los llamados pavimentos impermeables y el drenado del subsuelo fueron,

Benchimol

así, las medidas consideradas más urgentes para sanear la capital brasileña, entre aquellas recomendadas en el Segundo Congreso Nacional de Medicina y Cirugía de 1899. Floriano Peixoto, jefe del gobierno republicano provisorio, intentó contratar a Pettenkofer para que extirpara la fiebre amarilla del suelo de la ciudad (17).

Después de la crisis del cólera en el valle del Paraíba, una nueva oleada de descubrimientos incriminó a los bacilos como agentes de la fiebre amarilla, ligados ahora con profilácticos similares a los sueros antitetánico y antidiftérico. El personaje más importante de este nuevo ciclo fue Giuseppe Sanarelli, experimentado bacteriólogo italiano que trabajaba en el Instituto Pasteur, antes de ser contratado por el gobierno uruguayo para implantar la medicina experimental en Montevideo. Con el auxilio de jóvenes bacteriólogos de Río de Janeiro, decidió seguir el rastro del microbio de la fiebre amarilla y en una concurrida conferencia en la capital uruguaya, en junio de 1897, anunció el descubrimiento del bacilo icteroide. Meses después, inició en São Paulo las pruebas de campo de un suero curativo. Sus jugadas rápidas obligaron a otros bacteriólogos brasileños a revelar los resultados parciales o finales alcanzados en el mismo campo de investigación.³

La opinión pública de Río de Janeiro y de otras ciudades ya había asimilado la noción de que la fiebre amarilla era causada por un microbio. El relativo consenso fundamentado en la teoría de los miasmas, respecto a lo que debería hacerse para higienizar puertos como Río de Janeiro, dio lugar a un *impasse* y a candentes polémicas sobre los eslabones que deberían romperse en la cadena de la insalubridad urbana. Las elecciones variaban de acuerdo con las características de cada germen incriminado y con el punto de vista de los diversos

actores sociales interesados en la reforma del espacio urbano.

La nueva cosecha de gérmenes de la fiebre amarilla fue recibida con exasperación. La incapacidad de los médicos para decidir, intramuros y entre pares, quién había encontrado la manera de desatar el nudo gordiano de la salud pública brasileña llevó inclusive a la proposición, en el Congreso y en la prensa, de tribunales que dirimieran la cuestión. Pero fue un cambio radical en el enfoque de la enfermedad que llevó a la nueva generación de bacteriólogos al proscenio de la salud pública, con el liderazgo de Oswaldo Cruz.

De la etiología a la transmisión de la fiebre amarilla

Las narraciones sobre este viraje privilegian, en algunos casos, a Estados Unidos y, en otros, a Cuba, de acuerdo con el valor atribuido a dos episodios: la formulación de la hipótesis de la transmisión por el mosquito, de Carlos Juan Finlay en 1880-81, o su demostración por parte del equipo liderado por Walter Reed, en 1900. Según Delaporte (27), la decisión del médico cubano de tomar el mosquito como objeto de estudio y el tiempo transcurrido hasta la confirmación de su teoría son enigmas cuya explicación radica en la medicina tropical inglesa, en las relaciones de filiación conceptual que ligan a Finlay con Patrick Manson –quien descubrió el modo de transmisión de la filariosis en 1879–, y a Walter Reed con Ronald Ross, quien esclareció el modo de transmisión de la malaria.

En los años de 1890, en la prensa médica y en la lega de Río de Janeiro, se multiplicaron las especulaciones sobre el papel de los insectos en la transmisión de enfermedades, incluso la fiebre amarilla. Eran vistos no como hospedadores de microorganismos que cumplieran parte de su ciclo vital en el organismo del insecto parasitado, sino principalmente como agentes mecánicos de transmisión. Se sospechaba de mosquitos, chinches, pulgas, garrapatas y, sobre todo, de las moscas que, pasivamente, transportaban los microbios hasta los

³ Los resultados de Wolf Havelburg, Chapot Prévost, Johannes Paulser, João Batista de Lacerda y otros, así como las controversias suscitadas por estos trabajos se encuentran en Benchimol (17). En este ambiente competitivo, el alineamiento más conspicuo oponía Sanarelli a Freire que, en 1898, profirió una concurrida conferencia en la Facultad de Medicina para contraponerse al italiano.

Fiebre amarilla en Brasil

alimentos, y de allí a la boca, la puerta de entrada del organismo humano. El hecho de ser insectos tan comunes en las ciudades parece haber facilitado su incorporación al imaginario colectivo como fuente de peligro, zumbando en la atmósfera aún contaminada por los miasmas.

La transmisión de la filaria por mosquitos *Culex*, de los hematozoarios de la fiebre de Texas por garrapatas y del protozoario de la nagana, otra enfermedad de bovinos y equinos, por la mosca tse-tse había sido divulgada en Brasil antes del descubrimiento de Ross. En 1898, se leía en los periódicos que los insectos diseminaban los microbios del carbúnculo, de la oftalmia de Egipto, del botón de Biskara (leishmaniasis tropical), del pian (*bouba*) y del muermo. Yersin había verificado que moscas muertas cargaban el bacilo de la peste y podían, por lo tanto, infectar las aguas de beber. Y Joly confirmó que depositaban los bacilos de la tuberculosis en los alimentos y bebidas, cargándolos consigo aún después de muertas y disecadas, idea ya planteada por Utinguassú y Araújo Goes en la Academia de Medicina, en octubre de 1885. En la conferencia de Montevideo (1897), Sanarelli (28) formuló la hipótesis de que existía un moho con poder específico de estimular el desarrollo de las colonias del bacilo icteroide. Lacerda (1900) presentó entonces a *Aspergillus icteroide*: sus esporas serían las “muletas” con que el bacilo de la fiebre amarilla dejaba las atmósferas confinadas para proliferar a la distancia. Al mecanismo de propagación acrecentó, en seguida, las moscas, por haber encontrado sus deyecciones mezcladas con las colonias de moho y bacilos (17).⁴

La impresión que nos dan los artículos escritos al respecto es que las partes componentes de las teorías microbianas estaban como ‘imantadas’ por el campo de fuerza de la medicina tropical. Nuevos eslabones vivos se encajaban en las construcciones elaboradas para explicar la transformación extracorporal del microbio de la fiebre amarilla. En las teorías existentes, el medio exterior era un agente compuesto, orgánico e inorgánico, urbano

4 Sobre el papel de las moscas y de los microbios en el imaginario de la población norteamericana, ver Tomes (29).

y de litoral, caliente y húmedo, donde los hongos, algas y bacilos incriminados cumplían parte de su ciclo vital antes de adquirir la capacidad de infectar a los hombres, apenas en ciertas estaciones del año y en ciertas regiones geográficas. Las redes que esos microorganismos recorrían, interrelacionando suelo, agua, aire, alimentos, navíos, casas y hombres, acogían con dificultad a los invertebrados, puestos en evidencia por la medicina tropical.

Las experiencias realizadas en Cuba en 1900 forman, sin duda, un divisor de aguas en la historia de la fiebre amarilla. Alejaron a la salud pública de las interminables querellas sobre su etiología, permitiendo el desarrollo de acciones capaces, por un tiempo, de neutralizar las epidemias en los núcleos urbanos del litoral de América. Stepan (30) muestra que los norteamericanos sólo se rindieron a Finlay cuando quedó clara su incapacidad de lidiar contra la enfermedad en Cuba, después de ocuparla en febrero de 1898. Parece haber sido importante, también, la confluencia en aquella isla de los médicos norteamericanos, orientados hacia un programa de investigaciones bacteriológicas, con los ingleses, quienes exploraban la fértil problemática de los vectores biológicos de enfermedades.

En 1898, Ross develó el ciclo del parásito de la malaria de las aves en mosquitos *Culex*; al año siguiente, Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami y Giuseppe Bastinelli revelaron el del parásito de la malaria humana en mosquitos del género *Anopheles*. Inmediatamente, se planteó la hipótesis de que los mosquitos cumpliesen idéntico papel en la fiebre amarilla, cuyo diagnóstico clínico con frecuencia se confundía –y por mucho tiempo aún se confundiría– con el de las fiebres causadas por el protozoario descubierto veinte años antes por Laveran. El descubrimiento de Ross y el de los italianos hicieron posible el proyecto, que defendía en Inglaterra Patrick Manson, de invertir en la formación de médicos habilitados para luchar en lo que llamó “medicina tropical”. Ya en 1898, comenzó a funcionar la *Liverpool School of*

Benchimol

Tropical Diseases y, al año siguiente, la *London School of Tropical Medicine* (31-33).

El 30 de junio de 1900, Herbert Edward Durham y Walter Myers, integrantes de la 4ª expedición ultramarina de la Escuela de Liverpool, se dirigieron a Brasil para investigar la fiebre amarilla en la región amazónica. Llevaban la hipótesis de su transmisión por mosquitos, que obtuvo mayor consistencia en La Habana, donde confabularon con los miembros de la misión americana (Walter Reed, su jefe, James Carroll, Jesse William Lazear y Aristides Agramonte). Estuvieron también con el mayor William Crawford Gorgas, jefe del *Bureau of Inspection of Infectious Diseases*; con Henry Rose Carter, del *U. S. Marine Hospital Service*; y también con médicos cubanos: Finlay, Juan Guiteiras Gener, profesor de la Escuela de Enfermedades Tropicales de La Habana, y los doctores Bango y Martínez, clínicos de la ciudad.

En un artículo publicado en septiembre de 1900 (34), Durham y Myers expresaron su escepticismo en relación con el bacilo que perseguían los norteamericanos. Entre las numerosas evidencias conflictivas respecto a la fiebre amarilla, enfatizaban aquellas contrarias a la contagiosidad: ni el contacto con enfermos y sus fomites, ni las necropsias contaminaban al personal médico no inmune; cargas en navíos no transportaban la enfermedad. Parecía casi cierto que el enfermo podía infectar la casa en que vivía. En brotes ocurridos en el Mississippi, en 1898, Carter había podido determinar el tiempo transcurrido entre la aparición de casos infecciosos y casos secundarios: de 14 a 21 días. En la casa infectada, la exposición por algunas horas podía contagiar la enfermedad, con incubación normal de 4 a 5 días. Estas duraciones sugerían “el desarrollo del factor infeccioso en el interior o alrededor de algún agente o materia que se encuentra en el domicilio”. Aunque no conociese su naturaleza, “la teoría propuesta por Finlay, de La Habana, hace unos veinte años, de que la enfermedad se disemina por intermedio de mosquitos deja de parecer tan fantástica a la luz de los recientes descubrimientos relativos a la in-

fección malárica”, escribieron Durham y Myers, “algún medio de transmisión que involucre a un hospedero intermedio –un hospedero amante de la ciudad para esa enfermedad que ama, también, a la ciudad, es más plausible de lo que podría suponerse” (34).

En su primera comunicación, Walter Reed atribuiría el súbito interés por el mosquito, sobre todo, a la lectura de Carter. Para Löwy (35) y Delaporte (27), fue, en realidad, despertado por la yuxtaposición de las observaciones de Carter con la hipótesis de Finlay hecha por Durham y Myers. La sensación que provoca la lectura del primer artículo de éstos es que, si los americanos no hubiesen abrazado la teoría del médico cubano, ella habría sido justificada por los ingleses en el norte de Brasil.

En agosto de 1900, después del paso de los mismos, Lazear inició las experiencias con mosquitos proporcionados por Finlay, mientras Carroll y Agramonte proseguían los estudios (entonces prioritarios) sobre el supuesto bacilo de la fiebre amarilla. En septiembre, Lazear falleció como consecuencia de una picadura accidental. A toda prisa, Reed redactó la Nota Preliminar mencionada arriba (36) e inició experiencias mejor controladas para probar que el mosquito –después clasificado como *Stegomyia fasciata* (actual *Aedes aegypti*)– era el hospedero del “parásito” de la fiebre amarilla, que el aire no transmitía la enfermedad y que los fomites no eran contagiosos.

Cuando Gorgas inició la campaña contra el transmisor en La Habana, las comisiones sanitarias en São Paulo ya combatían las larvas del mosquito. En 1902-1903, Adolpho Lutz y Emilio Ribas, directores respectivamente del Instituto Bacteriológico y del Servicio Sanitario de São Paulo, reprodujeron las experiencias de Reed en la capital paulista para neutralizar las reacciones contra la llamada “teoría habanera” de médicos alineados con bacilos y hongos incriminados hasta entonces (37).

En otros lugares serían verificados los resultados de la comisión Reed. La marina norte-

Fiebre amarilla en Brasil

americana envió a Veracruz, México, a Herman B. Parker, George E. Beyer y Oliver L. Pothier. En Río de Janeiro, estuvieron Hans Erich Moritz Otto y Rudolf Otto Neumann, del Instituto de Enfermedades Marítimas y Tropicales, recién creado en Hamburgo. Por un tiempo más largo, permanecieron en la capital brasileña tres investigadores del Instituto Pasteur de París: Émile Marchoux, Paul-Louis Simond y Alexandre Tourelli Salimbeni (35, 37).

Para Nuno de Andrade (38), director de la recién creada Dirección General de Salud Pública, el descubrimiento de Finlay apenas sumaba un elemento nuevo a la profilaxis de la fiebre amarilla. “Confieso que la hipótesis de la inexistencia del germen de la fiebre amarilla en el medio externo me perturba seriamente,” –declaró– “porque los documentos científicos y nuestra propia observación ha acumulado un mundo de hechos que serán totalmente inexplicables si las deducciones de la profilaxis americana fueran aceptados integralmente”. La indeterminación del microbio dejaba expuesta la teoría habanera a dudas perturbadoras. Nuno de Andrade consideraba la guerra al mosquito en Cuba mera “obra de remate” de las medidas sanitarias que las autoridades militares habían ejecutado antes. Eso fue el centro de la confrontación que se dio en el Quinto Congreso Brasileño de Medicina y Cirugía, realizado en Río de Janeiro, a mediados de 1903. Los partidarios de la teoría de Finlay, liderados por Oswaldo Cruz, llamados “exclusivistas”, hicieron de todo para obtener el aval de la corporación médica a la nueva estrategia de combate a la fiebre amarilla, enfrentando cerrada oposición de los “no convencidos”.

Etiología de la fiebre amarilla: ¿bacilo o protozooario?

En la coyuntura anterior, el ántrax y, en seguida, el cólera y la fiebre tifoidea sirvieron de modelo a los cazadores del microbio de la fiebre amarilla. Ahora, esa búsqueda estaría pautada por otras enfermedades, especialmente aquellas estudiadas por una de las áreas de investigación más di-

námicas de la medicina tropical, la protozoología. Concomitantemente, parasitólogos, bacteriólogos, zoólogos, veterinarios y botánicos reconfiguraban la red de actores que colaboraban o competían en la búsqueda de transmisores alados de enfermedades semejantes a la malaria y a la fiebre amarilla.

La historiografía destaca el hecho de que la comisión Reed no consiguió probar que el agente de esta última era un “virus filtrable”, pero es un anacronismo proyectar sobre este concepto el actual, de virus. En la época de Reed, la filtrabilidad no era incompatible con los supuestos ciclos de vida de protozoarios. Trabajos sobre el paludismo habían diseminado la suposición de que el agente de la fiebre amarilla era un parásito similar al de Laveran. El propio Finlay la defendió en abril de 1903 (39). Los médicos de la marina norteamericana identificaron, en el organismo de *Stegomyia fasciata*, el *Myxococcidium stegomyiae* (40). Simond (41), en Río de Janeiro, también se concentró en un microsporidio del género *Nosema*, localizado en el tubo digestivo de *Stegomyia*.

La expedición de la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool desarrolló sus actividades en Belém do Pará en medio de este viraje, entre agosto de 1900 y mayo de 1901. La investigación pronto salió del rumbo previamente demarcado: Durham y Myers resbalaron hacia adentro de aquel caldo de teorías bacteriológicas conflictivas que venían minando el campo médico con controversias que paralizaban cualquier acción contra la enfermedad (42).

Llegaron a Belém el 24 de agosto de 1900 y su laboratorio fue instalado en el hospital recién inaugurado con el sugestivo nombre de ‘Domingos Freire’. Cinco meses después, los dos contrajeron fiebre amarilla y Myers falleció el 20 de enero de 1901.

Antes de partir hacia Brasil, habían elaborado un programa de investigación para develar la etiología de la enfermedad, ámbito ya saturado de teorías controvertidas. El estudio “tendrá que comenzar desde cero (...). Que existe un microbio de la fiebre amarilla no hay dudas. Sea de natu-

Benchimol

raleza protozoaria o bacteriana, tendremos que empeñarnos para definir su modo de transmisión y su modo de vida en el mundo externo” (43).

Los conocimientos sobre las patologías causadas por parásitos animales y la especificidad geográfica de la fiebre amarilla sugerían un protozoario. Por otro lado, el curso rápido de la enfermedad y la subsecuente inmunidad eran compatibles con especies bacterianas. Para los médicos de Liverpool, desde este punto de vista, las patologías que mejor se prestaban a una analogía eran el botulismo y el tétanos. Una bacteria que causara condición septicémica o que se encontrara en gran número en los tejidos, como en la peste bubónica, no habría escapado al reconocimiento de los investigadores. En 1897, el belga Emile Pierre van Ermengen consiguió encontrar el *Bacillus botulinus* (*Clostridium botulium*) en los órganos de casos mortales, pero en números muy bajos. Aun así, consiguió reproducir la enfermedad por la absorción de la toxina a través del canal alimentario, induciendo en el hígado del animal una alteración grasosa de las más intensas (lesión igualmente característica de la fiebre amarilla). Por otro lado, lo que Durham había verificado respecto a las vías de infección en la nagana, como miembro de la *Tsetse Fly Disease Committee* (1896), podría aplicarse a la fiebre amarilla: el microorganismo podría encontrarse con más facilidad en el sitio primario de la infección o en sus cercanías (42).

En febrero de 1901, Durham publicó en *The British Medical Journal* las conclusiones a las que había llegado con su compañero recién fallecido y que se mantendrían en el informe definitivo (43). En los órganos de los 15 casos que habían pasado por autopsia, habían encontrado no un protozoario, sino un bacilo, probablemente el mismo microorganismo descrito por Sternberg, Freire y Carmona y Valle. Según Durham, no lo habían reconocido porque se teñía con dificultad y, con dificultad también, crecía en medio artificial. “Creemos que las evidencias a favor de la significación etiológica del pequeño y delgado bacilo son más robustas que cualquier otra que se haya presentado hasta

ahora”. En compensación, escribió Durham, “el esfuerzo para demostrar la transmisión de hombre a hombre de la fiebre amarilla por medio de un tipo particular de mosquito, por la reciente Comisión Americana, es difícilmente inteligible en las enfermedades bacilares. Además, no parece (...) satisfacer condiciones endemiológicas. Nos proponemos tratar más extensamente sobre la endemiología y la epidemiología de la enfermedad en una ocasión posterior” (44).

Durham dejó Belém do Pará en mayo de 1901 y no volvió más a ocuparse de la fiebre amarilla, pero el 19 de abril de 1905 desembarcaron en Manaus, capital del estado de Amazonas, otros dos investigadores de la Escuela de Liverpool, Harold Howard Shearme Wolferstan Thomas y Anton Breinl. Su misión era investigar aún la enfermedad y establecer un laboratorio en la región.

En el intervalo entre la 4ª y esta 15ª expedición, transcurrieron procesos muy dinámicos en los ámbitos de la fiebre amarilla y de la medicina tropical.

Adolpho Lutz fue uno de los primeros que integró la red internacional formada en 1899 por el Museo Británico, con el objetivo de registrar en el mundo entero a los mosquitos que pudiesen transmitir enfermedades. Durante todo el siglo XIX, habían sido descritas apenas 42 especies en el ámbito de la familia de los culicídeos. Solamente en la primera década del siglo XX, fueron más de doscientas especies nuevas, la mayoría descubiertas por Theobald, Lutz y un entomólogo del Museo Nacional de Washington, Daniel William Coquillett (45,46).

En 1899, Lutz comenzó a estudiar la distribución de *Culex taeniatus* y *Culex fatigans*, inquilinos frecuentes en las viviendas humanas. Rápidamente concluyó que el primero era el único capaz de explicar la distribución de la fiebre amarilla en São Paulo. La especie fue descrita con varios nombres en todos los lugares donde reinaba la enfermedad. En 1901, al crear el género *Stegomyia*, Theobald incluyó las especies de *Culex* asociadas con la transmisión de la fiebre amarilla, incluso

Fiebre amarilla en Brasil

Culex fasciatus, utilizada en las experiencias hechas por la comisión Reed. La especie de ahí en adelante incriminada pasó a llamarse *Stegomyia fasciata*.⁵ Los médicos de los institutos de París, Hamburgo y Liverpool enviados a Brasil también estudiaron a los mosquitos, asociándolos con la transmisión de la fiebre amarilla o descartándolos de ésta.

En septiembre de 1905, aplacada la enfermedad en la capital brasileña, Oswaldo Cruz inició la inspección de los puertos marítimos y fluviales del Nordeste, Norte y Sur de Brasil, con la intención de reunir elementos para la reorganización de los servicios de salud en el litoral y para un plan de control de la fiebre amarilla de mayor alcance. Esos viajes pueden encararse como primera expresión, en el contexto republicano, de un proyecto sanitario de ámbito nacional que sólo ganaría peso en los años 1920, con la creación del Departamento Nacional de Salud Pública (48,49).

En noviembre de 1905, en Manaos, Oswaldo Cruz tuvo la oportunidad de conocer a Wolferstan Thomas. Poco tiempo después de llegar a la capital amazonense con Anton Breinl, ambos contrajeron fiebre amarilla. Breinl regresó a Inglaterra, pero Thomas permaneció al frente de *The Yellow Fever Research Laboratory*. Algunos dirigentes de la Escuela de Liverpool criticaron la decisión de crear ese laboratorio, ya que su personal no daba muy buena cuenta sobre las expediciones a África, India y Medio Oriente, teniendo como objetivo, al principio, la malaria (33). En la expedición a Gambia, en 1902, John Everett Dutton demostró la presencia de un tripanosoma en la sangre de una víctima de la enfermedad del sueño. Las expediciones a Senegambia (1902) y al Congo (1903-4) estaban ya orientadas hacia las tripanosomiasis. Fue, justamente, en este terreno que Thomas ganó proyección. En 1903, este médico canadiense asumió la dirección de un laboratorio inaugurado en la zona rural cercana a Liverpool para estudios de medicina veterinaria

⁵ Ese mosquito "tuvo 36 sinónimos desde el año 1762, cuando Lineu lo clasificó como *Culex aegypti*, hasta 1926, cuando Silver lo denominó *Aedes aegypti*" (47).

tropical. El *Runcorn Research Laboratory* entró en operación poco antes de la partida hacia el Congo de la 12ª expedición de la Escuela, integrada por John Lancelot Todd, John Everett Dutton y Cuthbert Christy, encargados de proseguir allá los estudios sobre tripanosomiasis (50). Thomas demostró entonces que un compuesto orgánico arsenical, el atoxyl, parecía ser eficiente en el tratamiento de esas enfermedades. Consta que Anton Breinl, ya para entonces uno de sus colaboradores, contrajo la enfermedad del sueño y se curó con aquella droga. Ehrlich visitó Runcorn y sus propias investigaciones con el atoxyl lo llevarían, en 1910, al *Salvarsan*, primer remedio eficaz contra la sífilis (51).

No deja de ser intrigante la decisión de enviar a la Amazonia a los dos principales cuadros involucrados en las investigaciones sobre drogas relacionadas con la tripanosomiasis, cuando éstas estaban en auge y en un momento en que la enfermedad del sueño y las epizootias constituían desafíos urgentes en África y en otras zonas colonizadas o disputadas por los británicos. Claro, eran importantes sus intereses comerciales en la Amazonia y, de modo general, en aquella parte del mundo aún llamada las Indias Occidentales. Pero quiero sugerir una hipótesis para conectar el laboratorio de Manaos con aquella frontera avanzada de las investigaciones en medicina tropical.

Dijimos antes que las analogías entre malaria y fiebre amarilla llevaron a muchos investigadores a la suposición de que el agente de esta última fuera también un protozooario ultramicroscópico y filtrable.

1905 fue el año en que Fritz Richard Schaudinn, joven protozoólogo de Hamburgo, con el auxilio del dermatólogo Erich Hoffmann, anunció el descubrimiento del microorganismo de la sífilis. Creó el género *Treponema* para acomodar *Spirochaeta pallida* (*Treponema pallidum*), el agente de la sífilis, pues veía en él características diferentes de los demás organismos pertenecientes al género *Spirochetes*, creado en 1835 por Christian Gottfried Ehrenberg. Eran percibidos, en la época

Benchimol

de Schaudinn, como bacterias o como protozoarios y, en muchos casos, en virtud del diminuto tamaño, con propiedades de los “virus ultramicroscópicos y filtrables”.

Según Prowazek (52), el descubrimiento de *T. pallidum* fue la coronación de las investigaciones de Schaudinn sobre los hemosporidios, protozoarios parásitos de corpúsculos de sangre de los vertebrados (Hemosporida) y cuyos ciclos de vida incluyen estadios en los que adquieren la forma de espora o quiste. Schaudinn suponía que fases del desarrollo de *Spirochaeta* eran comunes a otros parásitos de la sangre, como los tripanosomas y los plasmodios de la malaria. En 1904, presentó los resultados de sus experimentos en el búho *Athene noctua*, en el que había encontrado formas de parásitos de la sangre ya identificadas por el ruso Danilevskiĭ y estudiados por Ziemann⁶ y Laveran, cuyos ciclos de vida podían incluir mosquitos como hospederos intermedios.

“Espero poder probar que los oocinetos de los plasmodios están formados de manera semejante a las aglomeraciones de *Spirochaeta*”, escribió Schaudinn en 1904 (55). Estos proliferaban en el intestino del mosquito donde se tornaban tan pequeños que atravesaban el filtro de Chamberland. “Por eso, no considero más que sea prueba contra la naturaleza protozoaria de un agente patogénico el hecho de atravesar nuestros aparatos de filtrado

6 Las primeras investigaciones sobre los parásitos de la sangre de pájaros fueron realizadas por Vasiliiĭ Iakovlevich Danilevsky, que publicó en 1885-1886 *Zur Parasitologie des Blutes* y, en 1888-1889, *La parasitologie comparée du sang*. En 1890, Kruse propuso *Haemoproteus*, como género para esos organismos. En las dos décadas siguientes, fue dedicado un considerable trabajo para la diferenciación morfológica entre los parásitos del género *Plasmodium* y los que habitan la sangre de pájaros. El interés sobre la cuestión se debía a la semejanza con los que causaban la malaria. Sachs (53) relaciona las principales publicaciones al respecto. Schaudinn, en el trabajo citado aquí, se refiere a H. Ziemann, que independientemente de Danilevskiĭ, trabajó con parásitos del búho (los *Leucocytozoa*). La obra mencionada es *Ueber Malaria – und andere Blutparasiten nebst Anhang: Eine wirksame Methode der Chromatin – und Blutfarbung* (Jena, 1895). Al respecto ver también Slater (54).

más finos” (ibidem). Al presentar las metas subsecuentes de sus investigaciones, comentaba:

Mis observaciones sobre la disminución de las espiroquetas durante su reproducción me llevan a suponer que también puedan ser los agentes patógenos de la fiebre amarilla. Como su hospedero intermedio es conocido, sería necesario, en primer lugar, examinar cuidadosamente los tubos de Malpighi (...). Si ahí los parásitos fuesen tan pequeños que no pudiesen más ser identificados como individuos aislados, tal vez sea posible llevarlos a la aglutinación (...) para, así, hacerlos visibles. Sin embargo, tal vez se formen también en la sangre de la persona enferma ciertos estadios (gametos) que, como en la fiebre recurrente, aún no han sido reconocidos como parásitos. En todo caso, quisiera sugerir que se inicie la investigación sobre la fiebre amarilla a la luz de los puntos de vista ofrecidos por mis resultados (55).⁷

Esta premisa orientó las investigaciones realizadas por Otto y Neumann, de la Escuela de Hamburgo, cuando estuvieron en Río de Janeiro en 1904, en el auge de la campaña llevada a cabo por Oswaldo Cruz. Trajeron un “ultramicroscopio”, uno de los primeros fabricados por la firma Zeiss, para hacer visibles partículas ultramicroscópicas. No fueron conclusivos los resultados de sus investigaciones con sangre y líquido cerebro-espinal de enfermos, por primera vez examinado por analogía con la enfermedad del sueño y la sífilis, con sus notorias manifestaciones neurológicas (56).

Arthur Marston Stimson, del *United States Public Health Service*, fue el primero que describió, en 1907, un *Spirochaeta* en los tejidos de una víctima de la epidemia de fiebre amarilla que se propagaba en Nueva Orleans (57). Tenía terminaciones en forma de gancho y, por eso, fue bautizado como *Spirochaeta interrogans*.

Harold Seidelin, otro investigador de la

7 El trabajo fue reseñado en *The British Medical Journal* (25.2.1905:442-444). Él había leído la descripción de Parker, Beyer y Pothier (40) sobre el *Myxococcidium*, “un esquizomiceto semejante al que encontré en todos los dípteros picadores que analicé (...) No creo que esos parásitos tengan algo que ver con la fiebre amarilla”.

Fiebre amarilla en Brasil

Escuela de Liverpool, en México, en 1911, incriminó a *Paraplasma flavigenum* como el agente de la fiebre amarilla (58), pero esta teoría efímera quedó a la sombra de la hipótesis de Schaudinn que ganó mucho terreno durante la Primera Guerra Mundial, cuando los japoneses incriminaron una espiroqueta como agente de la ictericia hemorrágica, enfermedad que conocemos hoy como leptospirosis. Si desenredamos esta historia, llegaremos a la campaña para la erradicación de la fiebre amarilla iniciada después de la guerra, al amparo de la Junta Sanitaria Internacional de la Fundación Rockefeller, campaña en parte apoyada en el descubrimiento realizado por Hideyo Noguchi, en Ecuador, en 1918, de *Leptospira icteroides* como supuesto agente de la fiebre amarilla (59-62).

Pero retrocedamos a 1905, a la llegada de Thomas y Breinl a Manaos con una droga recién descubierta y con amplio potencial para explorar el tratamiento de enfermedades relacionadas con tripanosomas y con microorganismos clasificados como protozoarios o semejantes a éstos. Existen indicios de que Thomas probó el atoxyl en enfermos de fiebre amarilla en Manaos. Hay evidencias concretas de que la droga fue utilizada en la isla de Marajó, en el tratamiento de caballos atacados por la enfermedad conocida como mal de caderas. En 1907, cuando aún era director del Instituto Bacteriológico de São Paulo, Adolpho Lutz fue contratado por el gobierno de Pará para estudiar las epizootias que afectaban al ganado en aquella isla. Además de confirmar que eran causadas por *Trypanosoma equinum* descubierto por Miguel Elmassian, director del Instituto Bacteriológico de Asunción, Lutz confirmó una observación popular sobre la receptividad a la enfermedad de los carpinchos, reservorio silvestre del parásito. Verificó, incluso, que los principales transmisores de *Trypanosoma equinum* eran dos especies de tábanos muy abundantes en los campos de cría, *Tabanus importunus* y *T. trilineatos*. El *trypanot*, desarrollado por Ehrlich, y el atoxyl, de Thomas,

hacían desaparecer los tripanosomas de la sangre, pero días después resurgían (63).

En octubre de 1907, Lutz pasó un día en Manaos con Wolferstan Thomas. Ciertamente conversaron sobre las tripanosomiasis y su tratamiento, pero deben haber abordado otro trabajo que el médico inglés desarrollaba allí. Al comienzo de aquel año, había publicado una nota preliminar (64) sobre la inoculación exitosa de la fiebre amarilla en un chimpancé, al contrario de las experiencias realizadas por Marchoux y Simond en Río de Janeiro. El trabajo de Thomas casi no tuvo repercusión. Entre los especialistas, estaba tan arraigada la convicción de que ningún otro animal, además del hombre, era susceptible a la enfermedad, y tan perturbadoras eran las consecuencias del otro hospedero vertebrado para la estrategia consagrada de combate a la enfermedad, que las implicaciones del trabajo sólo serían reconocidas veinte años después, cuando naufragaron en la costa occidental de África, no sólo la teoría etiológica de Noguchi sino también las nociones fundamentales establecidas en el pasaje del siglo XIX al XX: transmisión por una única especie de mosquito de una enfermedad que tendría apenas un hospedero vertebrado, el hombre (61).

En 1928, casos aislados evolucionaron hacia una epidemia de grandes proporciones en Río de Janeiro, lo que representó el golpe de misericordia para la llamada teoría de los focos-clave y para la creencia de que la erradicación de la fiebre amarilla sería una tarea simple. La Fundación Rockefeller promovió entonces una completa reorganización de la campaña en curso en Brasil.

Después de la trágica muerte de Noguchi en Acra, el virus –ahora sí asimilable al concepto que se tiene hoy sobre esa clase de microorganismo– permanecía invisible y sujeto a n incógnitas.

Las comunicaciones de Adrian Stockes, Johannes A. Bauer, Paul Hudson (65,66) y otros investigadores de la Fundación Rockefeller, con sede en Lagos, Nigeria, provocaron un *boom* de es-

Benchimol

tudios experimentales sobre la enfermedad.⁸ En el ámbito de la virología, disciplina que se desprendía del semillero pasteuriano para volverse autónoma, se desarrollaban diversas técnicas bioquímicas nuevas para la manipulación del agente de la fiebre amarilla. Dos líneas de investigación fueron inmediatamente asumidas por los laboratorios de Brasil: verificar la sensibilidad de otros monos y la identidad de los entonces llamados “virus africano” y “virus americano”. Las experiencias realizadas en el Instituto Oswaldo Cruz, en el laboratorio de Bahía y en el Instituto Butantan, en São Paulo, confirmaron la sensibilidad de *Rhesus* y de *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) al virus aislado en Brasil. Norteamericanos e ingleses en África, Hindle en Inglaterra, Aragão, Costa Cruz y otros científicos en Manguinhos y Lemos Monteiro en el Butantan verificaron diversas propiedades del virus. Utilizando muchas veces preparados orgánicos que viajaban largas distancias, investigaban medios de cultivo más adecuados para obtener la rápida multiplicación del virus y la conservación de su capacidad de infectar por el mayor tiempo posible (67).

El diagnóstico de la fiebre amarilla dependía de la interpretación de señales clínicas, muy engañosas, o de la observación de lesiones en los órganos y tejidos sólo visibles después de la muerte del enfermo. Un marco en la anatomía patológica de la enfermedad fue establecido en el Instituto Oswaldo Cruz, cuando Magarinos Torres (68-71) describió las inclusiones intranucleares que llevan su nombre, similares a aquellas producidas por otros virus estudiados por Benjamin Lipschütz y Ernest William Goodpasture.

En algunos pocos pacientes vivos, se utilizó la técnica de diagnóstico llamada “prueba de protección” o de “neutralización para diagnóstico retrospectivo”. Para saber si un individuo había contraído o no la enfermedad, se inoculaba su suero en un mono y, en seguida, se verificaba si éste resistía o no a la infección inducida por la

inoculación del virus. La técnica pudo ser utilizada a gran escala a partir de 1930, gracias al descubrimiento de Max Theiler de que ratones blancos eran sensibles a la infección cuando eran inoculados por vía intracerebral.

Los dos métodos de diagnóstico retrospectivo —aquel realizado en cadáveres y el que se aplicaba en los sobrevivientes— fueron ampliamente utilizados por el Servicio de Fiebre Amarilla. El primero tuvo que ser adaptado al nuevo contexto socio-espacial. La técnica ejecutada por patólogos en hospitales o laboratorios se convirtió en un método posible de ser difundido en regiones en las que no existían profesionales de la salud y la violación de cadáveres constituía una infracción muy seria para los códigos sociales de conducta. Se diseminaron, a partir de entonces, los puestos de viscerotomía en numerosas localidades de Brasil, iniciándose concomitantemente los estudios sistemáticos de distribución de la inmunidad a la fiebre amarilla por medio de las pruebas de protección en ratones.

Ésas fueron las brújulas de la gran investigación epidemiológica que se prolongó hasta 1937. Los datos así obtenidos confirmaron la sospecha de que la fiebre amarilla constituía un problema mucho más extenso de lo que se imaginaba.

En 1930, fueron notificados casos sospechosos en Santa Teresa, región caracterizada por valles escarpados y estrechos formados por ríos que bajan por las laderas verdes de la sierra para afluir hacia el río Doce, en la parte central del estado de Espírito Santo. Las pruebas de inmunidad y los exámenes de tejido hepático, hechos allí, enterraron las últimas dudas sobre la existencia del “tifo negro”, como los nativos denominaban a la fiebre amarilla. En un trabajo publicado en 1933, Fred Soper y colaboradores concluyeron que el virus era transmitido por uno o más vectores muy diseminados, aunque ineficientes, ya que los casos nunca alcanzaban una densidad comparable a la de las epidemias urbanas (72). Las incógnitas de la fiebre amarilla silvestre motivaron un vasto programa de investigación, incluyendo virólogos,

⁸ Los estudios publicados en esa coyuntura de transición están comentados en Benchimol *et al.* (61)

Febre amarilla en Brasil

zoólogos y entomólogos, que se prolongó con intensidad hasta los años 1950, con gran intercambio de información entre los investigadores que trabajaban en los continentes americano y africano.

La ruptura producida en África Occidental abrió camino para una nueva producción de vacunas contra la fiebre amarilla, de la cual resultaría la que se utiliza actualmente (67). Ésta fue desarrollada de una cepa (17D) del virus extraído del africano Asibi, en junio de 1927, modificada por cultivos sucesivos en medios diversos –monos, mosquitos, tejido embrionario de ratones con sueros normales y heterólogos– hasta llegar al pase seriado *in vitro*, en medio de cultivo que contiene tejido de embrión de gallina despojado del sistema nervioso central. A partir del subcultivo 214 –contado desde el Asibi original–, se iniciaron muchas series paralelas, algunas por pase directo en huevos embrionados. Se llegó, en 1937, a una cepa que producía reacciones benignas cuando era inoculada en monos *Rhesus* y que resultó un inmunizante eficaz contra inoculaciones subsecuentes de material altamente virulento. Por esas cualidades, se lo llamó virus “camarada”.

CONCLUSIÓN

Finalizo este artículo invocando a Bruno Latour (1987). Al analizar el proceso siempre colectivo, tumultuoso, de producción de hechos científicos y artefactos técnicos, propone la distinción entre lo que llama mecanismo primario y secundario. El primero se refiere a la movilización, a través de un conjunto de estrategias, del mayor número posible de aliados que, al participar en la construcción del hecho o artefacto o al apropiarse de ellos, ayudan a estabilizarlo y diseminarlo, hasta que se transforme en una caja negra, en un dato que nadie más cuestiona y que todos utilizan rutinariamente. Cuando esto sucede, entra en operación el segundo mecanismo, que concierne a la atribución de responsabilidad. Es fruto de estrategias implementadas *a posteriori*, con el fin de limitar al máximo el número de actores. Se trata de una operación de falseamiento del proceso

real de construcción de los hechos, que lleva a las concepciones estereotipadas y no históricas que el sentido común, de profanos y científicos, tiene sobre la ciencia: hombres especialmente bien dotados que descubren leyes y teorías universalmente aceptadas como verdaderas, que ofrecen cuadros cada vez más completos sobre el funcionamiento real de la naturaleza.

Ese mecanismo de falseamiento funciona de manera especialmente perversa cuando se trata de hechos y artefactos refutados, después de cumplir su tiempo de existencia. Cuando nos deshacemos de la dicotomía éxito/fracaso como criterio para la selección de lo que debe estudiarse para recuperar la historia de la construcción de esos hechos y artefactos, cuando nos esforzamos para colocarnos en la perspectiva de sus formuladores, encarando sus proyectos como apuestas inciertas que podrían resultar o no, si abstraemos el veredicto proferido más tarde por la historia para acompañar su devenir y para apreciar la distancia que recorrieron en la dimensión de lo real, las implicaciones para los posicionamientos recíprocos de los actores sociales afloran y se destacan en nuestro campo visual múltiples personajes e instituciones involucrados en una dinámica social compleja, la única que permite entender, verdaderamente, a larga duración, cómo emergen las ideas y los objetos que aceptamos como verdaderos.

REFERENCIAS

1. **Ackerknecht EH.** Anticontagionism between 1821 and 1867. *Bull Hist Med* 1948; 22:562-93.
2. **Ferreira LO.** Os periódicos médicos e a criação de uma agenda sanitária para o Brasil, 1827-1843. *Hist Cienc Saude-Manguinhos* jul/out 1999; 6 (2): 331-51.
3. **Chalhoub S.** Cidade febril: cortiços e epidemias na corte imperial. São Paulo: Companhia das Letras; 1996.
4. **Machado R.** Danação da norma: medicina social e constituição da psiquiatria no Brasil. Rio de Janeiro: Graal; 1978.
5. **Costa JF.** Ordem médica e norma familiar. Rio de Janeiro: Graal; 1979.
6. **Rodrigues C.** Lugares de mortos na cidade dos vivos. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Cultura, Turismo e Esportes, Departamento Geral de Documentação e Informação Cultural; 1997.

Benchimol

7. **Benchimol JL.** Pereira Passos: um Haussmann tropical. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Cultura, Turismo e Esportes, Divisão de Editoração; 1992 (Biblioteca Cultural 11).
8. **Inspetoria Geral de Higiene.** Relatório dos trabalhos da Inspetoria Geral de Higiene, de 10 de janeiro de 1891 a maio de 1892, apresentado ao Sr. Dr. Fernando Lobo Leite Pereira, Ministro de Estado dos Negócios do Interior, pelo Dr. Bento Gonçalves Cruz, Inspetor Geral de Higiene. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1892.
9. **Edler FC.** O debate em torno da medicina experimental no segundo reinado. *Hist Cienc Saude-Manguinhos* jul/out 1996; 3 (2): 284-99.
10. **Geison G.** A ciência particular de Louis Pasteur. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2002.
11. **Salomon-Bayet C (Org).** Pasteur et la revolution pastoriene. Paris: Payot; 1986.
12. **Freire D, Rebourgeon C.** Pathologie expérimentale: le microbe de la fièvre jaune. inoculation préventive. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences* 10.11.1884; 99 (19): 804-6.
13. **Vallery-Radot R.** A vida de Pasteur. Rio de Janeiro: Casa Editora Vecchi; 1951.
14. **Vallery-Radot R.** Pasteur e Pedro II: conferência realizada no Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro, a 11 de setembro de 1929. *Rev Inst Hist Geogr Bras* 1930; 160 (t. 106): 397-411.
15. **Carmona y Valle M.** Etiologia da febre amarela pelo sr. dr. Carmona, professor de clínica médica do México. *União Medica* 1882; 2: 411-22.
16. **Carmona y Valle M.** Leçons sur l'étiologie et la prophylaxie de la fièvre jaune. Mexico: Imprimerie du Ministère des Travaux Publics; 1885.
17. **Benchimol JL.** Dos micróbios aos mosquitos: febre amarela e a revolução pasteuriana no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz, UFRJ; 1999.
18. **Freire D, Gibier P, Rebourgeon C.** Thérapeutique: résultats obtenus par l'inoculation préventive du virus atténué de la fièvre jaune, à Rio de Janeiro. *CR Seances Acad Sci avr. 1887a*; (t. 104): 1020-2.
19. **Freire D, Gibier P, Rebourgeon C.** Médecine expérimentale: du microbe de la fièvre jaune et de son atténuation. Deuxième note. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences* 21.3.1887b; (t. 104): 858-60.
20. **Lacerda JB.** Fatos do Museu Nacional do Rio de Janeiro: recordações históricas e científicas fundadas em documentos autênticos e informações verídicas. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1905.
21. **United States Marine Hospital Service.** Report on the etiology and prevention of yellow fever by George M. Sternberg, Lieut, colonel and surgeon, U. S. Army. Published by order of the Secretary of the Treasury, in accordance with the act of Congress approved March 3, 1887. Washington: Government Printing Office; 1890.
22. **Benchimol JL.** Adolpho Lutz: um estudo biográfico. *Hist Cienc Saude-Manguinhos* jan/abr 2003; 10 (1): 13-83.
23. **Telarolli Jr R.** Poder e saúde: as epidemias e a formação dos serviços de Saúde em São Paulo. São Paulo: Unesp; 1996.
24. **Benchimol JL, Teixeira LA.** Cobras, lagartos e outros bichos: uma história comparada dos institutos Oswaldo Cruz e Butantan. Rio de Janeiro: UFRJ, Casa de Oswaldo Cruz; 1993.
25. **Azevedo N.** Oswaldo Cruz: la ciencia al servicio de la nación. *Rev Biomed* 2010; 21:49-62.
26. **Hume EE.** Max von Pettenkofer's theory of the etiology of cholera, typhoid fever and other intestinal diseases: a review of his arguments and evidence. *Ann Med Hist* 1925; 2 (4): 390-53.
27. **Delaporte F.** Histoire de la fièvre jaune. Paris: Payot; 1989.
28. **Sanarelli G.** Étiologie et pathogénie de la fièvre jaune par le dr. Sanarelli. *Ann Inst Pasteur (Paris)* juin 1897; 11 (6): 433-522; sept. 1897B; 11 (8): 673-98.
29. **Tomes N.** The gospel of germs: men, women and the microbe in American life. Cambridge: Harvard University Press; 1998.
30. **Stepan N.** The interplay between socio-economic factors and medical science: yellow fever research, Cuba and the United States. *Soc Stud Sci* 1978; 8: 397-423.
31. **Power HJ.** Tropical medicine in the twentieth century: a history of the Liverpool School of tropical medicine 1898-1990. London: Kegan Paul International; 1999.
32. **Worboys M.** Germs, malaria and the invention of mansonian tropical medicine: diseases in the tropics to tropical diseases. En: Arnold D. Warm climates and western medicine: the emergence of tropical medicine 1500-1900. Amsterdam: Rodopi; 1996. p. 181-207.
33. **Wilkinson L, Power H.** The London and Liverpool schools of tropical medicine 1898-1998. *Br Med Bull* 1998; 54 (2): 281-92.
34. **Durham HE, Myers W.** Liverpool School of Medicine: yellow fever expedition: some preliminary notes. *Br Med J* 8.9.1900; 2 (2071): 656-7.
35. **Löwy I.** La mission de l'Institut Pasteur à Rio de Janeiro: 1901-1905. En: Morange M. L'Institut Pasteur, contribution à son histoire. Paris: La Découverte; 1991. p. 195-279.
36. **Reed W, Carroll J, Agramonte A, Lazear JW.** The etiology of yellow fever. A preliminary note. *Public Health Papers and Reports*. New York: 26, 37-55, 1900.
37. **Benchimol JL, Sá MR.** Insetos, humanos e doenças: Adolpho Lutz e a medicina tropical. En: Benchimol JL,

Fiebre amarilla en Brasil

- Sá MR, organizadores. Adolpho Lutz, obra completa v. 2 livro 1: Febre amarela, malária & protozoologia = Yellow fever, malaria & protozoology. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005. p. 43-244.
38. **Andrade N.** A profilaxia da febre amarela. *Rev Med de S. Paulo* 1902; 319-25.
 39. **Finlay CJ.** Concepto probable de la naturaleza y el ciclo vital del germen de la fiebre amarillas. *Revista de Medicina Tropical*. Havana, abril de 1903. En: Finlay CJ. *Obras Completas*. Havana (CU): Academia de Ciencias de Cuba, Museu Historico de las Ciencias Medicas Carlos J. Finlay; 1967. t. 3. p. 151-8.
 40. **Parker HB, Beyer GE, Pothier OL.** Report of the working party I, Yellow Fever Institute: a study of the etiology of yellow fever. *Yellow Fever Institute Bulletin*, n.13, mar. 1903. U. S. Public Health and Marine Hospital Service. Washington: Government Printing Office; 1903.
 41. **Simond PL.** Note sur une sporozoaire du genre *Nosema*, parasite du *Stegomyia fasciata*. *C R Seances Soc Biol Fil* 1903; (t. 55): 1335-7.
 42. **Benchimol JL.** Bacteriologia e medicina tropical brasileiras: uma incursão a partir da Amazônia (1900-1901). *Bol Mus Para Emilio Goeldi Cienc Hum*. Belém maio/ago 2010; 5 (2): 315-44.
 43. **Durham HE.** Report of the yellow fever expedition to Pará: memoir VII. London: Longmans, Green & Co; 1902 (Published for The University Press of Liverpool).
 44. **Durham HE, Myers W.** Liverpool School of tropical medicine: yellow fever expedition [Abstract of interim report]. *Br Med J* 23.2.1901; 1 (2095): 450-1.
 45. **Benchimol JL, Sá MR.** Adolpho Lutz e a entomologia médica no Brasil: apresentação histórica = Adolpho Lutz and medical entomology in Brazil: historical introduction. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006. vol. 2, t. 3.
 46. **Benchimol JL.** Adolfo Lutz and the origins of medical entomology in Brazil. *Parassitologia* 2006; 47 (3-4): 279-89.
 47. **Franco O.** História da febre amarela no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 1969.
 48. **Hochman G.** A era do saneamento: as bases da política de saúde pública no Brasil. São Paulo: Hucitec, AN-POCS; 1998.
 49. **Lima NT.** Um sertão chamado Brasil. Rio de Janeiro: IUPERJ, UCAM; 1999.
 50. **Lyons M.** The colonial disease: a social history of sleeping sickness in northern Zaire, 1900-1940. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
 51. **Riethmiller S.** Erlich, Bertheim and Atoxyl: the origins of modern chemotherapy. *Bull Hist Chem* 1999; (23): 28-33.
 52. **Prowazek S.** Fritz Schaudinn. En: Prowazek S. Fritz Schaudinn arbeiten: herausgegeben mit unterstützung der hamburgischen wissenschaftlichen stiftung. Hamburg: Leopold Voss; 1911.
 53. **Sachs IB.** Certain blood-inhabiting protozoa of birds in the vicinity of Urbana, Illinois. *Trans Am Microsc Soc* jul 1953; 72 (3): 216-27.
 54. **Slater LB.** Malarial birds: modeling infectious human disease in animals. *Bull Hist Med* 2005; 79 (2): 261-94.
 55. **Schaudinn F.** Generations und wirtswechsel bei trypanosoma und spirochaete. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte* 1904; 20 (3): 566-73.
 56. **Otto M, Neumann RO.** Studien uber das gelbe fieber in Brasilien wharend der auf verallassung des Institutres fur Schiffsund Tropenkrakheiten inn Hamburg im sommer, 1904: ausgefuhrten gelbfieberexpedition. Leipzig: [s.n.]; 1906. p. 49-64.
 57. **Stimson AM.** Note on an organism found in yellow-fever tissue. *Public Health Rep* [1907]; 22 (18): 541.
 58. **Cervera-Andrade A.** Harald Seidelin: su labor en Yucatán, México. *Rev Biomed* 2002; 13: 221-4.
 59. **Cueto M (Org).** Missionaries of science: the Rockefeller Foundation & Latin America. Bloomington: Indiana University Press; 1994. p. 52-71.
 60. **Cueto M.** The cycles of eradication: the Rockefeller Foundation and Latin American public health, 1918-1940. En: Weindling, organizador. *International health organizations and movements, 1918-1939*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p. 222-43.
 61. **Plesset IR.** Noguchi and his patrons. New Jersey: Associated University Press; 1980.
 62. **Benchimol JL, Sá MR, Kodama K, Andrade MM, Cunha VS.** 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; 2009.
 63. **Benchimol JL, Sá MR, organizadores.** Adolpho Lutz, obra completa v. 3 livro 3: Viagens por terras de bichos e homens = Travels through lands of creatures and men. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2007.
 64. **Thomas HW.** Yellow fever in chimpanzee. *Br Med J* 1907; 138.
 65. **Stokes A, Bauer JH, Hudson PN.** Transmission of yellow fever to *Macacus rhesus*, preliminary note, *J Am Med Assoc* 1928; 90: 253-4.
 66. **Stokes A, Bauer JH, Hudson PN.** Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *Am J Trop Med Hyg* 1928; 8: 103-64.
 67. **Benchimol JL (Coord).** Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2001.

Benchimol

68. **Torres CM.** Inclusions nucléaires acidophiles (dégénérescence oxychromatique) dans le foie de *Macacus rhesus* inoculé avec le virus brésilien de la fièvre jaune. C R Seances Soc Biol Fil 1928; (t. 2): 1344-5.
69. **Torres CM.** Inclusions intranucléaires et necrobiose chez *Macacus rhesus* inoculé avec le virus de la fièvre jaune. C R Seances Soc Biol Fil 1928; (t. 2):1655-6.
70. **Torres CM.** Dégénérescence oxychromatique dans le foie de *Macacus rhesus* et *M. cynomolgus*, accompagnant les lésions typiques de la fièvre jaune expérimentale; son absence dans le foie de singes non inoculés. C R Seances Soc Biol Fil 1928; (t. 2): 1669-71.
71. **Torres CM.** L'importance de la dégénérescence oxychromatique des cellules du foie chez *Macacus rhesus* inoculé avec le virus brésilien de la fièvre jaune. C R Seances Soc Biol Fil 1928; (t. 2): 1671-2.
72. **Soper FL,** Penna H, Cardoso E, Serafim Jr J, Frobisher Jr M, Pinheiro J. Yellow fever without *Aedes aegypti*: study of a rural epidemic in the Valle do Chanaan, Espírito Santo, 1932. Am J Hyg 1933; 18: 555-87.
73. **Latour B.** Science in action. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1987.