

JOÃO ARRISCADO NUNES

A IMPORTÂNCIA DA “BAIXA” TECNOLOGIA NA INOVAÇÃO EM BIOMEDICINA, OU O CAMINHO “MODESTO” PARA O PRÉMIO NOBEL¹

Em Julho de 2005, o Prémio Nobel da Medicina ou Fisiologia foi atribuído a dois australianos, o patologista Robin Warren e o médico Barry Marshall, pelo seu trabalho sobre a bactéria *Helicobacter pylori* e a sua relação com patologias comuns da região gástrica. Para alguns, a distinção não era senão o reconhecimento, há muito merecido, de uma contribuição de grande relevância para a medicina. Para outros, ela significou o triunfo de um estilo de investigação em medicina com raízes nos trabalhos pioneiros da microbiologia do século XIX. Para outros, ainda, o significado da distinção residia no facto de, dessa vez, o Prémio Nobel consagrar um trabalho com um impacto visível e significativo nas vidas e no bem-estar de milhões de doentes pelo mundo fora. Não deixou de ser notado que, na ocasião, pouco se falou pouco de genes, de genomas ou de temas ou tecnologias “de ponta”. Warren e Marshall haviam procedido à identificação, isolamento e cultura de um agente infeccioso e demonstrado as relações causais entre este e algumas patologias comuns do estômago, como a gastrite crónica ou a úlcera péptica, abrindo assim caminho ao diagnóstico e a terapias eficazes dessas patologias. Os dois australianos mostraram que havia caminhos modestos que também levavam ao Nobel, sem a necessidade de ceder às modas científicas ou de procurar aparecer nas manchetes. Em todo o caso, tratava-se do coroar de um longo processo, iniciado em finais da década de 1970, que levou a bactéria *Helicobacter pylori* a tornar-se num ponto de passagem obrigatório (Latour, 1984, 1987, 1999) para os gastroenterologistas e para os que eram afectados por doenças gástricas. Warren e Marshall tornavam-se, assim, os principais porta-vozes da bactéria e das associações

¹ A investigação que serviu de base a este artigo foi realizada no âmbito do projecto “Biografias de Objectos e Narrativas de Descoberta nas Ciências Biomédicas: O caso de *Helicobacter pylori*”, financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (POCI/HCT/59430/2004), realizado no Centro de Estudos Sociais. Agradeço a Oriana Brás, Marisa Matias e Ana Raquel Matos a ajuda na preparação da versão original deste texto. O relatório final do projecto (Nunes *et al.*, 2008) está disponível em www.ces.uc.pt. Veja-se ainda Nunes (2004; 2007).

que permitiam que o que outrora fora considerado como uma entidade inexistente se tornasse uma entidade biomédica real.

Nas secções seguintes, é apresentada uma versão desta história, que se apoia, sobretudo, nas narrativas na primeira pessoa do processo de “descoberta” de *Helicobacter pylori* por Warren e Marshall e nas publicações que documentaram as diferentes fases desse processo. O objectivo principal deste texto é o de oferecer uma análise e interpretação do modo como *Helicobacter pylori* se foi constituindo numa entidade real através do trabalho de criação de associações com actores e entidades heterogéneas, traçando o percurso de uma “ontologia móvel” (Daston, 2000)² que a levou, sucessivamente, da condição de agente patogénico plausível à de entidade inexistente e, finalmente, à de entidade biomédica estabelecida e reconhecida.

A abordagem

A abordagem aqui mobilizada é inspirada na chamada Teoria do Actor-Rede (TAR) e, em particular, na versão proposta por Michel Callon em 1986 (Callon, 1999).³ Mais do que uma teoria, a TAR é um conjunto de abordagens que partilham premissas comuns no plano da ontologia e dos procedimentos. A versão aqui adoptada é especialmente adequada à tarefa de rastrear os processos de constituição de associações fortes entre actores humanos e não-humanos que permitem “fazer existir” entidades como bactérias que causam doenças enquanto entidades que podem ser conhecida e manipuladas no quadro de práticas clínicas e de investigação, enquanto elementos do que Keating e Cambrosio designam de plataformas biomédicas (Keating e Cambrosio, 2003). A história de *Helicobacter pylori* constitui um caso exemplar do tipo de processos que Callon e Latour descreveram e discutiram nos seus trabalhos pioneiros de meados da década de 1980 (Latour, 1984; Callon, 1999).

Callon (1999) distingue quatro momentos no processo de forjar associações fortes através do que, no vocabulário da TAR, se designa de “tradução”:

² Sobre este tema, veja-se ainda Nunes *et al.* (2008), especialmente os capítulos 1 e 6; Geison e Laubichler (2001); e Rheinberger (1997).

³ Para abordagens mais gerais da TAR e das suas diferentes versões, veja-se Law e Hassard (1999) e Latour (2005).

problematização, interessamento, alistamento e mobilização. De facto, como nota Callon, esses quatro momentos tendem a recobrir-se parcialmente, e qualquer relato do processo de tradução terá de lidar com as contingências que daí decorrem e que caracterizam os processos de tradução.

A primeira fase, a *problematização*, corresponde ao processo através do qual certos actores se tornam indispensáveis para responder a uma dada situação ou problema. Inclui-se aqui a definição do problema de uma forma que seja capaz de compelir outros actores a juntar-se aos que problematizam. É possível, assim, identificar dois actores, Robin Warren e Barry Marshall, como o “*primum movens da história*” (Callon: 1999: 68). Seguindo uma prática comum associada à versão da TAR aqui adoptada, irei organizar o relato que se segue em torno do “seguir” desses dois actores. Neste caso, e como veremos, os que problematizam não são apenas Marshall e Warren, mas também as bactérias: estas criam literalmente uma situação problemática à qual Marshall e Warren respondem através de nova problematização. São ainda possíveis problematizações alternativas, e por isso são necessários outros passos para que uma delas se afirme como a maneira “certa” ou “única” de lidar com a situação. A problematização envolve a definição de um ponto de passagem obrigatório para todos os actores, sem o que estes não serão capazes de responder adequadamente e com sucesso à situação (de acordo com as suas expectativas e objectivos). A segunda fase, o *interessamento*, exige que aqueles que aderiram à definição do problema proposta na primeira fase sejam “fixados”, tornando elevados os custos de não se aliarem aos “problematizadores”. Para isso, estes recorrem a “dispositivos de interessamento”, que são colocados entre os aliados potenciais e outros actores, opositores ou potencialmente hostis. A fase seguinte, o *alistamento*, implica a atribuição de papéis específicos a todos os “interessados” e a sua coordenação. Em situações como a que é aqui considerada, esse resultado é conseguido através da produção de enunciados que têm a pretensão de ser mais certos ou rigorosos, bem como dos meios de os pôr à prova de maneira a confirmar a capacidade desses enunciados de resistir a críticas ou a problematizações alternativas ou, ao contrário, a tornar visível a sua vulnerabilidade ou fragilidade. Finalmente, o quarto momento, a *mobilização*, diz respeito ao modo como os “problematizadores” se tornam porta-vozes dos outros actores que foram “interessados” e “alistados”.

Os materiais utilizados incluíram as narrativas de Marshall e de Warren publicadas num volume organizado por Marshall que reúne um conjunto de ensaios sobre a história das observações e da investigação sobre bactérias no estômago humano (2002a), artigos publicados por Warren e Marshall entre 1983 e 1985, outras publicações e entrevistas realizadas em Outubro de 2007, com vários protagonistas deste episódio da história da biomedicina.⁴ O foco deste texto incidirá, nas secções seguintes, no processo de emergência da entidade que viria ser designada *Helicobacter pylori*, ou seja, até à demonstração bem sucedida da sua relação causal com doenças comuns da região gástrica.

Helicobacter antes de Helicobacter, ou a impossível infecção...

Em 1979, Robin Warren, então patologista no Royal Perth Hospital, na Austrália, encontrou em biopsias da mucosa gástrica de doentes com gastrite o que pareciam ser bactérias em forma de S. Através de um processo de coloração comum, Warren estabeleceu que se tratava, de facto, de bactérias. O que havia de estranho na descoberta de Warren era o facto de ela contradizer o que, na altura, era uma posição consagrada na gastroenterologia que, desde há mais de um século, mas sobretudo desde os trabalhos de Ed Palmer, publicados em 1954, afirmava que as bactérias não podiam sobreviver no ambiente ácido do estômago, a não ser em estômagos atroficos ou afectados por úlceras.⁵ Mas, mesmo nesses casos, a posição corrente era a de que a infecção bacteriana parecia ser secundária e de pouca relevância, e de forma nenhuma deveria ser considerada como a causa da doença ou lesão (Warren, 2002: 151-152; Palmer, 1954).

⁴ A análise foi realizada, sobretudo, a partir de uma leitura rigorosa (*close reading*) das narrativas de Warren (2002) e Marshall (2002b), que constituem os dois relatos mais completos e pormenorizados deste episódio que estão disponíveis. A sua riqueza e pormenor tornam-nos especialmente adequados ao tipo de análise que aqui é oferecida. Entre as publicações anteriores sobre o mesmo episódio, as mais interessantes são as do filósofo da ciência Paul Thagard (1998a; 1998b; 1999). A abordagem de Thagard, contudo, difere da que aqui é proposta, na medida em que ela procura, sobretudo, ilustrar uma teoria sobre a descoberta e a explicação na actividade científica. Para uma apresentação e discussão mais extensas e detalhadas dos resultados do projecto de investigação em que se baseou este texto, veja-se Nunes *et al.* (2008).

⁵ Sobre a história de como as bactérias no estômago foram convertidas de entidades plausíveis em entidades inexistentes, veja-se as contribuições incluídas em Marshall (2002a) e Nunes *et al.* (2008: 71-73).

As práticas então correntes na gastroenterologia e na patologia gástrica ajudavam a consolidar essa posição. Antes da década de 70, as endoscopias eram menos comuns do que viriam a ser mais tarde, e a maioria dos estômagos que apareciam nos laboratórios de patologia eram enviados de blocos operatórios, mas provinham também de autópsias, chegando ao laboratório já depois de iniciada a digestão dos tecidos por acção de enzimas e ácidos. Por essas razões, nem as bactérias nem os pormenores da mucosa gástrica estavam disponíveis para exame patológico. A gastrite crónica era, por isso, difícil de diagnosticar, e pensava-se que ela tinha uma importância menor do que as úlceras ou o cancro do estômago. Só as patologias mais visíveis recorrendo às tecnologias então utilizadas eram, por isso, identificadas com mais frequência (Warren, 2002: 152).

Warren elenca, a esse propósito, um conjunto de crenças, práticas, tecnologias e patologias. Em primeiro lugar, refere-se a um “estilo” de visualização e interpretação de materiais de biopsias e de outros espécimes associado à crença na ausência de bactérias como causa de doenças do estômago humano. Em segundo lugar, essa crença está associada, por sua vez, às características dos materiais acessíveis aos patologistas e às formas então correntes de descrever patologias gástricas. O uso de tecidos animais como ilustrações em manuais contribuiriam, segundo Warren, para essas descrições (equivocadas, ainda segundo ele). Finalmente, o uso limitado de tecnologias como a endoscopia – e as próprias limitações dessa tecnologia, até ao início da década de 70 –, não permitiam a obtenção de biopsias gástricas “bem fixadas”. Estamos, assim, perante o que parece ser uma configuração robusta de factores que se opõem a que as bactérias sejam “visíveis”.

Qualquer mudança nessa configuração exigiria, para começar, que a sua consistência, ou a congruência dos elementos que a constituíam, fosse contestada de forma eficaz, através do enfraquecimento e, a seguir, da dissolução dos vínculos que mantinham as relações entre esses elementos. O trabalho de Warren durante os anos finais da década de 70 irá, precisamente, dar os primeiros passos nessa direcção, passando por três acontecimentos principais. O primeiro, que não é facilmente identificável a partir das cartas e dos artigos publicados, foi a adopção entusiástica de uma nova classificação das gastrites, publicada em 1972 por Whitehead, Truelove e Gear, que Warren considerou “lógica e fácil de usar”, em contraste com práticas

anteriores de descrição e classificação de cortes de biopsias. Essa classificação baseava-se no uso de características com a localização da biopsia, a sua profundidade, o tipo e severidade da inflamação, o grau de atrofia das glândulas gástricas e a presença de metaplasia intestinal (Warren, 2002). Um aspecto que Warren destacou e que viria a ser particularmente importante para o seu trabalho foi a descrição de uma “alteração histológica específica que [os autores] referiam como ‘actividade’, e que era uma característica comum que havia antes sido ignorada. Podia ver e medir essas alterações, e os resultados pareciam consistentes” (Warren, 2002: 152).

O segundo acontecimento foi o surgimento, pela mesma época, de uma nova tecnologia para a gastroscopia, o endoscópio de fibra óptica, que finalmente veio a permitir a obtenção de biopsias gástricas adequadas. O terceiro acontecimento, finalmente, foi o interesse pouco ortodoxo de Warren por diferentes modos de coloração para a visualização de bactérias em cortes histológicos (Warren, 2002). Dado que a maioria das técnicas usadas para esse efeito coloriam também os tecidos também e assim tornavam “muito difícil ver micro-organismos contra esse fundo complexo”, Warren veio a interessar-se por duas técnicas que não apresentavam esse problema: a coloração de Gram e a de Warthin-Starry, especialmente a segunda. Um elemento adicional foi a microscopia electrónica, a que voltaremos mais tarde, que melhorou consideravelmente a capacidade de visualizar os pormenores de cortes de biopsias.⁶

Em Junho de 1979, Warren tinha à sua disposição biopsias gástricas bem fixadas, que davam a ver, à superfície, grandes quantidades de “bactérias suspeitas” (Warren, 2002: 153). O próprio Warren descreve o acontecimento em termos próximos dos da descrição de um actor-rede, de uma associação de actores humanos, de tecnologias e de materiais biológicos:

Eu havia assistido à chegada do endoscópio e à consequente melhoria da qualidade das biopsias gástricas. Tinha lido a descrição, por Whitehead, da histologia e patologia gástricas. Andava a experimentar usos da coloração de Warthin-Starry. Assim, pedi a coloração, neste caso, e lá estava, diante

⁶ Para um estudo pormenorizado do modo como a microscopia electrónica influenciou de maneira decisiva a investigação nas ciências da vida e na biomedicina, veja-se Rasmussen (1997).

dos meus olhos, uma bela coloração de prata, com numerosos bacilos visíveis com clareza, mesmo com ampliação de baixa potência (Warren, 2002: 153).

No relatório dessa observação, Warren sugere, pela primeira vez, uma possível associação entre a gastrite e a presença de bactérias, e faz a primeira referência a essas bactérias como apresentando a morfologia de bactérias pertencendo a um género já conhecido, o género *Campylobacter*. O relatório, de facto, faz convergir, no mesmo texto, a descrição de uma lesão da mucosa gástrica de um doente e a referência à presença de bactérias, e sugere uma possível associação entre os dois, baseada principalmente na localização das bactérias. O papel da microscopia electrónica nesta observação aparece, pela primeira vez, como um elemento central, cuja importância irá crescer ao longo dos anos seguintes. Warren, contudo, não propôs nenhuma explicação e recomendou que a condição do doente continuasse a ser investigada. Mas estava presente, já, a sugestão de que a infecção pela bactéria poderia ser a causa da lesão observada. Estavam aqui reunidos, pela primeira vez, os principais ingredientes daquela que viria a ser a sua primeira publicação sobre o tema, uma carta ao director da revista *Lancet*, publicada em 1983.

Os colegas de Warren consideravam que as bactérias observadas por ele observadas eram indubitavelmente entidades reais, mas sugeriram-lhe que procurasse mais casos. De facto, a multiplicação de observações permitiria tornar as conclusões de Warren mais robustas, mais resistentes a eventuais críticas ou a tentativas de minimizar a sua importância convertendo-as em excepções ou em artefactos produzidos pelas condições e técnicas de observação. Nessa altura, o que estava em jogo era a própria realidade das bactérias observadas e da sua localização e coincidência com lesões específicas do estômago, o seu estatuto enquanto “matérias de facto”, contra as tentativas de desacreditar as observações, denunciando-as como artefactos. Essa era a condição para um primeiro e decisivo passo na desarticulação da configuração dominante de crenças e de práticas, ainda que, nessa altura, tal objectivo não fosse ainda explicitamente assumido.

Ao longo dos meses seguintes, Warren foi acumulando observações de bactérias em mais casos, ainda que elas fossem, em geral, em menor número e

apresentassem distribuições menos concentradas. Foi possível, contudo, confirmar algumas características morfológicas comuns aos diferentes casos e, sobretudo, parecia cada vez mais evidente a existência de uma relação entre a presença das bactérias e a ocorrência de gastrite crónica activa. A capacidade de identificar as bactérias em biopsias e de observar as alterações histológicas nos mesmos casos, segundo o próprio Warren, dependia, em boa medida, da experiência adquirida através da própria prática da observação dos casos (Warren, 2002: 154). Warren estava consciente de que a partilha das suas observações de modo a persuadir os seus colegas de que havia ali algo que merecia atenção e esforços sustentados obrigava a ampliar o número de observadores e, ao mesmo tempo, a definir um modo de registar observações que permitisse compará-las. Ao longo dos anos seguintes, de facto, tanto o número de observações como de observadores viriam a crescer.

Chegado a este ponto, Warren conseguira recrutar outros patologistas para a observação e registo da presença de bactérias em biopsias. Além disso, havia conseguido “persuadir” as bactérias a tornar-se visíveis, através do uso de técnicas de coloração adequadas. Mas ainda não conseguia encontrar aliados entre os clínicos. Os interesses destes, de facto eram diferentes dos dos patologistas. Os clínicos estavam interessados em biopsias de qualquer parte do estômago, que lhes permitissem identificar anomalias ou lesões como tumores ou úlceras. A maioria considerava ridícula a ideia de colher amostras do estômago para fins de cultura microbiológica. Tanto a *doxa* médica como o *ethos* clínico pareciam, assim, constituir obstáculos importantes para os projectos de Warren:

Cuidar dos doentes era a sua preocupação principal, antes de qualquer projecto de investigação esotérico. De qualquer modo, toda a gente sabia desde há um século que as bactérias não cresciam no estômago. Porque haveria um gastroenterologista equilibrado de colher amostras de partes aparentemente normais do estômago para procurar bactérias? (Warren, 2002: 154).

De cada vez que Warren tentava discutir com clínicos, estes costumavam fazer-lhe duas perguntas. A primeira era: “Se as bactérias estão realmente lá, porque é

que elas não são, simplesmente, secundárias em relação à inflamação?” A segunda pergunta era: “Se as bactérias estão realmente lá, porque é que ninguém as descreveu?” A resposta de Warren à primeira pergunta era que, enquanto patologista, não podia ignorar que as “características, posição e distribuição dos bacilos tinham a aparência de uma infecção primária, com dano secundário da mucosa”. Quanto à segunda pergunta, nessa época, ainda não havia resposta. Embora houvesse, de facto, registos de observações, eles haviam sido ignorados ou postos de lado, e o já referido artigo de Palmer, de 1954, continuava a ser considerado como a referência com mais autoridade sobre o tema. A falta de respostas convincentes e apoiadas na autoridade de resultados reconhecidos tornavam difícil persuadir os clínicos a apoiar Warren, e significava também que as respostas obrigariam a um enorme esforço, necessário para desfazer as associações fortes entre a *doxa* médica e a prática clínica (Warren, 2002: 155, 157).

Um ano mais tarde, Warren descobriu que o Departamento de Microscopia Electrónica do hospital onde trabalhava possuía um arquivo de cerca de uma centena de imagens que mostravam bactérias. Essas imagens haviam sido encontradas por um dos seus colegas, o Professor Papadimitriou, que havia também elaborado descrições dessas imagens. Warren tentou convencer Papadimitriou a escrever um artigo em co-autoria, mas este recusou, parecendo atribuir pouca importância ao assunto. Mesmo os que haviam observado bactérias pareciam ter pouco interesse em trabalhar sobre o assunto (Warren, 2002: 157). Warren decidiu, assim, prosseguir sozinho o trabalho, mas adoptando uma estratégia diferente. Iniciou um estudo baseado no controlo negativo de biopsias gátricas arquivadas, com o objectivo de descobrir em quantos dos casos que haviam sido codificados como “normais” apareciam bactérias. Apesar das dificuldades, Warren conseguiu encontrar 20 casos (dos quais foi excluído um, por erro de codificação). Ao mesmo tempo, nas biopsias com que trabalhava, Warren continuou a encontrar bactérias em cerca de metade dos casos, “geralmente em biopsias com gastrite crónica e apresentando alterações activas”. Inversamente, nos casos “normais” as bactérias não apareciam. (Warren, 2002: 158).

Warren começou então a preparar um artigo, e quase o tinha terminado quando conheceu, em 1981, Barry Marshall. Marshall estava então em estágio no Royal Australasian College of Physicians, no departamento de Gastroenterologia, e

tinha como uma das suas tarefas a realização de um pequeno projecto de investigação. Marshall viria a tornar-se o aliado crucial de que necessitava Warren para encontrar o elo que faltava entre os resultados das análises histológicas e bacteriológicas e o que acontecia com os doentes.

Em 1981, o alinhamento de actores no drama em curso das bactérias no estômago era, pois, o seguinte:

- Robin Warren, um patologista com um projecto “excêntrico”;
- Robin Warren, um jovem médico;
- Bactérias em biopsias da mucosa gástrica, observadas por Warren, e aparentemente associadas à gastrite crónica activa;
- Técnicas de coloração que permitiam às bactérias tornar-se visíveis;
- Microscopia electrónica, aumentando a visibilidade das bactérias e da sua localização;
- Especialistas em microbiologia que ajudavam a processar e fazer a cultura das bactérias;
- Gastroenterologistas, a maioria dos quais estavam alinhados com a ortodoxia e manifestavam cepticismo em relação aos resultados obtidos e reivindicados por Warren.

Do laboratório ao gabinete de consulta e de volta ao laboratório

A chegada de Marshall permitiu forjar uma colaboração baseada numa convergência parcial de interesses:

Eu estava interessado nas bactérias de Robin porque, como ele e eu sabíamos, supunha-se que o estômago era estéril. Na altura, eu não sabia, mas ele tinha tentado já desde há algum tempo, mas sem sucesso, recrutar outros para o trabalho... Eu não tinha nenhuma opinião específica acerca da patogenicidade dos organismos gástricos, mas sabia da existência de publicações que descreviam *Campylobacter jejuni* como uma causa comum

e recém-descoberta de gastroenterite e de colite associada a alimentos (Marshall, 2002b: 169-170).

Por essa altura, Warren tinha ainda de convencer Marshall da plausibilidade da patogenicidade das bactérias no estômago. Apesar de o próprio Marshall reconhecer não ter opinião formada sobre o assunto, estava aberto a uma colaboração com o objectivo de organizar as experiências que permitiriam pôr à prova a possibilidade avançada por Warren, com base nos resultados que havia obtido. Numa longa conversa com Marshall, Warren “apresentou uma argumentação tão boa a favor das bactérias como agentes patogénicos que eu aceitei o conceito de maneira quase natural”. Afinal, “uma nova espécie de bactéria daria uma bela publicação, independentemente de efectivamente causar ou não uma doença” (Marshall, 2002b: 170).

A contribuição de Marshall para a colaboração incluiu a tarefa crucial de estabelecer a ligação entre o trabalho em curso e a bibliografia sobre “referências anteriores a bactérias curvas”. Foi assim que Marshall viria a deparar com um conjunto de descrições de observações de organismos que apresentavam uma forma idêntica, do *Handbook of Physiology* de Susumu Ito a Vial e Orrego, Salomon e Bizzozero, Freedberg e Barron e Doenges, sendo os últimos três artigos identificados através de uma citação no influente artigo de Ed Palmer, de 1954.⁷ A sua primeira reacção foi de decepção, ao verificar que bactérias espiralóides haviam já sido descritas. Ao mesmo tempo, contudo, nessas publicações não se considerava a relação com a gastrite, “porque a maior parte dos estudos eram sobre animais, pós-mortem ou sobre materiais de gastrectomias” (Marshall, 2002b: 170).

Esta observação aponta para um aspecto crucial da construção dos objectos científicos que está no centro de abordagens como a TAR e, de maneira mais geral, das abordagens nos estudos sobre a ciência e na história e filosofia das ciências inspiradas pela filosofia pragmatista: os objectos científicos não são definidos através de propriedades intrínsecas ou essenciais, mas através das suas *vinculações* ou dos seus *efeitos*, isto é, daquilo que eles *fazem* (Nunes, 2008). Este aspecto foi bem compreendido (ainda que não nos mesmos termos em que aqui é apresentado) por

⁷ Sobre esses trabalhos, veja-se as contribuições incluídas em Marshall (2002a).

Warren e Marshall, que não se limitaram a considerar as bactérias e a sua morfologia, mas desde muito cedo se interessaram pelas suas associações com certas patologias. Isto não significa, contudo, que tenham sido abandonados os esforços de identificação das bactérias observadas. A revisão bibliográfica efectuada por Marshall incluía o volume crescente de publicações sobre o que então se chamava os “Campylobacter-like organisms” (CLOs) encontrados em seres humanos. Essa revisão mostrava que algumas das espécies de identificação recente eram comensais, o que suscitava dúvidas, mais uma vez, sobre o possível estatuto de agentes patogénicos das bactérias observadas por Warren (Marshall, 2002b: 170).

Outras revisões bibliográficas chamaram a atenção para estudos de biopsias gástricas de pessoas com estômagos “normais”. Esta viria a ser uma orientação decisiva para o trabalho subsequente, dado que Warren e Marshall estavam interessados na presença de bactérias espiralóides em pessoas sem diagnóstico de patologias gástricas. Essa orientação, contudo, exigia capacidade para recrutar estômagos “saudáveis” para o estudo, dado que “as séries de biopsias de Robin haviam sido escolhidas para ele pelos gastroenterologistas que investigavam resultados anómalos de endoscopias” (Marshall, 2002b: 170).

Marshall trabalhou sobre os primeiros 25 registos de Warren, codificou-os e ampliou o estudo de maneira a incluir informação relevante obtida, sempre que possível, dos próprios doentes. Tanto Warren como Marshall estavam convencidos de que seria necessário trabalhar sobre biopsias “frescas” obtidas através de um estudo específico e, a partir dessas biopsias, fazer culturas de bactérias. Warren pediu, assim, a Marshall “biopsias limpas” de áreas do antro gástrico que não tivessem sido afectadas por lesões, em vez de biopsias de rotina, menos adequadas a exames histológicos de gastrites. Marshall recrutou vinte doentes entre os que se apresentavam no hospital para endoscopias, e que tivessem suspeita de gastrite. Foram ainda colhidas biopsias adicionais de áreas do antro gástrico que, durante a endoscopia, parecessem normais. Nos cortes dessas biopsias, tanto as bactérias como a gastrite activa eram frequentes, o que animou Marshall a prosseguir a investigação (Warren, 2002: 159).

Marshall não só conseguiu “alistar” doentes, mas também a colaboração do Departamento de Microbiologia do Royal Perth Hospital, onde havia sido estabelecida

uma rotina para a cultura de bactérias espiralóides, apoiada na experiência anterior com *Campylobacters*. Apesar do sucesso na identificação de bactérias, durante seis meses falharam todas as tentativas de efectuar a sua cultura, mesmo com variações de meio e de atmosfera (Marshall, 2002b: 173).

Entretanto, em Outubro de 1981, ocorreu um episódio que viria a ser decisivo: o primeiro tratamento bem-sucedido com terapia anti-infecciosa de um doente que se queixava de fortes dores de estômago e que apresentava, simultaneamente, inflamação do estômago e a presença de bactérias espiralóides. O tratamento foi feito com tetraciclina, dado que era conhecido o facto de os CLOs serem sensíveis a esse composto. Tanto o doente como o médico que o assistia acederam a experimentar o tratamento e a realizar nova endoscopia e biopsia passadas duas semanas. Os sintomas desapareceram, e o paciente ficaria espantado ao descobrir que tal ocorrera graças a um tratamento com antibiótico (Marshall, 2002b: 173). Para Marshall e Warren, contudo, as coisas estavam longe de ser claras. O estômago do doente continuava a mostrar sinais de inflamação, ainda que tivesse havido melhoria na histologia e tivessem desaparecido as bactérias. E com um único caso seria impossível argumentar de maneira sólida a favor da eficácia do tratamento com antibióticos, dado que continuavam a faltar provas de que as bactérias seriam a causa do problema. Este episódio acabaria, contudo, por ter duas consequências importantes. A primeira foi a decisão de realizar um estudo numa escala mais ampla. A segunda tinha a ver com o facto de que o procedimento seguido por Warren e Marshall os sujeitava a serem acusados de violações éticas, com o possível resultado de afastar doentes, colegas e a administração do hospital. Um estudo mais amplo teria de ser realizado em condições diferentes: “Fazer uma biopsia desnecessária é uma coisa, mas usar resultados pouco claros desse espécimen para justificar uma terapia com antibióticos era outra” (Marshall, 2002b: 173).

Em 1982, foi proposto um estudo-piloto com 100 doentes, recrutados de maneira sucessiva entre os que compareciam no hospital para realização de gastroscopias, e que poderia constituir a base de um “ensaio mais elaborado com um grupo de controlo, envolvendo endoscopias e biopsias após o tratamento, com um antibiótico apropriado, de doentes afectados” (Marshall, 2002b: 175; Marshall e

Warren, 1984). O protocolo do projecto definia assim as perguntas a que este procurava responder:

Está a bactéria observada presente em estômagos normais? Pode-se correlacionar a presença da bactéria com o tipo e severidade da patologia gástrica? É possível fazer culturas do organismo? Nos doentes que, independentemente da razão para tal, foram submetidos a gastroscopias e biopsias subsequentes, verifica-se correlação da persistência ou desaparecimento do organismo com os sintomas apresentados pelo doente? (Marshall, 2002b: 175)

Todos os participantes eram voluntários, e era exigido consentimento informado. Os procedimentos mobilizados para o estudo incluíam: um questionário incidindo sobre um leque de condições que poderiam estar associadas com a infecção bacteriana; gastroscopia; análise histológica; microscopia electrónica; e, depois de codificados os resultados, análise estatística. O questionário focava tópicos como “sintomas, uso de medicamentos, alimentação, animais domésticos e viagens”. O interesse nestes temas devia-se a algumas especulações informadas de Marshall sobre as possíveis origens das bactérias, tais como contaminação por animais, presença do organismo entre os dentes de seres humanos, presença no leite ou em produtos lácteos, redução na protecção do estômago humano contra agentes infecciosos devido ao uso crescente de medicamentos anti-ácidos, um micro-organismo trazido da Ásia para a Austrália por turistas, ou mesmo algum acontecimento desconhecido ou não-explicado. Havia também especulações sobre se o micro-organismo não seria especificamente australiano.⁸

Foram feitas culturas das bactérias encontradas, recorrendo às mesmas técnicas usadas para a cultura de bactérias do género *Campylobacter* – cuja cultura era efectuada, em geral, a partir de amostras fecais –, dado que Warren sugerira a existência de semelhanças entre essas bactérias e as “suas”. A diferença estava na não utilização dos antibióticos que costumavam ser usados no procedimento-padrão. As culturas eram deixadas numa câmara de cultura microaeróbica durante dois dias,

⁸ Para mais pormenores sobre o estudo, ver Marshall e Warren (1984) e Nunes *et al.* (2008: 84-86).

como era habitual, e, se após serem examinadas não apresentassem organismos considerados invulgares, eram destruídas (Marshall, 2002b: 177). Tratava-se de técnicas laboratoriais de rotina que, por motivo de uma epidemia de um agente infeccioso num dos serviços do hospital, que mobilizara todos os técnicos com mais experiência, foram executadas por jovens técnicos, que seguiram a rotina. Num primeiro momento, todas as culturas foram negativas. Devido a uma distração, porém, uma das culturas foi deixada numa câmara durante um longo feriado de cinco dias. Verificou-se, depois, que se haviam formado colónias na placa, que depois de transferidas para lâminas e efectuada a coloração, mostravam a presença de bactérias. Através de microscopia electrónica, foi possível examinar em pormenor a morfologia dessas bactérias. Estas eram espiralóides, semelhantes a *Campylobacter*, excepto no que respeitava à presença de quatro flagelos com uma forma invulgar. A reparação de uma avaria no incubador permitiu obter rapidamente mais culturas, o que tornou possível diagnosticar de maneira “muito fiável” a presença das bactérias (Warren, 2002: 160).

Embora Marshall tivesse de partir para Port Hedland, uma pequena cidade a 200 km a Norte de Perth, antes da conclusão do estudo, conseguiria ainda “terminar a organização do ensaio, convencer os clínicos a levar os seus doentes a preencher os nossos questionários pormenorizados, e associar todos os resultados clínicos ao meu relatório histológico” (id.). Marshall levou consigo os relatórios das endoscopias e organizou-os. O resultado foi, para surpresa de ambos, que Warren havia encontrado a bactéria em todos os doentes com úlceras duodenais (13), em 24 dos 28 doentes com úlcera gástrica. “Pudemos assim mostrar que as bactérias estavam relacionadas com o tipo ‘activo’ de gastrite crónica, que delas podiam ser feitas culturas e que eram uma nova variedade de bactéria, e que estavam relacionadas com úlceras pépticas e, de maneira muito forte, com úlceras duodenais. Este último ponto foi verdadeiramente inesperado” (id.).

Essa associação, explicitamente reconhecida como inesperada, entre a bactéria e dois tipos de úlceras tornar-se-ia mais um passo no reforço das associações necessárias à transformação da nova bactéria num agente infeccioso activo. O passo seguinte seria a publicação desses resultados, de preferência numa das revistas médicas de referência. Marshall propôs o envio de uma carta com a descrição dos

resultados para a revista *Lancet*. Warren assumiu essa tarefa, redigindo uma versão resumida de um artigo não publicado que descrevia os primeiros resultados do seu trabalho. Marshall pensava que a carta não continha nada que pudesse ser considerado “novo”, e por isso propôs escrever uma carta complementar com uma descrição preliminar do trabalho que havia realizado com Warren. Ambas as cartas foram enviadas para a revista *Lancet* e publicadas em 1983, após alguma discussão e negociação com o director da revista (Nunes *et al.*, 2008: capítulo 4).

Warren e Marshall haviam conseguido, nesta fase, alistar novos e poderosos aliados: os doentes que se submetiam voluntariamente a gastroscopias. Outro importante aliado era constituído pelos especialistas em microbiologia, que haviam aceitado o desafio do processamento e cultura do que se veio a revelar como uma nova espécie de micro-organismo. Mas um acontecimento contingente contribuiu também para converter o que podia ter sido um falhanço rotundo num sucesso: uma peça de equipamento que funcionara mal e uma distração que acabou por resultar numa experiência bem sucedida.

Warren e Marshall dispunham agora de todos os recursos necessários ao lançamento de um primeiro desafio explícito à *doxa* da gastroenterologia e à demonstração de que os seus resultados eram, no mínimo, plausíveis. Por outras palavras, haviam conseguido problematizar a explicação dominante de doenças gástricas comuns estabelecendo, em primeiro lugar, que pode haver bactérias na mucosa gástrica; em segundo lugar, a co-presença dessas bactérias e de características histológicas associadas à gastrite crónica activa; em terceiro lugar, que ambas as descobertas se “aguentavam” quando eram examinadas biopsias do antro de um número estatisticamente significativo de doentes; e, finalmente, que as condições associadas à presença das bactérias identificadas através de exame histológico podiam não ter relação com sintomas referidos pelos doentes. Cada uma destas afirmações desafiava directamente as abordagens dominantes entre os gastroenterologistas. Mas isso não era suficiente para que essas afirmações fossem convertidas em matérias de facto reconhecidas como tais por aqueles que eram desafiados, e suficientemente robustas para que novos aliados se juntassem ao actor-rede em vias de constituição. Faltava ainda um passo importante: a publicação em revistas com avaliação pelos pares e/ou a apresentação dos resultados a reuniões científicas. A publicação, em

particular, confere a enunciados o estatuto de enunciados verdadeiros que conseguiram transpor com sucesso a prova da avaliação pelos pares.

Publicar, porém, era apenas uma de entre várias tarefas que esperavam Warren e Marshall. Estes teriam ainda de mostrar que era do interesse do conjunto dos actores envolvidos aceitar os seus enunciados e seguir o caminho por eles apontado para o diagnóstico e para o tratamento das doenças gástricas comuns. Para os doentes, isso significaria a possibilidade de diagnósticos mais rigorosos e de terapias mais eficazes. Para os clínicos, o que estava em jogo era o acesso a meios mais eficazes de descrição da etiologia das doenças gastroduodenais, do seu diagnóstico e tratamento. Mas seria preciso ainda persuadir as bactérias a mostrar-se, a revelar a sua existência e a dar a ver as propriedades que lhes eram atribuídas pelos investigadores. Por outras palavras, as bactérias teriam de ser disciplinadas. Mas disciplinar micro-organismos (ou quaisquer outros objectos de investigação) exige, em primeiro lugar, que eles sejam “autorizados” a responder aos desafios que lhes são colocados pelos procedimentos experimentais. Para conseguir domesticar as bactérias, seria necessário transformar os procedimentos desenvolvidos por Warren e Marshall em pontos de passagem obrigatórios (Latour, 1984) na busca de formas adequadas de diagnóstico e de tratamento. Ao longo de todo esse processo, e apesar dos sucessos indiscutíveis no alistamento de outros actores, Warren e Marshall tinham ainda pela frente a considerável oposição dos gastroenterologistas.

A “fixação” dos aliados

A “fixação” dos aliados de Warren e Marshall nas posições e nos papéis que estes procuravam atribuir-lhes exigia que as identidades desses aliados fossem estabilizadas. Essa tarefa, contudo, não era de todo fácil. As bactérias resistiam, muitas vezes, a dar a ver as propriedades que lhes haviam sido atribuídas, e a comportar-se segundo as expectativas dos investigadores. Os doentes, ainda que de início aceitassem os procedimentos diagnósticos e os tratamentos, podiam tomar a decisão de abandonar os ensaios ou recusar-se a cumprir as orientações terapêuticas, caso não fosse visível o sucesso destas. Os colegas podiam dissociar-se das proposições de

Warren e Marshall, ou mostrar-se abertamente hostis a estas. Os equipamentos podiam recusar-se a funcionar de maneira adequada. Diferentes formas de resistência ou de lealdades conflituais podiam levar à rejeição das proposições de Warren e Marshall. Por isso era crucial, para estes, “a construção de dispositivos que pudessem ser colocados entre [*inter esse*] [os aliados prospectivos] e todas as outras entidades que pretendessem definir de outro modo as suas identidades” (Callon, 1999: 72-3).

Warren e Marshall teriam, pois, e em primeiro lugar, de enfraquecer os laços entre os seus colegas e a ortodoxia dominante no meio da gastroenterologia; em segundo lugar, teriam de reduzir a invisibilidade e a falta de resposta das bactérias às formas de experimentação a que eram submetidas. A seguir, teriam de persuadir os seus colegas de que a infecção bacteriana era a causa de doenças comuns do estômago, e persuadir os doentes de que o seu interesse em ter acesso a melhores meios de diagnóstico, a tratamentos eficazes e, eventualmente, à cura para os seus problemas seria salvaguardado através da abordagem que propunham.

Estes dois tipos de operações exigiam que a demonstração da superioridade da abordagem proposta por Warren e Marshall fosse realizada de uma forma que resistisse às críticas, mostrando, em primeiro lugar, que as bactérias que eles afirmavam existir na mucosa gástrica dos doentes existiam de facto, e que não eram artefactos ou consequência de contaminações; em segundo lugar, que essas bactérias não eram comensais, mas a causa da infecção associada às doenças; em terceiro lugar, que a resposta eficaz a pelo menos algumas das formas assumidas por essas doenças do estômago, como a gastrite crónica activa ou a úlcera péptica, era uma terapia anti-infecciosa, não o tratamento com anti-ácidos. Era necessário ainda outro passo, sem o qual os três aspectos referidos continuariam a ser vulneráveis às críticas e a associação entre eles poderia ser desfeita ou debilitada: estabelecer ligações entre os resultados obtidos e a bibliografia relevante, nomeadamente identificando referências de observações de patologias gástricas e descrições de bactérias espiralóides na mucosa gástrica, estabelecendo uma ligação entre esses dois *corpus* bibliográficos e propondo uma forma plausível e robusta de os associar através de mecanismos explicativos.

É neste ponto que a publicação assume importância estratégica. Entre 1982 e 1984, Warren e Marshall transformaram as inscrições produzidas no decurso do seu trabalho – notas de laboratório, relatórios de patologistas, questionários, protocolos,

descrições de observações, micrografias, tabelas e gráficos... – em cartas, artigos ou comunicações a enviar a publicações com avaliação pelos pares ou a reuniões científicas (Latour e Woolgar, 1986; Latour, 1987). Os obstáculos, porém, não tardaram a aparecer:

Em Outubro de 1982, apresentei os resultados preliminares do nosso estudo ao encontro local do nosso Colégio de Médicos, onde foram recebidos de maneira desdenhosa e, principalmente, negativa. A principal objecção por parte dos gastroenterologistas era que o nosso estudo havia encontrado uma forte correlação entre gastrite no estômago e úlcera no duodeno. Esse resultado parecia fora do lugar e incorrecto, dado que “toda a gente sabia” que a gastrite estava associada a úlceras gástricas, mas não especialmente a úlceras duodenais. Eu não tinha resposta a essa crítica, dado que não tinha tido formação específica em gastroenterologia e que as minhas leituras (aparentemente selectivas) me tinham ensinado que era mais provável a associação entre gastrites e úlceras duodenais do que entre gastrites e úlceras gástricas (Marshall, 2002b: 180).

Estas críticas levaram Marshall a voltar aos estudos publicados, que mostravam que, contrariamente às expectativas, “as úlceras duodenais pareciam associar-se mais fortemente às gastrites do que as úlceras gástricas, um ‘paradoxo’ que a ‘comunidade de investigação das úlceras’ parecia ter ignorado. Este facto não batia certo com a compreensão então existente da etiologia das úlceras pépticas, e por isso havia sido ignorada. Seria a gastroenterologia uma ciência ou uma religião? Decidi que era a segunda” (Marshall, 2002b: 180-181).

Já em 1981, tanto Warren como Marshall estavam conscientes da necessidade de publicar os seus resultados antes que alguém os “vencesse”, publicando primeiro. Mas a produção das primeiras publicações esteve longe de ser simples. Após um processo algo atribulado, como foi referido, duas cartas, da autoria, respectivamente, de Warren e de Marshall, viriam a ser publicadas em Junho de 1983,

na revista *Lancet*, constituindo o primeiro registo publicado do seu trabalho (Warren, 1983; Marshall, 1983).⁹

A partir da sua nova posição no Fremantle Hospital, Marshall iniciou uma colaboração com o microbiólogo David McGeachie e com uma patologista, Ross Glancy, que lhe permitiu prosseguir a recolha de biopsias da mucosa gástrica e a cultura de bactérias, com uma taxa de sucesso desta última da ordem dos 90%. Foi nessa altura também que Marshall começaria a corresponder-se com gastroenterologistas na Europa e nos Estados Unidos acerca de observações que pareciam ser semelhantes às suas ou, pelo menos convergentes com estas, conduzindo igualmente à identificação e cultura de bactérias espiralóides a partir de biopsias.

Contudo, e apesar dessas colaborações internacionais, as relações com o “establishment” da gastroenterologia na Austrália continuavam a ser, no mínimo, difíceis:

Em Fevereiro de 1983, Robin Warren e eu escrevemos um resumo a apresentar ao encontro da Gastroenterological Society of Austrália, que teria lugar em Perth [...]. Tínhamos a certeza de que o resumo seria aceite e, porque o encontro era local, seriam muito reduzidos os custos de assistir à conferência e apresentá-lo. Lamentavelmente, porém [...], o nosso resumo não foi aceite, com uma carta de condolências do secretário que afirmava que “dos 67 resumos apresentados só pudemos aceitar 56”, o que significava que o nosso material havia sido avaliado como estando entre os últimos 10%! (Marshall, 2002b: 184).

Os microbiólogos, em contrapartida, pareciam cada vez mais interessados nas bactérias recém-descobertas. Em 1983, Marshall foi convidado a enviar um resumo ao *Campylobacter Workshop*, a realizar em Bruxelas, onde apresentou a primeira versão de um artigo em co-autoria com Warren, que viria ser publicado no ano seguinte na revista *Lancet* (Marshall e Warren, 1984). O caminho para a publicação, mais uma vez, foi tortuoso, devido à dificuldade em encontrar revisores para o artigo que concordassem ser este “importante, suficientemente geral e interessante para ser

⁹ Sobre os pormenores do processo de elaboração e publicação das cartas, ver Nunes *et al.* (2008: 90-91), e as versões (não inteiramente coincidentes) de Warren (2002) e de Marshall (2002b).

publicado”. O artigo seria aceite, finalmente, em Maio e publicado em Junho de 1984, acompanhado de um editorial que chamava a atenção para a sua relevância, e de várias cartas, todas dando conta de resultados que corroboravam os do artigo (Marshall, 2002b: 193-194).¹⁰

Em 1984, Warren, Marshall e os seus colaboradores haviam conseguido alguns sucessos:

- Warren mostrara que podiam ser encontradas bactérias espiralóides na mucosa do estômago;
- Essas bactérias haviam sido encontradas em doentes com diferentes tipos de doenças gástricas comuns, incluindo gastrite crónica activa e úlcera péptica;
- As bactérias não se encontravam onde essas condições não existiam;
- A morfologia das bactérias havia sido descrita, mostrando semelhanças com espécies conhecidas de *Campylobacter*, mas também algumas diferenças significativas, que sugeriam que poderia tratar-se de uma nova espécie ou mesmo de um género diferente;
- Apesar de serem ainda fracas e isoladas, havia algumas provas de que o tratamento com antibióticos podia ser eficaz para condições em que a bactéria estava presente.

No seu conjunto, o significado desses sucessos era o de finalmente as bactérias terem obtido o estatuto de organismos reais, de factos estabelecidos através de observações; e de esses organismos poderem ser relacionados com outras bactérias e associados a doenças comuns da região gástrica, ainda que a natureza dessa associação não tivesse sido estabelecida. Todos esses atributos resultavam, de facto, de associações activas específicas (Fleck, 1979) com outras entidades, tanto no laboratório (meios de cultura, atmosfera, microscopia electrónica) como em contextos clínicos (doentes, patologias gástricas, endoscópios). A própria bactéria estava a tornar-se num ponto de passagem obrigatório para um conjunto heterogéneo de actores humanos, incluindo patologistas, microbiólogos, alguns clínicos, especialistas de microscopia electrónica e doentes sujeitos a endoscopias e biopsias. Faltava ainda,

¹⁰ Veja-se Marshall e Warren (1984); Burnett *et al.* (1984); Langenberg *et al.* (1984); McNulty *et al.* (1984); Phillips *et al.* (1984); Shousha *et al.* (1984); e Thomas *et al.* (1984).

contudo, a associação forte entre bactérias e doenças através da demonstração de uma relação causal que permitisse enfraquecer a *doxa* e as lealdades da comunidade dos gastroenterologistas e assim abrir caminho à emergência de uma nova abordagem, em que essa associação constituiria mais um ponto de passagem obrigatório para investigadores e clínicos, para além dos que já estavam “a bordo”. Para que esse passo pudesse ser dado, era necessário transformar a questão da natureza dessa associação numa série de enunciados caracterizados por mais “certeza” (Callon, 1999).

A produção de enunciados caracterizados por mais “certeza”

Não havia ainda sido demonstrado que a associação entre a bactéria e doenças como a gastrite ou a úlcera péptica era de natureza causal. Para que essa demonstração pudesse ter lugar, seria necessário avançar para um novo desenho, experimental, da investigação. O desenho desse procedimento experimental podia ser baseado numa abordagem bem conhecida na bacteriologia, considerada como uma das principais vitórias da ciência sobre a doença e os agentes patogénicos. Essa abordagem consistia na verificação experimental dos postulados de Koch. Estes haviam sido formulados, na versão que se tornaria consagrada, por Loeffler, um colega de Koch, nos finais do século XIX. Os postulados de Koch definem as quatro exigências que têm de ser satisfeitas para que fique demonstrado que um dado micro-organismo é a causa de uma patologia específica:

- I. O organismo encontra-se sempre em animais doentes (incluindo seres humanos), mas não em animais saudáveis.
- II. O organismo pode ser isolado e dele podem ser feitas culturas.
- III. O organismo obtido através de culturas inicia e reproduz a doença quando é inoculado em animais susceptíveis (incluindo seres humanos).
- IV. O organismo pode de novo ser isolado a partir de animais inoculados (incluindo seres humanos).

O primeiro postulado de Koch fora satisfeito através dos estudos realizados por Marshall e Warren em 1982 e 1983, especialmente através do estudo-piloto em Perth. Havia sido demonstrado que a bactéria estava presente em doentes em quem havia sido diagnosticada gastrite e com uma forma de úlcera péptica, mas não em doentes que não partilhavam esse diagnóstico. Os resultados haviam sido publicados na revista *Lancet* em Maio de 1984.

O segundo postulado fora satisfeito através do isolamento e da cultura das bactérias a partir de biopsias, conforme a descrição de Marshall e Pearman (1984).

O terceiro e o quarto postulados de Koch estavam ainda por satisfazer. Faltava confirmar, por um lado, que era possível contrair a doença através da inoculação dos organismos resultantes das culturas, e curar a pessoa inoculada através da erradicação do organismo.

A dificuldade com que deparava o passo que faltava dar era, sobretudo, de ordem ética, pois exigiria a contaminação deliberada de pessoas com a bactéria. Mesmo o recurso a voluntários não eliminava o problema da legitimidade de expor deliberadamente seres humanos à doença. De facto, estas questões pareciam levantar problemas bem mais sérios do que os que havia suscitado a realização de biopsias suplementares ou a experimentação com terapias baseadas em antibióticos, que eram realizadas em pessoas que já estavam doentes. Sem esse passo, contudo, seria difícil produzir os enunciados “fortes” necessários à transformação da relação causal entre infecção bacteriana e doença em matéria de facto, dotada de “certeza”. O recurso à experimentação com animais não era uma solução satisfatória, dado que os animais mais adequados a servir de organismos-modelo não pareciam ser afectados pela bactéria, e também devido a problemas práticos relacionados com a inoculação e com a realização de endoscopias em animais.¹¹ Mas mesmo resultados positivos de experimentação com animais seriam ainda demasiado fracos para servir de arma a Warren e Marshall contra a *doxa* da gastroenterologia. O problema era ampliado dada a óbvia carência da necessária autoridade científica, sobretudo da parte de Marshall, devido à sua ocupação, ao seu lugar de trabalho e ao seu estatuto profissional:

¹¹ Ver, a este propósito, os comentários de Marshall às tentativas goradas, em colaboração com o seu colega Stuart Goodwin, de realizar experimentação em porcos (Marshall, 2002b: 192-193; Nunes *et al.*, 2008: 96).

Era já visível que não iríamos encontrar um público objectivo. Tudo o que afirmávamos passava ao lado dos dogmas aceites. Estávamos a minar as bases da gastroenterologia, que passava na época por um “boom” de financiamento, com o advento dos bloqueadores do receptor H2, os medicamentos mais usados no mundo. Também não ajudava eu ter 31 anos e viver na cidade mais isolada do mundo, sem um emprego na universidade, nem mesmo na minha cidade natal (Marshall, 2002b: 185).

Também não tiveram sucesso as tentativas de obter apoio de empresas farmacêuticas que fabricavam medicamentos para úlceras, de instituições de financiamento público ou mesmo de uma empresa familiar. Marshall não seria, assim, bem sucedido na tentativa de recrutar um dos mais poderosos aliados que poderia encontrar, a indústria farmacêutica. Para ele, as razões desse insucesso eram claras:

Ninguém estava interessado em revolucionar o mundo da gastroenterologia, em parte porque a ideia era tão estranha [esta seria a resposta típica das instituições científicas] e em parte também porque, nessa época, havia muito pouca investigação farmacêutica na Austrália, funcionando quase todas as empresas farmacêuticas como subsidiárias de entidades controladas a partir da América ou da Europa (Marshall, 2002b: 185).

A excepção era uma empresa australiana, Gist-Brocades Pharmaceutical Company, que enviou informação sobre um produto, DeNol, um composto que continha bismuto, usado com sucesso no tratamento de úlceras duodenais. Como Marshall viria a descobrir, o bismuto era usado, desde há muito tempo, como bactericida... Marshall chegaria mesmo a iniciar um estudo com doentes tratados com bismuto, mas sem obter resultados claros. Mais tarde, contudo, viria a aperceber-se de que o uso, em conjunto, de um antibiótico (metrodinazol) e de bismuto parecia ter erradicado bactérias espiralóides de doentes com gastrite e com úlceras pépticas (Marshall, 2002b: 188-189). O bismuto viria a tornar-se um dos componentes das terapias-padrão para a erradicação de *Helicobacter pylori*.

Apesar das dificuldades, em Janeiro de 1984 Marshall conseguiria uma permanência de mais um ano no Fremantle Hospital, a fim de trabalhar a tempo inteiro em investigação sobre a bactéria, ainda que sem financiamento específico. Durante esse tempo, Marshall tratou doentes com gastrite e com gastrite e úlceras pépticas, utilizando com sucesso um tratamento para a erradicação da bactéria, baseado numa combinação de bismuto com um antibiótico (amoxicilina, eritromicina ou metronidazol).

Na Primavera de 1984, Marshall discutiu com dois dos seus colegas a possibilidade de satisfazer os postulados de Koch através de auto-experimentação, ingerindo a bactéria. Os colegas não pareceram muito convencidos, inicialmente, e Marshall não insistiu na ideia. Mas tratava-se, de facto, de uma forma de tornear as dificuldades em encontrar sujeitos para uma experiência, apesar das prováveis objecções da comissão de ética do hospital. Assim, num dia do início de Junho, Marshall chegou cedo ao hospital e pediu a um dos seus colegas que o submetesse a uma endoscopia. O colega não fez perguntas, e a endoscopia revelou que o estômago de Marshall era normal, sem sinais de gastrite ou de infecção. Mais tarde, no mesmo dia, foi feita uma cultura da bactéria a partir de um doente com diagnóstico (confirmado através da histologia) de gastrite activa. O organismo foi submetido a um teste de sensibilidade a metronidazol e o doente foi tratado, com sucesso, com bismuto e metronidazol: um mês depois, não apresentava sinais de infecção. Entretanto, um técnico de laboratório preparara uma solução contendo o organismo. Depois de tomar cimetidina (para reduzir a secreção de ácido), Marshall ingeriu a solução. Uma semana depois, apresentava sintomas consistentes com gastrite. Ao décimo dia, uma nova endoscopia e uma biopsia realizada nessa ocasião permitiram confirmar a existência de inflamação e a presença de bactérias. A cultura destas revelou tratar-se do mesmo tipo de micro-organismo que havia sido ingerido. Duas semanas após a auto-inoculação, Marshall automedicou-se com tinidazol. Nova endoscopia, realizada a seguir, mostrou que as bactérias espiralóides tinham desaparecido. Marshall encontraria, depois, uma descrição de sintomas idênticos aos que tinha manifestado num antigo manual geral de medicina (Osler, 1920), associadas ao que os autores designavam de “gastrite com hipoclorídria”, mas sem a relacionar com infecção bacteriana. Em 1985, uma descrição da auto-experimentação,

reivindicando a satisfação do terceiro e quarto postulados de Koch, era publicada por Marshall, em co-autoria com os colegas que o haviam auxiliado, no *Medical Journal of Austrália*.¹²

Com a publicação desse artigo, a bactéria tornar-se-ia, finalmente, um agente patogénico, e fora demonstrado que era possível a sua erradicação através de um tratamento baseado numa combinação de um antibiótico e bismuto. Warren e, sobretudo, Marshall tornaram-se, assim, os porta-vozes legítimos da nova bactéria. Nos anos seguintes, a bactéria seria reconhecida como uma espécie específica pertencente a um género diferente do género *Campylobacter*. Após ter sido baptizada com diferentes nomes, viria a ser designada definitivamente, em 1989, *Helicobacter pylori*.¹³

Mas foi em 1985 que a bactéria reforçou a sua “realidade” e “facticidade”. Os seus efeitos haviam lançado luz sobre a sua forte associação com a mucosa gástrica e com alterações patológicas do estômago. Mas Marshall e os seus colaboradores mostraram igualmente que essas associações podiam ser desfeitas, dada a sensibilidade da bactéria a antibióticos. Os doentes com gastrites ou úlceras, por sua vez, estavam, fortemente ligados à bactéria através da infecção, que só podia ser transformada numa condição susceptível de tratamento através de actividades clínicas e laboratoriais que permitissem desfazer essa ligação. Todos os atributos da bactéria foram sendo dados a ver através da sujeição desta a um conjunto de procedimentos clínicos e laboratoriais, mas também de formas de textualização. De facto, o acesso da bactéria à condição de entidade real deveu-se, em boa medida, à circulação de inscrições entre a clínica, o laboratório e os textos, sendo que estes últimos tornariam possível a circulação e partilha entre as diferentes comunidades de investigadores e de clínicos envolvidos ou interessados da nova matéria de facto que era o novo agente patogénico. A bactéria não foi sempre uma entidade estável cuja existência era óbvia ou indiscutível. Trazê-la à existência exigiu transformações sucessivas da sua ontologia, inseparáveis dos modos de “fazer existir” a bactéria enquanto entidade biomédica.

¹² Para descrições pormenorizadas deste episódio, veja-se Marshall *et al.* (1985); Marshall (2002b: 195-197); Nunes *et al.* (2008: 96-98); Nunes (2007). Sobre um episódio semelhante de auto-experimentação, veja-se Morris e Nicholson (1987).

¹³ Sobre a atribulada história do “baptismo” da bactéria, veja-se Romaniuc *et al.* (1987) e Goodwin (1994).

Mobilização

Durante a década de 90, assistiu-se à expansão e consolidação do actor-rede que havia começado a tomar forma na década anterior. Foram publicados vários documentos com orientações sobre o diagnóstico e a gestão da infecção por *Helicobacter pylori* e sobre a descrição e classificação de gastrites, que colocavam a infecção no centro da sua abordagem – *NIH Consensus Statement* (Yamada, 1994), *Maastricht Consensus Statement* (1996), *Updated Sydney System* (Dixon *et al.*, 1996). No final dessa década, a comunidade dos gastroenterologistas havia aderido à nova posição, passando a infecção por *Helicobacter pylori* a constituir um ponto de passagem obrigatório para o diagnóstico, gestão e terapia de patologias comuns da região gástrica. As novas terapias baseadas na erradicação da bactéria tornaram-se, assim, um recurso central para os gastroenterologistas.

Entre meados da década de 80 e os finais da década de 90, cresceu de maneira considerável o número de publicações relacionadas com *Helicobacter pylori*. Em 1994, *Helicobacter pylori* foi declarada um carcinogénio de tipo I (o mais agressivo) pela International Agency for Research on Cancer, um organismo da Organização Mundial de Saúde, sendo a primeira bactéria a ser assim classificada, o que representou uma nova transformação na sua ontologia (IARC Working Group, 1994)... Em 1997, foi publicada na revista *Nature* a primeira sequenciação do genoma de uma estirpe de *Helicobacter pylori* (Tomb *et al.*, 1997) Alguns países criaram programas de rastreio selectivo e, em alguns casos, de erradicação da bactéria, com sucesso assinalável na redução de doenças gástricas em geral e do cancro do estômago em particular. A fundação de um grupo internacional de investigadores, o *European Helicobacter Study Group*, que viria a realizar desde 1980 reuniões científicas regulares, e de uma revista, *Helicobacter*, viriam a reforçar a base organizacional da investigação sobre a bactéria. A investigação genética sobre esta permitiu cartografar os genótipos das diferentes estirpes e avaliar a sua relevância clínica e epidemiológica, assim como a sua importância para estudos de genética populacional. A associação de *Helicobacter pylori* com o cancro do estômago e outras doenças tornou-se um tema central tanto de diferentes programas de investigação como de intervenções clínicas.

A crescente centralidade da bactéria e dos seus efeitos viria a ser consagrada com a atribuição do Prémio Nobel da Medicina ou Fisiologia a Warren e Marshall em 2005.¹⁴

Ainda que a realidade da bactéria e dos seus efeitos patogénicos já não esteja em causa, surgiram novas discussões em torno do seu possível efeito protector contra certos tipos de patologias da parte superior da região gástrica, ou da eficácia das terapias de erradicação da bactéria em alguns países. E o próprio Barry Marshall iniciou um projecto que poderá conferir novas propriedades à *Helicobacter pylori*: a utilização de versões geneticamente modificadas da bactéria (para atenuação da virulência) como meios de transporte de vacinas.

Ao longo de toda esta história, a ontologia de *Helicobacter pylori* não cessou de se transformar, e as polémicas e controvérsias em torno da bactéria não desapareceram, fazendo esperar novos episódios da atribulada história de uma bactéria que, no espaço de pouco mais de duas décadas, passou de objecto inviável a protagonista central de um dos episódios mais dramáticos de inovação na biomedicina.

¹⁴ Para uma análise detalhada desta história, veja-se Nunes *et al.* (2008), especialmente os capítulos 5 e 6.

Referências bibliográficas

- Burnett, R. A. *et al.* (1984), "Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals", *The Lancet*, 16 June: 1349.
- Callon, M. (1999) [1986], "Some elements of a sociology of translation: domestication of the scallops and the fisherman of St. Brieuc Bay", in M. Biagioli (org.), *The Science Studies Reader*, New York and London, Routledge.
- Daston, L. (2000), "Introduction: the coming into being of scientific objects", in L. Daston (org.), *Biographies of Scientific Objects*, Chicago, University of Chicago Press, pp. 1-14.
- Dixon, M. F. *et al.* (1996), "Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System", *The American Journal of Surgical Pathology*, 20: 1161-1181.
- Fleck, L. (1979/1935), *Genesis and Development of a Scientific Fact*, Chicago, University of Chicago Press.
- Geison, G. L.; Laubichler, M. D. (2001), "The varied lives of organisms: variation in the historiography of the biological sciences", *Studies in the History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences*, 32: 1-29.
- Goodwin, C. S. (1994), "How *Helicobacter pylori* acquired its name, and how it overcomes gastric defense mechanisms", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 9 (Supplement 1): S1-S3.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (1994), *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*, IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 61: 1-241.
- Keating, P.; Cambrosio, A. (2003), *Biomedical Platforms: realigning the normal and the pathological in late twentieth-century medicine*, Cambridge, Massachusetts, MIT Press.
- Langenberg, M.-L. *et al.* (1984), "Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals", *The Lancet*, 16 June: 1348.
- Latour, B. (1984), *Les Microbes: guerre et paix, suivi de Irréductions*, Paris, Métailié.
- Latour, B. (1987), *Science in Action: how to follow scientist and engineers through society*, Milton Keynes, Open University Press.
- Latour, B. (1999), *Pandora's Hope: essays on the reality of science studies*, Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press.
- Latour, B. (2005), *Reassembling the Social. An introduction to actor network theory*, Oxford, Oxford University Press.

- Latour, B.; Woolgar, S. (1986), *Laboratory Life: the construction of scientific facts*, Princeton, Princeton University Press (2.ª ed. revista e ampliada).
- Law, J.; Hassard, J. (orgs.) (1999), *Actor Network Theory and After*, Oxford, Blackwell.
- McNulty, C. A. M.; Watson, D. M. (1984), "Spiral bacteria of the gastric antrum", *The Lancet*, May 12: 1068-1069.
- Marshall, B. (org.) (2002a), *Helicobacter Pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered Helicobacters, 1892-1982*, Victoria, Australia, Blackwell Publishing.
- Marshall, B. (2002b), "The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptic ulcer disease", in Marshall (org.), *Helicobacter Pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered Helicobacters, 1892-1982*, Victoria, Australia, Blackwell Publishing, pp. 165-202.
- Marshall, B. J. (1983), "Letter", *The Lancet*, 4 June: 1273-1275.
- Marshall, B. J.; McGeachie, D. B.; Armstrong, J. A. (1985), "Attempt to fulfill Koch's postulates for *Pyloric Campylobacter*", *The Medical Journal of Australia*, 142: 436-439.
- Marshall, B. J.; Warren, J. R. (1984), "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration", *The Lancet*, 16 June: 1311-1314.
- Morris, A.; Nicholson, G. (1987), "Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH", *American Journal of Gastroenterology*, 82: 192-199.
- Nunes, J. A. (2004), "Do 'nome das acções' ao 'nome das coisas': crenças e produção de objectos epistémicos nas ciências da vida e na biomedicina", in F. Gil, P. Livet e J. P. Cabral (orgs.), *O Processo da Crença*, Lisboa, Gradiva, pp. 402-412.
- Nunes, J. A. (2007), "O sujeito no texto: sobre auto-experimentação e reconstrução narrativa", *Revista de Comunicação e Linguagens*, 38: 113-127.
- Nunes, J. A. (2008), "O resgate da epistemologia", *Revista Crítica de Ciências Sociais*, 80: 45-70.
- Nunes, J. A.; Pereira, T. S.; Brás, O. R.; Matos, A. R. (2008), *Biographies of Objects and Narratives of Discovery in the Biomedical Sciences: the case of Helicobacter pylori*, Coimbra, Centro de Estudos Sociais (relatório final de projecto de investigação).
- Osler, W.; MacRae, T. (1920), *Principles and Practice of Medicine*, New York, Appleton.
- Palmer, E. D. (1954), "Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human", *Gastroenterology*, 27 (2): 218-220.
- Phillips, A. D. et al. (1984) "Gastric spiral bacteria", *The Lancet*, 14 July: 100-101.
- Rasmussen, N. (1997), *Picture Control: the electron microscope and the transformation of biology in America, 1940-1960*, Stanford, Stanford University Press.
- Rheinberger, H.-J. (1997), *Toward a History of Epistemic Things: synthesizing proteins in the test tube*, Stanford, Stanford University Press.

- Romaniuc, P. J. *et al.* (1987), "Campylobacter pylori, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true Campylobacter sp.", *Journal of Bacteriology*: 2137-2141.
- Shousha, S. *et al.* (1984), "Gastric spiral bacteria", *The Lancet*, 14 July: 101.
- Thagard, P. (1998a), "Ulcers and bacteria I: discovery and acceptance, *Studies in History and Philosophy of Science, Part C, Studies in History and Philosophy of Biology and Biomedical Sciences*, 29: 107-136.
- Thagard, P. (1998b), "Ulcers and bacteria II: instruments, experiments, and social interactions", *Studies in History and Philosophy of Science, Part C, Studies in History and Philosophy of Biology and Biomedical Sciences*, 29: 317-342.
- Thagard, P. (1999), *How Scientists Explain Disease*, Princeton, New Jersey, Princeton University Press.
- Thomas, J. M. *et al.* (1984), "Gastric spiral bacteria", *The Lancet*, 14 July: 100.
- Tomb, J. F. *et al.* (1997), "The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori", *Nature*, 388: 539-547.
- Warren, J. R. (1983), "Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis", *The Lancet*, 4 June: 1273.
- Warren, J. R. (2002) "The discovery of *Helicobacter pylori* in Perth, Western Australia", in Marshall (org.), *Helicobacter Pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered Helicobacters, 1892-1982*, Victoria, Australia, Blackwell Publishing, pp. 151-164.
- Yamada, T. (1994), "NIH consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease", *JAMA – Journal of the American Medical Association*, 272: 65-69.