

## Personagem da História da Saúde X: Fred Neufeld

### *Personalities of Health History X: Fred Neufeld*

Fred (Friedrich) Julius Neufeld nasceu em 17 de fevereiro de 1869, em Neuteich, uma pequena aldeia perto de Danzig, na Prússia Ocidental (*Westpreußen*), no Reino da Prússia (*Königreich Preußen*) que, atualmente, é denominada de *Nowy Staw* e pertence ao condado de *Malbork*, na província da Pomerânia, na Polônia. Fred Neufeld era o único filho de Johanna Rahn e Hermann Neufeld, que era médico e exercia a medicina como clínico geral. A família fazia parte de uma comunidade menonita que emigrara para a Prússia Ocidental no século XVI. Os menonitas representam um grupo religioso de orientação cristã-evangélica que tem sua origem no movimento anabatista, que surgiu na Europa no século XVI, na mesma época da Reforma Protestante.

Depois de se formar no colégio primário em Danzig, Fred Neufeld realizou seus estudos secundários em *Tübingen*, *Königsberg* e *Berlim*. Além de excepcional estudante, era musicalmente talentoso e um exímio pianista.

Como Hermann Neufeld tinha uma posição social e financeira confortável, Fred Neufeld pôde estudar medicina numa das mais antigas e prestigiadas universidades da Europa, a Universidade de *Heidelberg*, cujo curso de medicina fora fundado em 1388, durante o Sacro Império Romano-Germânico. Em 1892, Neufeld passou no exame final de curso e um ano depois obteve seu título de doutor, defendendo a tese intitulada "Estudo de Casos sobre Tumores Congênitos do Crânio" (*Fallstudien über angeborene Tumoren des Schädels*) com a elevada distinção acadêmica *Insigni cum Laude*. A partir desse momento, iria começar, então, uma vida prolífica e voltada praticamente ao trabalho científico. Inclusive, nunca se casou, vivendo com sua mãe até o falecimento dela.

Após trabalhar como médico no ano de 1893, Neufeld decidiu ingressar como bacteriologista-assistente voluntário (sem remuneração), em 1894, no Instituto Real Prussiano de Doenças Infecciosas (*Königlich Preussisches Institut für Infektionskrankheiten*), denominado, a partir de 1912, como Instituto Robert Koch (*Robert Koch-Institut*), em *Berlim*. Em 1897, Neufeld foi efetivado no cargo de auxiliar de equipe, passando a receber assim um soldo regular.

Nessa instituição, iniciou suas atividades trabalhando com cólera, mas passou a se interessar pelo estudo da febre tifoide, publicando, em 1899, o artigo "Sobre a Detecção de Bacilo Tifoide em Tecidos recuperados de Lesões de Roséola" (*Ueber die Züchtung der Typhusbacillen aus Roseolaflecken nebst Bemerkungen über die Technik bakteriologischer Blutuntersuchungen*).

Em 1900, passou a trabalhar com Robert Koch em seus estudos sobre malária e tuberculose e, em 1903, viajou com Koch à Rodésia, na África austral, para investigar a Febre da Costa Leste que acometia o gado bovino daquela região.

No ano de 1904, foi promovido a professor, sendo comissionado, posteriormente, no Serviço Imperial de Saúde (*Kaiserliches Gesundheitsamt*), em *Berlim*, trabalhando como assessor-oficial de pesquisa, entre 1907 a 1912.

Em 1912, retornou ao Instituto Real Prussiano de Doenças Infecciosas, agora rebatizado como Instituto Robert Koch, como chefe de departamento. Alguns anos depois, quando o cargo de diretor do Instituto ficou vago, em 1915, Neufeld foi convidado para ocupar a direção da instituição, sucedendo a Friedrich Loeffler. Ao assumir, existiam apenas seis departamentos, inclusive o de bacteriologia, chefiado pelo próprio Neufeld.

Em sua gestão, o número de departamentos foi ampliado, passando a dez. Foram criados, por exemplo, os departamentos de Pragas, de Doenças Tropicais, de Raiva, de Química, de Bioquímica Médica, de Sorologia, de Varíola e de Quimioterapia.

No final da Primeira Guerra Mundial e durante a República de Weimar, os recursos para o financiamento das pesquisas do Instituto Robert Koch tiveram uma redução significativa. No entanto, apesar das dificuldades, uma grande mobilização foi feita para a continuidade das atividades desenvolvidas na instituição. Uma Associação de Emergência da Ciência Alemã (*Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft*) foi criada para outorgar bolsas de trabalho e pesquisa. Neufeld foi um dos pesquisadores que receberam recursos para suas pesquisas sobre a vacina BCG.

Vários cientistas do Instituto Robert Koch, incluindo Neufeld, foram ainda apoiados por doações da Fundação Rockefeller dos Estados Unidos da América, que mantinha um escritório em Paris para aplicações europeias. Esforços foram implementados para a manutenção das relações internacionais e cientistas proeminentes de todo o mundo visitaram o instituto, durante esses anos difíceis, incluindo Simon Flexner, Rufus Cole e Theobald Smith.

Aos poucos, o Instituto Roberto Koch foi retomando seu protagonismo como centro de formação e estudo em microbiologia médica, voltando a atrair inúmeros pesquisadores e bolsistas. Além disso, apesar de haver ainda uma forte rejeição contra os alemães, em decorrência da guerra, Neufeld e outros estudiosos conseguiram participar de algumas conferências e comitês internacionais de ciência. Como exemplo, Neufeld participou do programa internacional de padronização de soros da Liga das Nações e compareceu às conferências de sorologia, em Paris, em 1922, e, em Genebra, em 1924.

Com a retomada das parcerias entre o Instituto Robert Koch e outras instituições internacionais de pesquisa e das colaborações entre os pesquisadores, importantes linhas de investigação foram estabelecidas. De grande repercussão científica foi a sua aproximação com Simon Flexner, primeiro diretor do Instituto Rockefeller para Pesquisas Médicas (*Rockefeller Institute for Medical Research*) de Nova York. Esse relacionamento parece ter começado quando, em 1910, Flexner solicitou a Neufeld amostras dos sorotipos de pneumococos isolados e identificados por ele. A partir daí, uma longa e frutífera parceria se formou. Em 1925, Flexner o convidou para visitar o Instituto Rockefeller em Nova York, providenciando fundos e meios para a viagem. Em 1926, Neufeld falou na prestigiada Conferência Harvey (*Harvey Lecture*) na Fundação Rockefeller e em diversas universidades importantes dos Estados Unidos. Na Conferência Harvey, Neufeld proferiu a palestra "Origem e Disseminação da Tuberculose de acordo com Investigações Recentes" (*Origin and Dissemination of Tuberculosis according to Recent Investigations*), onde revisava criticamente os trabalhos de Robert Koch e outros pesquisadores (Theobald Smith) na controvérsia sobre a relação entre a tuberculose humana e animal. Posteriormente, Flexner viria a retribuir a visita de Neufeld, participando de um evento médico na Alemanha, em 1927.

No início de 1933, Neufeld adoeceu com o que foi diagnosticado na época como uma influenza severa (*Schwere Grippe*), produzindo um considerável estado geral de exaustão, que levou vários meses para se resolver. Em março de 1933, pediu ao ministro do interior uma licença médica de três meses e, em maio desse mesmo ano, encaminhou ao Ministério uma carta de demissão do cargo de diretor. Os motivos dessa mudança não são bem conhecidos, mas alguns fatos históricos podem ter tido influência na sua decisão.

Os nazistas tomaram o poder na Alemanha em janeiro de 1933. Uma das primeiras leis aprovadas foi a "Lei da Restauração da Função Pública Profissional" (*Gesetz zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums*), que, na verdade, era uma lei para dispensar os judeus do serviço público alemão. Como resultado, sete pesquisadores judeus que eram funcionários do Instituto Robert Koch receberam, em março, os documentos de demissão. Além desses pesquisadores, três assistentes técnicos e cinco voluntários (não remunerados) de origem judaica tiveram que sair.

Como diretor do Instituto Robert Koch, fora Neufeld quem havia contratado a maioria dos pesquisadores judeus. Dentre esses, foram dispensados Fritz Kauffmann, que se tornaria conhecido pelo "Esquema Kauffmann-White" para sorotipagem de cepas de Salmonela, Walter Levinthal, que havia recebido o "Prêmio Paul Ehrlich", Alfred Cohn, que mais tarde se tornaria professor em Yale, e Rochla Etinger-Tulczynska, sua colega de trabalho favorita.

Neufeld soube da dispensa de sua equipe de pesquisadores e técnicos durante sua licença médica. Friedrich Kleine, vice-diretor do Instituto e membro do Partido Nazista, havia assinado as cartas de demissão. Muito provavelmente, a decisão de Neufeld de se retirar do comando do Instituto decorre do fato de ele não desejar manter-se como diretor de uma instituição que havia perseguido a maior parte de sua equipe de pesquisadores.

Importa considerar que, além de pedir demissão do cargo, Neufeld solicitou sua aposentadoria, em 01 de julho de 1933, a mesma data da cassação e saída de seus colegas. Ao serem informados da sua aposentadoria, muitos pesquisadores de diferentes centros internacionais demonstraram interesse em acomodá-lo em suas instituições, se ele desejasse deixar a Alemanha. No entanto, Neufeld preferiu ficar por conta de sua saúde debilitada, afirmando que sua aposentadoria era voluntária e que não tinha maiores dificuldades com as autoridades nazistas em *Berlim*.

De fato, o ministro do Interior, Hermann Göring, agradeceu efusivamente a Neufeld por seu trabalho e comprometimento, informando que ele teria permissão para continuar trabalhando no Instituto como membro honorário (*Ehrenmitglied*), usando seus laboratórios e as instalações que julgasse necessárias, sem custo algum. A Fundação Rockefeller, inclusive, voltou a apoiar seu trabalho, o que lhe permitiu continuar suas pesquisas.

Apesar dessa aparente aceitação, há razões para se supor que o governo nazista não estava na realidade tão consternado com a aposentadoria precoce de Neufeld. Isso porque ele nunca aderira ao partido nazista, embora todos os que tinham responsabilidades oficiais na Alemanha fossem fortemente incentivados a fazê-lo. Além disso, se opusera à proposta governamental de prevenção e controle das doenças infecciosas e de seus agentes, criticando veementemente a forma com que quarentenas e desinfecções eram procedidas.

Neufeld esteve ativo no laboratório até, pelo menos, 1943, quando ainda publicou dois artigos. Em 1944, ao completar 75 anos, recebeu a Medalha Goethe (*Goethe-Medaille für Kunst und Wissenschaft*), a maior homenagem em artes e ciências na Alemanha. Fred Neufeld morreu em 18 de abril de 1945, durante o cerco das forças aliadas em Berlim, na chamada guerra de devastação.

Como bacteriologista médico, Neufeld ficou conhecido, principalmente, por seus estudos com pneumococos e sorologia. Inegavelmente, a soroterapia pneumocócica (a partir da observação de que a proteção dos soros hiperimunes era tipo-específica), o desenvolvimento de vacinas pneumocócicas (a partir da determinação de polissacarídeos como antígenos), a transformação dos tipos de pneumococos (a partir da observação da conversão de cepas avirulentas em virulentas) e a descoberta do princípio transformador (a partir da determinação do DNA como agente de transformação) se basearam nas suas pesquisas seminais acerca dos sorotipos de pneumococos.

Neufeld iniciou os estudos com os pneumococos ainda em seu primeiro período no Instituto Robert Koch. Nos artigos publicados nessa época, ele descreveu duas observações, a solubilidade biliar dos pneumococos, em 1900, e a reação de *Quellung* ou "inchaço", em 1902, que se tornariam posteriormente a base de testes laboratoriais. Neufeld verificou os efeitos líticos específicos da bile de origem animal em pneumococos, o que foi utilizado para diferenciar pneumococos de estreptococos, já que esses últimos eram resistentes. Na reação de *Quellung*, relatou que anticorpos se ligavam à cápsula dos pneumococos, produzindo uma aglutinação observada macroscopicamente e uma opacidade e um aparente aumento de tamanho quando visualizados microscopicamente. Por causa de sua especificidade, a reação de *Quellung* passou a ser utilizada

para a sorotipagem de pneumococos, bem como para o diagnóstico rápido de infecção pulmonar. Durante seus estudos, Neufeld identificou uma série de distintos tipos sorológicos de pneumococos.

A observação da reação de *Quellung* acabou levando Neufeld e Walter Rimpau a postularem a chamada "Teoria da Aglutinação". Por essa teoria, a defesa imunológica envolveria a ação combinada de anticorpos, que eles chamaram de "bacteriotropinas", e células fagocíticas. Com o avanço no entendimento dos mecanismos imunológicos, eles postularam uma outra teoria, a "Teoria da Bacteriotropina", que representou o primeiro conceito unificador da função coordenada pelos anticorpos, pelos fagócitos e por outros mediadores na imunidade antibacteriana, resolvendo o conflito "Ehrlich/ Metchnikov" que versava sobre o papel de defesa oferecida por esses componentes, ou seja, sobre o papel da imunidade humoral e celular na proteção contra as infecções.

Dentre as diversas áreas de investigação, a soroterapia da pneumonia humana foi uma das linhas de pesquisa mais proeminentes nos trabalhos desenvolvidos por Neufeld e, em muitos de seus artigos, ele descreveu com grande detalhamento as técnicas para produzir e testar os antissoros pneumocócicos. Em suas pesquisas, duas questões sempre foram de particular interesse para ele, o método de teste e a valência dos antissoros. Em relação ao método, ele insistia no aspecto qualitativo, ou seja, na titulação/calibração do soro em ensaios de proteção em camundongos. Com respeito à valência, travou uma discussão sobre a ideia de que um antissoro protegia apenas contra a cepa usada para a imunização e não contra todas as cepas de pneumococos.

Por fim, é importante mencionar que a lista de publicações e contribuições de Fred Neufeld inclui, na verdade, uma série de trabalhos que vão para além da sorologia ou soroterapia. Ele publicou estudos sobre febre tifoide, tuberculose, gripe bovina, cólera, epidemiologia, quimioterapia, desinfecção e saúde pública. No período em que foi diretor, o Instituto Robert Koch de *Berlim* foi ainda considerado uma das instituições de doenças infecciosas mais progressistas e avançadas cientificamente de seu tempo. Neufeld não foi apenas um gestor e pesquisador inventivo, de pensamento moderno e visionário, mas foi também um homem de caráter firme e senso de humanidade, qualidades normalmente escassas em tempos difíceis, como aqueles vividos por ele, na Alemanha da primeira metade do século XX.

## BIBLIOGRAFIA

- Eichmann K, Krause RM. Fred Neufeld and pneumococcal serotypes: foundations for the discovery of the transforming principle. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70: 2225-2236. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00018-013-1351-z.pdf>. Acesso em: 19 nov 2020.
- Mozew C. Professor Doktor Fred Julius Neufeld (1869-1945). *Sein Leben und Werk*. Dissertation, University of Heidelberg, 2003; 130Bl. Disponível em: [https://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/4204/1/Zusammenfassung\\_fuer\\_Diskette.pdf](https://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/4204/1/Zusammenfassung_fuer_Diskette.pdf). Acesso em: 25 nov 2020
- Münch R, Tröllmilch H. Das Robert Koch-Institut: Geschichte im Überblick. Disponível em: [https://www.rki.de/DE/Content/Institut/Geschichte/Dokumente/Geschichte\\_im\\_Ueberblick.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Institut/Geschichte/Dokumente/Geschichte_im_Ueberblick.pdf?__blob=publicationFile). Acesso em 27 nov 2020.
- Winter MC. Fred Neufeld. In: *Institutionalisierte Hygiene in Deutschland unter den Bedingungen des Krieges 1914-1918: Personen, Problemstellungen, Ideologien*. [Neuere Medizin-und Wissenschaftsgeschichte: Quellen und Studien. 35]. Centaurus-Verlag, Freiburg im Breisgau. 2013; S38-39.

**Paulo Murillo Neufeld, PhD**

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Análises Clínicas