

A Serendipidade na Medicina e na Anestesiologia *

Serendipity in Medicine and Anesthesiology

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹; José Delfino, TSA²; Lúcio Flávio Bezerra do Vale³

RESUMO

Vale NB, Delfino J, Vale LFB - A Serendipidade na Medicina e na Anestesiologia

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Neste trabalho foram examinados mais de uma centena dos mais felizes acoplamentos de uma mente brilhante com a sorte benfazeja (serendipidade), através da releitura das mais relevantes histórias sobre invenções e descobertas relacionadas à ciência (n = 46), à Medicina (n = 46) e à Anestesiologia (n = 16).

CONTEÚDO: Conceito de serendipidade; exemplos célebres de serendipidade em Ciência e Tecnologia; serendipidade na pesquisa e prática médicas; serendipidade na Anestesiologia; serendipidade e criatividade na pesquisa. Através da história do desenvolvimento médico, a natureza provou que o caminho mais efetivo e mais barato na obtenção de drogas, instrumentos e serviços pode ser a sorte fortuita porque muitas descobertas são serendípicas. Este artigo educacional encoraja o anestesiológista a apreciar os eventos relacionados com invenções e descobertas científicas, mostrando-lhe que a serendipidade é possível, desde que seja aguardada. Cada descoberta ou invenção inclui história, biografia e explicação científica ou anedótica. Além das descobertas tradicionais como pão, vinho, gravidade, fotografia, velcro, air-bag, etc., há outras relacionadas à Medicina (microscópio, Raio X, vacina, penicilina, insulina, laser, esfregaço de Papanicolaou, etc.), e à Anestesiologia, como: isomeria, luvas, N₂O, éter, barbitúrico, benzodiazepínicos, tampão sanguíneo, entre outros. Criatividade e serendipidade podem servir de linha mestra para pesquisa clínica e básica de invenções pioneiras para avanços médicos e anestesiológicos. Realmente, devem-se controlar tópicos relacionados com biologia, anatomia, física, química, fisiologia, farmacologia, astronomia, arqueologia e... muita sorte.

CONCLUSÕES: Embora acidentes na pesquisa e na sala de operação sejam lamentáveis, há aqueles que acontecem e, às vezes, podem levar a avanços espetaculares, como tratamentos heróicos e até Prêmios Nobel. Manter a mente aberta é um traço comum àqueles que ensinam contar com a sorte grande, como afirmava o físico americano Henry (1842): "As sementes da descoberta flutuam constantemente à nossa volta, mas apenas lançam raízes nas mentes bem preparadas para recebê-las."

Unitermos: ANESTESIA: Geral, Local; MEDICINA: história; SERENDIPIDADE

SUMMARY

Vale NB, Delfino J, Vale LFB - Serendipity in Medicine and Anesthesiology

BACKGROUND AND OBJECTIVES: This study has evaluated more than a hundred of the most fortunate couplings of a brilliant mind with fortunate luck (serendipity), through the re-reading of most relevant histories on science-related (n = 46) and anesthesiology-related (n = 16) inventions and discoveries.

CONTENTS: This educational article encourages anesthesiologists to appreciate events related to scientific inventions and discoveries, showing that serendipity is possible, provided it is expected. Each discovery or invention includes history, references and scientific or anecdotal explanation. In addition to traditional discoveries, such as wine, gravity, photograph, Velcro, airbag, etc., there are other Medicine-related (microscope, X-rays, vaccine, penicillin, insulin, laser, Paps smear, etc.) and Anesthesiology-related (isometry, gloves, N₂O, ether, barbiturates, benzodiazepines, blood patch, etc.) discoveries. Creativity and serendipity may act as cornerstones for clinical and basic research of pioneer inventions for medical and anesthesiologic advances. In fact, topics related to biology, anatomy, physics, chemistry, physiology, pharmacology, astronomy and archeology should be master and ... lots of luck.

CONCLUSIONS: Although research and operating room accidents are regrettable, some of them happen and may sometimes lead to spectacular advances, such as heroic treatments and even Nobel Prizes. Open-mindedness is a common trait to those willing to count on grand prize, as American physicist Henry would state (1842): "Seeds of discovery are constantly floating around us, but the only take roots in minds well prepared to receive them".

Key Words: ANESTHESIA: General, Local; MEDICINE: history; SERENDIPITY

INTRODUÇÃO

Temor da morte, vicissitudes existenciais e exigências no sobreviver foram a fonte criadora da Medicina (arte de curar) e das religiões (vida após a morte) nas civilizações primitivas. À luz da história, busca da saúde e preservação da vida nem sempre fizeram jus a uma caminhada gloriosa e altruísta, pois sempre se depara com a irracionalidade social e atitudes egoístas¹⁻⁵. A assertiva de Demócrito (460 a.C.): "Tudo o que existe no universo é fruto do acaso e da necessidade", resultaria no aforismo popular: "A necessidade é a mãe da invenção." Seguindo a linha da história médica e anestesiológica, pode-se prever que novos avanços técnicos e científicos deste século continuarão a superar em muito as grandes invenções e descobertas médicas dos dois últimos milênios. Felizes "acazos acidentais" continuarão a exercer papel importante, pois representaram 60% dos maiores feitos da Medicina: penicilina, vacina, aneste-

* Recebido da (Received from) Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC) da UFRN

1. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN; Anestesiológista da Maternidade Escola Januário Cicco
02. Professor de Anestesiológista do CCS da UFRN
03. Anestesiológista da MEJC da UFRN e do Hospital Memorial de Natal

Apresentado (Submitted) em 31 de maio de 2004
Aceito (Accepted) para publicação em 08 de outubro de 2004

Endereço para correspondência (Correspondence to)
Dr. Nilton Bezerra do Vale
Av. Getúlio Vargas, 558/702 Petrópolis
59012-360 Natal, RN

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

sia, DNA, raios X. e microscópio, inclusive com outorga de três prêmios Nobel⁶⁻¹³. (Quadro I) A crescente influência da fisiologia, biofísica, bioquímica, farmacologia e nanotecnologia de monitoração, no célere processo evolutivo da medicina moderna, deverá ir muito além do que se pode imaginar hoje em dia. Sem dúvida, seria fascinante prever quais serão os próximos passos de avanço no acompanhamento do paciente anestésico-cirúrgico⁹⁻¹⁴.

Quadro I - As Dez Maiores Descobertas e Invenções da Medicina

01. A. Vesalius (1514-64) - Anatomia Humana: *De Humani Corporis Fabrica* (1543)
02. W. Harvey (1578-1657) - Circulação do Sangue: ... *de motu cordis et sanguinis...*(1628)
03. A. van Leeuwenhoek (1632-1723) - O Microscópio (1675)
04. E. Jenner (1749-1823) - Vacinação Antivariolosa (1796)
05. C. Long (1815-78) Anestesia Cirúrgica pelo Éter (30/03/1842) WT Morton (1819-68) (16/10/1846)
06. Wilhelm Röntgen(1845-1923) - Raios X (1895) → Prêmio Nobel 1901
07. R Harrinson - Cultura de Tecido (1907)
08. N Anichkov e Salatof - O Colesterol (1913)
09. A. Fleming (1881-1955) - Era do Antibiótico: Penicilina (1928) →Prêmio Nobel 1945
10. Wilkins(1916-),Watson(1928-),Crick(1916-)- Dupla Hélice do DNA(1953) Nobel 1962

Segundo Friedman e Friedland¹³

A descoberta mais importante da Medicina ocidental foi elucidar o circuito fechado entre coração e vasos por onde circula o sangue com seus nutrientes e gases para perfusão tissular. Descrições anteriores da circulação como a do imperador chinês Huan-Ti (2650 a.C.) e do médico romano Celsus (50 d.C) não são conclusivas. O trabalho individual de Harvey (1628) sobre a circulação marcou o início do estudo científico da fisiologia através do inédito princípio da experimentação médica. Com seu *De Motu Cordis*, o cientista inglês conseguiu a dinamização da precisão anatômica da *Fabrica* de Vesalius (1543) com auspicioso avanço no estudo da fisiologia sobre aspectos fundamentais do corpo humano e seu funcionamento. O corpo sadio é consequência do estar em movimento, pois a própria vida é representada por uma série de movimentos em busca de manutenção da homeostase e restase do meio interno, segundo os princípios defendidos *a posteriori* por C. Bernard (1813-1878) e Cannon (1923). A partir do século XVII, a maioria das grandes descobertas ocorreu em universidades através de método científico baseado nos ditames mecanicistas e racionalistas de Bacon (1561-1626) e Descartes (1596-1650), contra o empirismo de métodos especulativos anteriores. O novo método científico passou a conduzir o raciocínio lógico e experimental para elucidar os grandes enigmas das ciências básicas da vida⁹⁻¹⁹.

Conceito de Serendipidade

Embora o progresso científico seja comumente considerado como resultante de pesquisa rigorosa e de análise multifatorial consistente, não se pode excluir a boa sorte e a surpresa acidentais nas descobertas e invenções. Mais de duas dezenas dentre as maiores invenções da ciência e da Medicina que, inclusive, fizeram jus ao prêmio Nobel, decorreram de *acazos felizes*. Assim, no desenvolvimento de um protocolo de pesquisa, fatos inesperados ou intercorrentes do acaso fortuito (em inglês, *serendipity*), podem ser benéficos e até proporcionarem novos achados científicos. Muitas das descobertas da Ciência e da Medicina aconteceram sem que se tivesse a menor idéia do que estava sendo descoberto. O elo comum entre descobertas, como Raios X, penicilina, vacinação, estetoscópio, anafilaxia e anestesia, pode ser sorte, acaso e viés, nem sempre programado. Segundo Pasteur (1848), bafejado várias vezes pela serendipidade “*no campo da observação, o acaso favorece apenas aos espíritos bem preparados*”. O físico americano Henry (1842) expressou idéia similar: “*As sementes da descoberta flutuam constantemente à nossa volta, mas apenas lançam raízes nas mentes bem preparadas para recebê-las*”²⁰⁻²⁵. Na bíblia, encontra-se algo similar na parábola do semeador “*somente cresceu a semente que caiu em terreno fértil*. (Mc, 4:8)²⁵. Esta coincidência ou acaso feliz estão implícitas na palavra serendipidade, estando a história da ciência médica cheia delas^{14,15,20-24}.

A palavra *serendipity* deve ser traduzida por serendipidade. Etimologicamente, a terminação *-ty*, em inglês, originou-se do latim *-tatis* e do inglês médio *-tie* que evoluíram para *-dade* na tradução em português: *gravity* (gravidade), *normality* (normalidade), *reality* (realidade), *quality* (qualidade), *honesty* (honestidade), etc., embora haja exceção como pureza (*purity*). Serendipidade também começa a entrar no vocabulário do dia-a-dia para designar acazos felizes que levam a descobertas inesperadas, sobretudo no mundo da ciência. O adjetivo mais adequado seria serendíptico(a)^{26,27}. Ao contrário de outras palavras e/ou neologismos, a origem de serendipidade pode ser datada com precisão: 28 de janeiro de 1754. Sir Horace Walpole (1717-1797), escritor e político inglês cunhou pela primeira vez essa palavra em sua correspondência, para exprimir descobertas ocasionais diferentes daquelas que estavam sendo procuradas. Numa carta escrita ao amigo H. Mann, descreveu a sorte que teve de encontrar uma pintura antiga da condessa de Toscana, Bianca Cappello: “*Esta descoberta é quase daquele tipo a que chamarei serendipidade, uma palavra muito expressiva, a qual, como não tenho nada de melhor para lhe dizer, vou passar a explicar: uma vez li um romance bastante apalermado, chamado Os Três Príncipes de Serendip: enquanto suas altezas viajavam, estavam sempre a fazer descobertas, por acidente e sagacidade, de coisas que não estavam a procurar...*” Assim, ela origina-se de *Serendip*, nome antigo do Ceilão (atual Sri-Lanka), uma corruptela persa do sânscrito *Sinhaladvipa*, “a ilha onde moram os leões”, para os nomes mais conheci-

dos *Sinhala* ou *Sinhalese*. Trata-se de um conto oriental no livro *Os Três Príncipes de Serendip* publicado em Veneza (1557), por Tramezzino sobre a viagem dos três filhos do rei Giasser com a narrativa de suas inesperadas descobertas^{4,20-24}. Na literatura brasileira, destaca-se um personagem folclórico análogo aos príncipes na figura de Pedro Malasarte: “*atirou no que viu, mas matou o que não viu...*”. Uma análise mais coerente da *História dos Três Príncipes do Ceilão* demonstra que Walpole foi traído por sua memória: as descobertas de serendipidade nada devem ao acaso, pois os problemas e enigmas enfrentados pelos príncipes foram resolvidos por sagazes deduções^{1-5,20,24}. Inclusive a intenção do inglês era criar um estado mental desfavorável, combinando a etimologia latina para serena (do latim, *serena*) e estupidez (do latim, *stupiditas*)^{20,24,26,27}. Nos anais das descobertas científicas, a serendipidade é um encontro feliz para o pesquisador que tenha sua mente preparada para entender o novo quadro e dele estabelecer deduções coerentes, como já afirmara o químico Pasteur e o físico Henry^{1,4-6}. Até o procedimento lógico da indução deve estar aberto e sem preconceito, pois a capacidade de observação não deve ser privada de um certo grau de fantasia e abstração; seria um passo mais adiante, facultando a capacidade de dedução e possibilitando aceitação do imprevisto não apenas como uma falha, mas como potencial solução de um problema ou desvio para nova descoberta. Alguns autores, inclusive, já estão programando *softwares* especiais para facilitar o processo de pesquisa serendípica^{5,22}.

A visão linear no desenvolvimento da ciência como resultado direto da racionalidade está longe da verdade, pois um surpreendente número de descobertas científicas são feitas por acasos felizes: o acaso e o caos se intrometem a todo momento e podem alterar as condições experimentais para melhor ou para pior, já que o achado final não se buscava diretamente²¹⁻²⁴. Beveridge, em seu livro *Seeds of Discovery (Sementes da Descoberta)*, distingue três diferentes tipos de descobertas casuais: 1º - intuição a partir de justaposição de idéias (inspiração, *insight*, etc.); 2º - intuição do tipo *ευρεκα!* (*achei!*); 3º - *serendipidade* (descoberta acidental feliz)^{3,4}. Na vida acadêmica existem inúmeras ocasiões para se vivenciar a serendipidade. Na sua rotina de trabalho, quando o cientista busca seus resultados através de uma hipótese experimental de trabalho e do plano preestabelecido para confirmá-la. No desenvolvimento atento do protocolo, exercitando-se a serendipidade, podem-se descobrir muitas coisas que não eram objeto de busca inicial. Alguns autores até sonharam com o “*feliz acaso*” na véspera do ensaio (anel benzeno de Kekulé, em 1865, acetilcolina de Loewi, em 1921), enquanto outros tiveram o fortuito *insight* numa noite de insônia... (o velcro de Mestral, em 1948, mistura enantiomérica de Simonetti, em 1999). Desta ficção imaginada no antigo Ceilão (Serendip), nasceu este neologismo moderno que atualmente pode ser vivenciado durante busca em um dicionário (encontra-se uma outra palavra que não se buscava inicialmente...); na consulta à lista telefônica (depara-se com

outro endereço, há muito procurado...); ou ainda no uso de palavras-chave nas buscas na rede Internet (*Ovid*, *MedLine*, portais favoritos, etc.). Aliás, alguns autores já consideram a rede WEB como a maior forjadora de serendipidade no mundo da ciência hodierna^{2,4,6,22}. O termo também se tem generalizado até para denominar restaurantes, lojas e empresas de turismo, entre outras, onde se espera que os clientes aí façam felizes descobertas por acaso de coisas muito interessantes e agradáveis, pelas quais não estavam inicialmente procurando^{2,6,24}. Qual o papel da sorte ou do feliz acaso em descobertas à base de serendipidade? Além do acaso inesperado e de sorte, descobertas fortuitas diferem daquelas que estavam sendo objeto da busca pelo método científico por exigirem qualidades especiais no pesquisador para “*ver os que os outros viram e pensar nos que os outros não pensaram*”. (Szent-Gyorgyi, *Nobel de 1937*). São qualidades do pesquisador serendípico: curiosidade, paciência, empenho, organização, teimosia, isto é, capacidade de *insight* (“estalo”) no lugar certo, na hora certa, além de muita transpiração e inspiração. É importante, porém, buscar e fazer a releitura do papel dos pesquisadores que se empenharam anteriormente sobre o mesmo assunto e tinham objetivos análogos. A mais espetacular descoberta médica - a penicilina - é o mais conhecido exemplo de serendipidade. Não fora a descoberta acidental do vidro pela atividade vidreira egípcia na cozedura da louça de barro (6.000 anos a.C.) e se as lentes de rudimentar microscópio de van Leeuwenhoek (1675) não descobrissem existência de micróbios na gota d’água proveniente de chuva coletada havia dias, Fleming (1928) não teria conhecimento bacteriológico, nem interesse em observar o crescimento de *Staphylococcus aureus* em meio de cultura; sobretudo, quando o mofo do gênero *Penicillium* que, por acaso, era proveniente do andar inferior do hospital onde se estudava micologia, “contaminara” e impedira o crescimento dos estafilococos. Valeu também o interesse prévio do escocês pelo estudo da ação bactericida da lisozima da lágrima (1922). Relatos chineses, egípcios e gregos antes de Cristo já referem uso de pão mofado para tratamento de feridas infectadas. Culturas contaminadas por fungos geraram uma série de observações sobre crescimento bacteriano entre microbiologistas do século XIX, como: O mofo *Penicillium glaucum* não inibir crescimento bacteriano (Roberts, 1874); o bacilo Anthrax não crescer em cultura contaminada por mofo (Pasteur e Joubert, 1860). Lister (1871), criador da anti-sepsia cirúrgica, notar que amostras de urina contaminadas por fungos não permitiam o crescimento bacteriano. Na tese de doutoramento de Duschene (1897), há descrição da eficácia antimicrobiana em animais do mofo do gênero *Penicillium*. No entanto, somente no verão londrino de 1928, Fleming isolou o fungo que inibia o crescimento dos *Staphylococci* no meio de cultura, batizando-o de penicilina, embora sempre achasse improvável seu futuro uso sistêmico. Na realidade, não fora o denodo do australiano Florey (1898-1868) e dos pesquisadores de Oxford, Abraham e Chain (1906-1979), a penicilina não teria sido utilizada sistemicamente pela prime-

ira vez em osteomielite (1941), nem cultivada em larga escala em barris de cerveja para ser purificada, cristalizada e comercializada universalmente a partir do esforço de guerra aliado, salvando milhões vida de infecções domésticas ou hospitalares. Chain, Florey e Fleming dividiram o Prêmio Nobel de 1945^{3,10,13,14,20-23}.

Exemplos Célebres de Serendipidade em Ciência e Tecnologia

Muitas descobertas tecnológicas acidentais são importantes em nosso dia a dia, mesmo estando fora da área biológica. Nem sempre descobertas e invenções são frutos da inteligência superdotada e de uma destacada criatividade, pois numerosos produtos, procedimentos técnicos e princípios científicos foram descobertos ao acaso. Por vezes, são estórias fascinantes e até anedóticas por revelarem o espírito curioso e inquietador da mente humana através dos tempos^{6-14,16,22}. Acidentais ou não, invenções (pão, vinho, microscópio, dinamite, *teflon*, velcro, etc.) e descobertas (vacina, penicilina, RX, plásticos, etc.) são atos humanos impregnados de curiosidade, perseverança, teimosia e sorte. Alguns casos felizes já ocorreram antes de Cristo, como é o caso da fermentação do pão e do vinho. O pão originou-se na antiga civilização egípcia: os grãos de trigo eram esmagados entre pedras, misturados à água (contaminada com leveduras do gênero *Saccharomyces?*), sendo a massa colocada a secar no sol até que formasse bolhas (gás CO₂ proveniente do açúcar fermentado), quando então era aquecida entre pedras quentes. A receita ainda hoje continua a exigir tempo (repouso da massa), calor (sovã-la a 28 °C) e amor. A fermentação da uva pela levedura *Bortrytis cinerea* (contaminação da casca) para produção de vinho remonta há 8000 anos antes de Cristo. Na antiga Mesopotâmia, algum camponês distraído esqueceu um cacho de uva; reencontrando dias após, saboreou-as e ficou muito alegre graças à alcoolemia²⁸⁻³⁰. (É o que faz ainda hoje a gralha azul com o pinhão da Araucária no Paraná). No século VIII, Carlos Magno exigiu dos monges vinho branco (da uva sem casca), pois o tinto sujava sua barba. No quadro II, estão resumidas as principais invenções e descobertas serendípticas, cronologicamente distribuídas segundo uma linha do tempo.

Serendipidade na Pesquisa e Prática Médicas

A pesquisa sistemática e levada a cabo por cérebros privilegiados ou temperamentos muito teimosos tem logrado êxito em seus objetivos e metas, sobretudo no âmbito das Universidades. Nos dois últimos séculos das maiores descobertas e invenções, iniciou-se a abertura para a integração das ciências básicas e a Medicina. Segundo antigos relatos chineses, curandeiros descobriram que os ferimentos sofridos em batalhas por guerreiros, quando provocados por dardos e flechas, eram menos dolorosos e de cicatrização mais rápida do que os provocados por outras armas contundentes e perfurantes. Desta observação “médica fortuita” nasceu a acupuntura, trocando-se dardos por agulhas para aumentar a energia “yang” na guerra e na paz! Nas pesquisas, as fronteiras

das ciências naturais já não estão bastante claras e definidas, sempre havendo condições de “achados” casuais e fortuitos: a procura de um resultado pode levar a outro, às vezes, de maior valor^{21,22}. A serendipidade exerceu um papel maior na descoberta e desenvolvimento de aparelhos, drogas e tratamentos; inclusive, algumas descobertas serendípticas deram lugar a novas idéias que influenciaram importantes investigações científicas de fenômenos naturais^{1,4,20-23,31-48}.

O quadro III faz o acompanhamento cronológico da participação da serendipidade nas descobertas e invenções pertinentes à prática médica - aparelhos e processos fisiopatológicos - bem como a análise cronológica de toda a evolução terapêutica medicamentosa e biológica em todos os tempos a partir de achados serendípticos.

Serendipidade na Anestesia

Na história da ciência e da Medicina (Quadros II e III), inúmeros e reconhecidos casos de serendipidade mudaram radicalmente o destino da humanidade. A partir da síntese da uréia (Whöler, 1828), a maioria das drogas descobertas passaram a ser sintéticas, sendo pesquisadas a partir do método de tentativa e erro, contrastando com o século XIX em que predominavam os fármacos de origem natural (vegetal, animal e mineral). A descoberta da anestesia geral e da analgesia local no século XIX afastou o terror do sofrimento que se supunha implacável e constituiu uma barreira contra a tortura de uma dor cirúrgica sem remédio. No quadro IV, pode-se acompanhar o avanço tecnológico na síntese de drogas anestésicas (analgésicos, anestésicos, amnésicos e bloqueadores neuromusculares), seja as não específicas, seja também aquelas capazes de interagir seletivamente com receptores e neurotransmissores centrais e/ou periféricos, mas não se pode prescindir da participação serendíptica. Além disso, far-se-á uma releitura dos mecanismos e procedimentos que são foco de pesquisa na Anestesiologia moderna desde que tenham sido fruto de uma serendipidade^{3,5,21,49-62}.

Avanço técnico e científico na área de medicamentos, monitores e técnicas relacionados ao ato anestésico, tem aumentado paulatinamente os índices de segurança, com redução da morbimortalidade anestésico-cirúrgica. A primeira anestesia peridural realizada por Corning (1885) não pode ser considerada serendíptica, pois nem ele mesmo entendeu o que tinha feito, pois a sua concepção anatômica era falha e os objetivos clínicos: tratamento e cura de um masturbador compulsivo (incontinência seminal) e de uma neuropatia crônica não foram atingidos⁶⁰. Vale salientar que trabalhos científicos na área de cronobiologia, cronotoxicologia e cronofarmacologia vêm demonstrando ser a ritmicidade intrínseca à matéria viva, de modo que achados experimentais ligados a variações sazonais e/ou circadianas também não podem ser mais rotuladas como casuais ou serendípticas. Já em 1810, Virey demonstrou que a morfina exercia melhor seu efeito analgésico à noite, pois de manhã predominaria a ação constipante. Atualmente, sabe-se da variação circadiana das dro-

gas lipossolúveis de ação central, como pode ser exemplificada pela maior potência vespertina do anestésico local amino-amida e noturna do etomidato e do halotano^{28,61,62}. No entanto, não se pode negar que importantes descobertas científicas, (Anexo I) médicas (Anexo II) e anestésicas (Anexo III) podem ser rotuladas como serendípicas, sem que nenhuma delas prescindisse do engajamento do pesquisador no assunto estudado, de acurado senso de observação e de habilidade criativa para que o experimento não fique desaperecido na mídia. Em pelo menos duas situações anestésicas, a serendipidade também tem influenciado na opção terapêutica e tática, objetivando otimizar resultados e minimizar complicações: tratamento da cefaléia pós-punção espinal ou no pré-condicionamento anestésico na abordagem anestésica de pacientes cardíacos. Nesta situação em cirurgia cardíaca (1999), preconiza-se o emprego de agentes inalatórios halogenados em cardiopatas com isquemia do miocárdio para melhorar condições hemodinâmicas, quando o uso do isoflurano fora inicialmente condenado no coronariopata, sobretudo devido ao “roubo” do fluxo coronariano. Premência em reduzir altos custos hospitalares para cirurgia vinha norteando a cirurgia cardíaca para descarte precoce hospitalar do paciente (*fast track*). A técnica de altas doses de opióides como analgésico único começou a ser preterida para agentes inalatórios de ação curta, pois permitem extubação e alta de UTI mais precoces, redução de episódios isquêmicos no pós-operatório e menor custo hospitalar. Investigações clínicas e laboratoriais demonstraram que breves surtos de isquemia (< 2 h) são protetores, isto é, “pré-condicionam, protegendo” contra prolongados períodos isquêmicos do miocárdio⁶³⁻⁶⁵. Este mecanismo é similar à hormese, sendo multifatorial ao envolver elementos axoplasmáticos e da membrana neuronal: proteína G, PKC, NO, O⁻ e receptores de canais de K⁺. Os halogenados exerceriam este efeito protetor contra isquemia miocárdica com melhora da função ventricular e menor liberação de enzimas pós-isquemia com redução da morbimortalidade e não simplesmente uma redução de custos ou uma mera economia hospitalar^{34,63-65}. O tampão sangüíneo autólogo peridural (*blood patch*) é o tratamento mais efetivo (93%-97%) da cefaléia após punção da dura-máter (1% a 70%). Em 1898, Bier vivenciou a desagradável experiência de 7 dias de cefaléia pós-raquianestesia, mas já correlacionara corretamente a etiologia com a hipotensão liquórica⁶⁶. Revisando a sua casuística de raquianestesia, Gormley (1960) verificou a menor incidência de cefaléia nos pacientes em que durante a execução da punção espinal tinha aparecido sangue na agulha! Resolveu então injetar por via peridural 2 a 3 ml de sangue autólogo em 7 pacientes com cefaléia pós-raquianestesia e observou alívio completo em 30 minutos. Somente doze anos após, DiGiovanni e Dunbar retomaram a idéia e fizeram estudos mais sistemáticos (mais de 100 casos) e com tampão de maiores volumes (> 12 ml) com bons resultados, seja em função do fechamento do buraco da agulha com fibrina (reação inflamatória) ou seja por aumento de pressão peridural com menor tração das meninges. Atualmente, a prevenção é a opção por agulha finas e a terapia é dividida em etapas: 1^a - repouso no le-

ito, líquidos e analgésicos; 2^a - teofilina, cafeína, ACTH ou sumatriptam; na 3^a etapa, o tratamento heróico é o tampão sangüíneo autólogo peridural com taxa de alívio entre 80% a 97% após 24h do seu início, já na presença de processo inflamatório^{34,66-72}.

Serendipidade e Criatividade na Pesquisa

Dentre as teorias filosóficas e psicológicas que estudam a criatividade, algumas são descritivas, apoiando-se em depoimentos de cientistas, ressaltando o caráter inconsciente do trabalho e outras enfatizam os traços motivacionais e cognitivos do indivíduo¹⁻⁶. Criatividade também é um neologismo (do inglês: *creativity*, *creative*) No *Dicionário da Língua Portuguesa* há diversas definições para criar: *dar existência, tirar do nada, sustentar, produzir, inventar*, etc. Na atividade diária anestésica podemos encontrar atividades que foram decorrentes da criatividade serendípica, isto é, decorrentes de alguma coisa não habitual ou intencional, mas simplesmente casual. Alguns exemplos: sedação consciente com N₂O em consultório diante de sua reduzida analgesia e discreta ação alucinógena. (Wells, 1844); indução com tiopental, quando seu precursor, o ácido barbitúrico não sulfurado, é desprovido de qualquer efeito cerebral e ainda pode provocar crise de porfíria ao induzir a Δ -ALASintetase (Bayer, 1864; Lundy, 1934). O ato da criatividade serendípica pode ocorrer durante ou fora do processo de criatividade não-casual, por exemplo: análise *a posteriori* da descrição de Aserinsky sobre movimentos rápidos dos olhos (REM) dos recém-nascidos pelo professor Kleitman (1952); também pode acontecer em tempos diferentes, como a descoberta de O₂ de Priestley (1774) que somente foi confirmada após a replicação por Lavoisier (1777).

Por outro lado, o resultado da criatividade intencional ou não-serendípica é muito mais freqüente por ser programada com metas e objetivos definidos previamente. Exemplos: analgesia tópica da cocaína: já havia relatos de língua “dormente” pelos incas (1533), von Anrep (1858), Niemann (1860), Freud (1884) e, sobretudo, pela sua solubilização em ácido clorídico, realizada por Niemann (1860), tornando-a injetável (mais estável e solúvel em água) pela agulha de Pravaz (1851) ou Wood (1853) iniciou-se, então, a anestesia locorregional (Köller, 1884); analgesia e inconsciência por aspiração do éter foi o ponto de partida para anestesia geral inalatória (Morton, 1846) além de conhecer o trabalho de seu professor de química, usando éter para anestesia animal, há boatos de que havia um dentista presente nas anestésias do cirurgião Long (1842); a analgesia espinal pela raquianestesia (Bier, 1898), permitindo cirurgias intra-abdominais com paciente consciente, foi facilitada pelo uso de conhecimentos anatômicos corretos e acesso à calibrosa agulha de Quincke para punção lombar (1881)^{34,66}.

Finalmente, seja qual for a contribuição serendípica, o sucesso experimental baseia-se quase sempre em esforços de muitos pesquisadores e pensadores que o precederam com inspiração e transpiração. Se é mais fácil observar o previsível e o lógico, sempre será mais difícil ver aquilo que contra-

ria todas as expectativas, pois uma visão estereotipada pode rebaixar e banalizar o trabalho experimental, mesmo que seja extremamente difícil, criativo e instigante. É um ato de coragem enfrentar no laboratório, fenômenos que se “recusam” a respeitar as teorias estabelecidas, desde que não se descarte a possibilidade de um achado serendípico: a verdade de hoje pode ser o “modismo” de amanhã! Por isso, atualização na área de atuação (básica ou aplicada) deve ser sempre determinante na vida do pesquisador, seja através de revisões bibliográficas periódicas, seja na participação ativa de cursos, seminários, congressos ou via Internet. Os

fenômenos da natureza estão mecanicamente atados uns aos outros e impregnados de historicidade, pois muitas descobertas e invenções serendípicas ou não, devem ser creditadas, em grande parte, a todos aqueles que se empenharam anteriormente e cuja história nunca deveria ser esquecida^{1,4,5,20,24}. Parodiando o pensamento grego clássico: *“Os deuses são mais complexos em seus desejos do que os mortais cuja cultura é sempre mais ambivalente, uma tragédia examinada à exaustão em busca de um sentido para a vida humana.”*

Anexo I - Descobertas e Invenções Serendípicas

Pesquisador	Serendipidade	Intercorrências
Arquimedes Sec III AC	Princípio de Empuxo	O grito de “eureka!” achei!” após o transbordamento de água proporcional ao volume do seu corpo ao entrar na banheira..
Colombo, 1492	Descoberta das Américas	Busca da rota ocidental oceânica para as Índias em busca de comércio de jóias e especiarias
Dom Pérignon, 1661	Vinho Champanhe	Monge abtêmio da abadia Hautvillers “inventou” o espumante ao fermentar duas vezes e preservar o gás carbônico nas próprias garrafas de vinho branco (com rolhas reforçadas...) armazenadas nas adegas na região francesa de Champanhe (Reims)
Newton, 1687	Lei da Gravitação Universal	Queda de maçã(!) à sua frente em noite de lua cheia deu-lhe o insight de que a força de atração seria a mesma que mantinha lua e planetas em órbitas d ² proporcional às suas massas e 1 ³ proporcional ao quadrado da distância.
Fontana, 1709	Descoberta das Ruínas de Pompéia inicia a Arqueologia	... Arquiteto encarregado de cavar um túnel sob a montanha para canalizar água do rio Sarno, descobriu as ruínas de uma antiga cidade: Pompéia, destruída por uma violenta erupção do Vesúvio (ano 79 DC), oito metros abaixo de depósitos vulcânicos.
de Mairan, 1729	Ritmicidade Circadiana	Na obscuridade constante, persistiu o movimento de abrir e fechar das folhas da Mimosa pudica, coincidindo com o dia e noite ambiental. (1º experimento da Cronobiologia)
Champollion, 1799	Pedra encontrada em Rosetta (Rashid) com escritas egípcias e grega	... Parte do manuscrito de decreto do faraó Ptolomeu V (196 AC) para comemorar sua coroação, talhado no basalto negro em três línguas, permitiu-lhe decifrar os hieróglifos (1818), desvendando o segredo não somente da escrita, mas também da civilização egípcia.
Volta, 1800	Bateria galvânica	Influenciado por Galvani, desenvolveu dispositivo formado por placas embebidas em solução salina, ligadas a fios metálicos para conduzir a eletricidade produzida na reação química entre fio de cobre, barra de ferro e solução fisiológica: “pilha voltáica”.
Oersted, 1820	Eletromagnetismo	“verificou que uma corrente elétrica em um fio defletia uma agulha do compasso magnético na proximidade”
Whöler, 1828	Início da química orgânica	1ª síntese orgânica ao aquecer o cianato de amônio: a uréia marcou o início da queda do vitalismo.
Daguerre, 1838	Fotografia	O vapor proveniente da quebra do termômetro de mercúrio quebrado acidentalmente no armário atuou como revelador ao entrar em contato com chapa revestida com prata e sensibilizada com iodeto de prata, revelando misteriosamente formas difusas !
Goodyear, 1844	Borracha Vulcanizada	Queda de pedaço de borracha natural (látex) dentro de uma frigideira quente com H ₂ SO ₄ permitiu que o enxofre formasse uma goma elástica que não se esfarelava, sendo mais resistente do que a natural.
Kekulé, 1858	Fórmula molecular do Benzeno	No meu sonho, “Os átomos estavam saltando diante dos meus olhos: os grupos menores mantinham-se no fundo e fileiras longas, todas juntas emparelhadas e entrelaçadas em movimento como de uma cobra... uma das cobras havia agarrado a sua própria cauda e essa forma girava”
Perkin, 1860	Corante sintético: nilina púrpura	...observou que a solução hidroalcoólica usada para limpar o recipiente que continha piche para pretensa síntese de quinina, tornara-se púrpura cintilante: a anilina, o 1º corante sintético do mundo da moda
Nobel, 1865	Dinamite	Assim como conseguiu estancar sangramento de dedo cortado com caco de vidro, aplicando colóide, também dominou a explosividade da nitroglicerina, misturando-a com sílica, algas secas, (Kieselguhr) e outros aditivos adsorventes, formando uma massa segura contra choques físicos e calor.

Baeyer, 1870	Corante Índigo Sintético	... quebra accidental do termômetro do laboratório dentro da mistura com indol fez reagir o mercúrio como catalisador, resultando no índigo sintético.
Chardonnet, 1888	Seda Artificial (Rayom)	...derramou um vidro de colóidio em nitrocelulose e não limpou imediatamente; quando, mais tarde, fez a limpeza encontrou um líquido pegajoso e viscoso que formava fibras longas e finas.
Pemberton, 1886	Coca-Cola	Por falta de água potável natural, o farmacêutico viu-se obrigado a utilizar água tônica no engarrafamento de uma beveragem para "cura da insônia à melancolia..." à base de cocaína sul-americana e da cafeína africana, dando-lhe a definitiva característica borbulhante.
Becquerel, 1896	Radioatividade Natural	... guardou em uma gaveta, um composto de urânio juntamente com uma chapa fotográfica; revelando-a depois, notou na chapa sinais (raios) da radiação.
Kellog, 1898	Sucrilhos	Resultaram de um esquecimento de milho em um forno aceso durante todo um dia.
Benedictus, 1903	V i d r o de Segurança	...deixou cair no chão um frasco de vidro composto por camadas de butiral polivinílico: o frasco estilhaçou, mas os fragmentos permaneceram todos unidos mantendo seu formato original.
Patrick, 1924	Borracha Sintética	quando se lavava os restos da reação nos tanques que continham nafta e gás butadieno com álcool deparou-se com um resíduo elástico escuro: dimetilbutadieno
Carothers, 1935	Nylon (1º tecido sintético)	... um assistente deixou impureza no recipiente com neoprene para síntese de borracha; no reteste após uma semana, encontrou-se poliamida e poliéster.
Plunket, 1938	Teflon	Ao cortar um cilindro cheio de PTFE (politetrafluoretileno) que estava supostamente vazio, verificou a presença de resíduo branco em seu interior: o fluorcarbono (teflon).
Calvin, 1946	Fotossíntese: Via dos 3C no escuro	O ciclo das pentoses ocorre na fase escura da fotossíntese com utilização de CO ₂ e produção de glicose, usando a energia do NADH ₂ e do ATP da 1ª etapa luminosa, dependente da luz e da água, . "Estava sentado ao volante, quando ocorreu assim, de repente, também em questão de segundos, a natureza cíclica da trajetória do Carbono tornou-se clara para mim, em questão de trinta segundos".
Muhammad, 1947	Rolos Manuscritos do Mar Morto	no litoral deserto do mar Morto (Qumran), o jovem beduíno Muhammad edh-Dhib, na busca de uma cabra perdida, arremessou pedras na fenda estreita de uma grande rocha e ouviu barulho de cerâmica quebrando. Ao entrar na caverna, encontrou jarros com rolos envelhecidos de couro de cabra com "escritas", de antigos manuscritos bíblicos (2220 a.C)
de Mestral, 1948	Velcro	Como carrapichos conseguiam agarrar-se tão teimosamente à sua roupa e ao pelo do seu cão, sem adesivo? Ao microscópio, descobriu que as pontas do carrapicho terminam em pequeninos ganchinhos que se prendiam a qualquer coisa peluda (lacinhos).
Hetrick, 1953	Air bag	... após o jantar mentalizou a "almofada de salvação" (air bag) utilizando um acelerômetro integrado em um único chip: após o choque, inicia-se um circuito elétrico que causa a "explosão" do sódio de azide com produção de N ₂ (não venenoso) com enchimento instantâneo do "balão de salvação".
Townes e Schawlow, 1960	Raios Laser	A partir do MASER que interage moléculas e microondas estimuladas com emissão de radiação em "espectroscopia", descobriram o LASER ("Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation"). Maimam inventou o 1º aparelho baseado na emissão de luz do rubi (fótons emitidos por átomos de cromo).
Penzias e Wilson, 1964	Teoria do Big Bang	...testando uma antena radiotelescópica detectaram o espectro de ruído basal vindo uniformemente de todas as direções: seria a radiação cósmica de fundo, eco remanescente da explosão que criou o universo.
Bell e Hawish, 1967	Pulsares	detectaram um sinal pulsátil no radiotelescópio: primeira gravação de uma estrela de neutrons em rápida rotação (Pulsar).
Silver e Fry, 1974	Papel auto-aderente (post-it)	...Silver desistira de uma cola muito fraca em aderir até que Fry habituado a marcar o livro de cânticos da igreja com pedacinhos de papel, pensou na nova cola, pois ela tinha adesão capaz de prendê-los temporariamente às páginas dos hinos e serem retiradas sem deixar marcas.
Christy, 1978	Lua Caronte de Plutão	estudava fotos de meses anteriores da órbita de Plutão e descobriu sua lua. "A máquina que usava começou a dar problema, e enquanto o técnico a consertava, solicitou a Christy que permanecesse junto para auxiliá-lo. Enquanto aguardava deu-se a descoberta".

Anexo II - Cronologia da Serendipidade Médica

Aparelhos e Processos Fisiopatológicos

Van Leeuwenhoek, 1675

Uso de lentes de ampliação para visualizar pela 1ª vez o mundo “microscópico” das bactérias (*pequenas criaturas invisíveis a olho nu*) na gota d’água coletada da chuva há alguns dias. Microscópio

Pasteur, 1870

Para eliminar bactérias e leveduras do leite sem desnaturar a lactalbumina, submeteu-o a aquecimento a 60 °C, seguido por rápido resfriamento. Pasteurização

Galvani, 1786

Observou a 1ª reação da célula à corrente elétrica, enquanto preparava uma experiência em anatomia ao suspender as patas disseccadas de sapo de uma solução fisiológica por meio de um fio de cobre: ao tocar em uma das patas com uma barra de ferro, os músculos se contraíam violentamente. Eletricidade animal

Mering e Minkowski, 1889

Após I pancretectomia para estudo da função digestiva, tinham provocado um quadro similar ao diabete melito: “*Observaram moscas voando sobre a urina do cão cujo pâncreas havia sido removido... uma observação, quase acidental*”. Diabete melito experimental

Röntgen, 1895

... experimentava raios catódicos em seu tubo de Crookes e observou uma fluorescência em um pedacinho de papel revestido pelo platinocianeto de bário deixado a um metro de tubo: a nova radiação atravessava a proteção de papelão (sólido) e era capaz de deixar visíveis os ossos da sua mão num filme fotográfico (negativo). Aparelho de Raios X é um instrumento médico universal. 1º Nobel de Física (1901)

Richet, 1900

1ª descrição do mecanismo de sensibilização da anafilaxia a partir da injeção do veneno dos tentáculos de anêmonas do mar (gênero *Rhizostoma*) em cães: em lugar de tolerância, a segunda injeção provocava depressão cardiorrespiratória ainda mais intensa (sensibilização), provocando choque e até a morte: “*não foi um pensamento profundo, mas uma observação quase acidental; meu único mérito não foi outro senão de não recusar aceitar os fatos que se apresentavam diante de mim, completamente evidentes*.” Alergia, Anafilaxia, Profilaxia - Prêmio Nobel de Medicina (1913)

Eijkman, 1900

Usando a dieta da população pobre baseada em arroz branco polido, decidiu tratar galinhas apenas com o mesmo arroz, causando sinais semelhantes à polineurite humana cuja correção dietética era o arroz integral com vitaminas B1 e B6. Beri-Beri

Babinski, 1903

Em lugar do reflexo normal observado ao se arranhar a região plantar lateral do pé (flexão plantar dos dedos do pé), nos casos de lesão do sistema piramidal acima de S1, observou este reflexo superficial patológico em pacientes acima de 2 anos: “flexão plantar do hálux com abertura dos outros dedos”. Sinal de lesão piramidal (Babinski)

Carlos Chagas, 1909

Em 14/02/1909, examinando o sangue de Berenice, uma menina febril que lhe fora trazida com suspeita de malária e havia também sido picada pelo inseto “barbeiro” (*Triatoma*), detectou *Trypanossoma cruzi*: era a 1ª paciente chagásica. Tripanosomíase Americana

Papanicolaou, 1923 - ...geneticista pesquisador de câncer através da microscopia de esfregaço vaginal em cobaia (ciclo estral). Ao replicar o método em mulheres, surpreendeu-se ao detectar células anormais na lâmina de paciente com câncer de colo uterino: “*A 1ª observação de células cancerígenas no esfregaço vaginal proporcionou-me a maior vibração de toda a minha carreira científica*.” Teste de Papanicolaou para exame de esfregaço vaginal na prevenção de câncer de colo de útero já salvou a vida de milhões de pessoas

Ridley, 1949

Em 1941, Ridley, examinando pilotos ingleses com lesão intra-ocular causada por estilhaços dos “cockpit” plastificados de seus aviões-caça, observou que os fragmentos de polimetacrilato eram inertes; em 1949, implantou a 1ª LIO de plástico (transpex). Lente Intraocular - LIO

Kleitman e Aserinsky, 1952

Kleitman (1952) confirmou as observações coletadas no berçário de Aserinsky, quanto ao 1º relato do sono REM: “os olhos do bebê imóvel se movimentam rápida e circularmente abaixo das pálpebras em período variado e em vários surtos durante a noite”. Sono Paradoxal - (REM)

Watson e Craig, 1953

Ademonstração da dupla hélice helicoidal do DNA deu início à ciência da genética. Em 1968, Watson confirmou ter utilizado a famosa fotografia 51 não publicada de Rosalind Franklin (cedida por Wilkins) em sua pesquisa sobre o RNA viral. Estrutura da dupla. Hélice do DNA. Prêmio Nobel de 1962

Ingran, 1957

...o estudo da química das proteínas das hemácias drepanocíticas resultaria na descoberta de doença molecular, decorrente da mutação gênica em um único ponto do segmento da cadeia β da hemoglobina (Hb): a seqüência de aminoácidos da Hb normal (6º resíduo), *ValHisLeuThrProGluGlu* é substituída pela seqüência *ValHisLeuThrProValGlu* falcêmica (S). Anemia Drepanocítica (Falciforme)

Evolução Serendíptica da Terapêutica

Chás Estimulantes

Xantinas

Shen Nung (2737 a.C)

Segundo lenda chinesa, o imperador estava fervendo água para beber, pois acreditava que fervida tornar-se-ia potável, quando algumas folhas se despenderam da planta *Camellia sinensis* e caíram na água em ebulição. Além de novo sabor e aroma agradáveis, o imperador atribui ao chá " *aumento do vigor corporal e abertura da mente*. Uso social.

Nativos da Nigéria

Segunda lenda africana, um monge observou que caprinos se tornavam excitados ao comerem sementes secas de planta nativa (gênero Coffea); o chá escuro obtido das sementes torradas e piladas passou a se bebida habitual do mosteiro. Importada e cultivada no Brasil, o café hoje é o chá cafeinado de maior consumo mundial. Uso social

Nativos do México

Apesar da agressão cultural e militar espanhola sobre os povos astecas, permaneceu o hábito religioso de se tomar uma bebida amarga: o cacau, extraído do fruto do *Theobroma cacao*. Na Europa, os franceses adocicaram-no: "chaud chocolat"; mas os suíços adicionaram o creme de leite, dando-lhe o gosto definitivo: o chocolate. Uso social.

Índios do Amazonas

Conta uma lenda amazônica sobre a morte de Camurupim, o indiozinho mais alegre, filho do chefe-da-tribo por pura inveja do pajé. Dias após o sepultamento, seu pai sonhou que da sua tumba nasceria uma planta cujas sementes teriam a forma dos olhos negros do Camurupim: todo aquele que tomasse o chá, teria a mesma alegria do menino. Assim, nasceu o pé de guaraná *Paullinea cupana*, rico em xantinas. Uso social.

Povos dos Pampas e das Missões

Os antepassados e povos nativos da tríplice fronteira (Argentina, Brasil, Paraguai) aprenderam folcloricamente a enfrentar as noites frias do inverno rigoroso com a infusão quente do pó de folhas secas da *Ilexparaguariensis* na sua cuia de chimarrão. Uso social.

Nativos do Sudão

Há hábito social de se tomar uma bebida forte à base de *Cola acuminata*, hoje a principal fornecedora de cafeína para a coca-cola americana. Componente da Coca-Cola

Digital

(Withering, 1775)

...o médico inglês havia desenganado um paciente seu, gravemente hidrópico (edemaciado) que, por sua conta e risco, resolveu fazer uso de uma poção cigana, tendo melhora significativa. Withering descobriu que o principal constituinte do efeito "diurético" do chá era o pó das flores da planta "luva de raposa" (*Digitalis purpurea*). Ação cardiotônica e antidirítmica dos glicosídeos digitoxina e digoxina.

Quinina

(Desde 1630, foi comercializada pelos padres jesuítas na Europa)

Um inca peruano com violenta febre malárica resolveu aplacar a sua sede durante sua estafante caminhada pelos Andes e tomar água de uma poça em que estavam imersas raízes de uma planta nativa "quina-uina" (Gên. Chinchona) de sabor muito amargo. Para sua surpresa, voltaram-lhe as forças e baixou a febre. Antimalárico, usado como antipirético em Cuzco desde o tempo dos incas

Vacinação antivariólica (Jenner, 1796)

...ou sou vacinar (do latim: *vaccinia*=bovino) somente após conversar com a convincente jovem ordenhadora: "No, I cannot take smallpox because I have had cowpox." Em 14/05/1796, inoculou, em uma criança de 8 anos (J Phipps), com material retirado de uma vesícula da mão de paciente com varíola bovina (Sarah), imunizando-a por "variolação". A vacina antivariólica erradicou essa virose do planeta: último contágio em 1977 (Paquistão)

Iodo (Courtois, 1811)

Na obtenção de nitrato de potássio a partir de cinzas de algas marinhas (nitrato de cálcio) trata-se com potassa e H₂SO₄, obtendo-se um precipitado que, se aquecido, dava origem a um vapor de cor violeta (em grego: ιοδεις). Anti-séptico prevenção de bócio

Nitroglicerina (Brunton, 1867)

Nas fábricas de dinamite, os operários se queixavam freqüentemente de dor de cabeça pulsátil (dilatação vascular). Em 1890, quando Nobel (inventor da dinamite) sofria de angina, relutava em usar o tratamento à base de nitritos: "*Não é uma ironia do destino que me tenham prescrito nitroglicerina para tomar? Aqui em Paris a chamam de trinitrina, para não assustarem os farmacêuticos e o público*". Vasodilatação coronariana depende do NO

Sacarina (Fahlberg e Remsem, 1875)

...realizavam pesquisa no laboratório com uma substância sulfamídica que acidentalmente caiu em sua mão e tinha sabor singularmente doce. Adoçante Artificial (edulcorante)

Heparina (McLean 1916)

Mucopolissacarídeo descoberto por estudante de Medicina que procurava no fígado substâncias tromboplásticas. O princípio era anticoagulante, pois permitia conservar sangue *in vitro* sem coagular-se. Anticoagulante natural de alto peso molecular

Cumarina (Schofield, 1921)

doença do trevo doce: excessiva tendência ao sangramento por qualquer lesão no gado bovino, quando o trevo no pasto substituiu o milho. Presença de cumarínico inibe a vitamina K (↓protrombina). Anticoagulante oral

Insulina (Banting e Best, 1922)

...com ajuda de McLeod, isolaram insulina a partir do extrato de pâncreas atrofiado e demonstraram no cão diabético o efeito hipoglicemiante. Inspiração alemã: o cão de Mering e Minkowski (1889). Hipoglicemiante; Prêmio Nobel 1923

Lisozima (Fleming, 1922)

No local da placa com cultura de secreção nasal em que inadvertidamente caiu uma lágrima, observou-se *a posteriori* redução do crescimento bacteriano.

Anti-Séptico

Quinina (Wenchebach, 1923)

I- quinidina

Um seu paciente madeireiro melhorava de sua disritmia cardíaca, quando viajava à Guiana holandesa; na volta à Holanda, porém, voltavam. Única diferença da anamnese: para se prevenir da malária na América, tomava o antimalárico quinina extraída da casca da *Chinchona ledgeriana*. Antidissrímico

Penicilina (Fleming, 1928)

a contaminação da placa de cultura de *Staphylococcus*, durante seus 15 dias de férias, pelo fungo *Penicillium* proveniente de laboratório de micologia do andar inferior no *St Mary's Hospital* de Londres. 1º antibiótico natural bactericida; a mais famosa descoberta serendípica

Sulfas (Nitti e Bovet, 1935)

demonstraram que a atividade bacteriostática do corante vermelho *Prontosil rubrum - sulfamidocrisoidina - dependia da sua cisão no organismo no grupamento ativo sulfamídico (corante branco) com atividade antibacteriana (antiPABA)*. Sulfas bacteriostáticas (antagonismo metabólico)

Convulsoterapia (van Meduna, 1935)

Tonoconoterapia cardiazólica (em desuso): convulsão química (pentilenotetrazol) no tratamento das psicoses a partir da hipótese errônea de que a esquizofrenia e a epilepsia são incompatíveis. Método convulsivo atual: ECT (Cerletti, 1938) - E C T: Tratamento (sob anestesia) de pacientes deprimidos com "ruminação" de suicídio.

Ciclamato (Audrieth 1937)

"percebeu um sabor nitidamente doce no cigarro que fumava, enquanto estava no laboratório; encontrou no ciclamato a origem do sabor". Edulcorante hipocalórico

Sulfamidotiazol:

Tolbutamida (Janbon, 1942)

... reação hipoglicêmica em paciente com febre tifóide tratado com sulfamidotiazol levou a síntese de derivados para tratamento da diabetes melito. Hipoglicemiantes orais: tolbutamida (1956) clorpropamida (1958)

LSD-25 (Hoffman, 1943)

aspiração acidental do 25º derivado do fungo do centeio, provocou sonhos psicodélicos e alucinações. Psicodisléptico

Metimazol (Jeantet, 1944)

... o aparecimento de bócio nos operários que trabalhavam no laboratório de preparação do sulfamidiazol para síntese do metimazol. Antitireoídico

Carbonato de lítio (Cade, 1949)

uso de LiCl para solubilizar a amônia, pois estudava o torpor do coma urêmico. Antimaniaco (estabilizador do humor)

Iproniazida (Zeller, 1952)

Melhora do humor de pacientes tuberculosos tratados nos primeiros meses, mesmo ainda sendo bacilo-positivos. Antidepressivo IMAO

Imipramina (Khun, 1954)

... inibição de recaptção de monoaminas não melhorava quadro de esquizofrenia apesar da similaridade química com os neurolépticos tricíclicos. Antidepressivo tricíclico.

Diuréticos (Spinnger, Meyer Baer, 1959-71)

Sulfamídicos com atividade diurética (inibição de alça) clorotiazida (1957), clortalidona (1959), furosemida (1963), bumetamida (1971)

Cisplatina (Rosenberg, 1965)

Durante eletrólise, a inibição microbiana maior ocorria à nível dos eletrodos de platina. Quimioterápico imunodepressor

Aspartame (Schlatter, 1965)

... "notou, um dia, que os seus dedos tinham um sabor extremamente doce". Lembrou-se que tinha aquecido uma mistura de aspartame (tetrapéptico) com metanol na sua pesquisa de agentes anti-úlceras e a mistura tinha molhado sua mão. Edulcorante

Minoxidil (Dormois, 1965)

Anti-hipertensivo, tendo como efeito colateral a hipertricose. Tratamento de alopecia andrógina

Clonidina (Sattler, 67)

Agonista α_2 (uso inicial: descongestionante nasal). Reduz a CAM e a PA

Amantadina (Schwab, 1969)

Antivirótico contra Influenza A2 com influência na melhora sintomatológica nos parkinsonianos gripados (liberação de dopamina). Antiparkinsoniano que melhora rigidez

Lovastatina (Endo, 1971)

Durante pesquisa de novos antibióticos naturais observou que certos fungos eram capazes de produzir um potente inibidor de produção de colesterol (defesa contra predadores herbívoros). Produção da molécula matriz das estatinas hipolipemiantes.

Ciclosporina (Borel, 1976)

Inibição das enzimas PPlases muito comuns em plantas e animais, mas que também atuam nas células T (linfócito). 1º imunodepressor efetivo contra rejeição dos transplantes

Magainina (Zasloff, 1986)

Polipeptídeo extraído da secreção da pele de rã. Antibiótico largo espectro

MPTP (1-metil - 4 - fenil - 1, 2, 3, 6- tetra hidro piridina) (Piccinin, 1989),

Em 1976, estudantes de química, usuários de opióides, manipularam a molécula da meperidina a fim de aumentar sua potência "psicodélica" e sintetizaram acidentalmente uma neurotoxina dopaminérgica que provoca apoptose irreversível de células da *substantia nigra* com inibição da respiração celular: MPTP.

Modelo experimental do Parkinson, pois a injeção provoca lesão dopaminérgica e gabaérgica irreversível Sildenafil (Bloobel, 1996). Anti-hipertensivo e anti-anginoso, tendo ereção peniana como efeito colateral Tratamento de disfunção erétil

Anexo III - Influência da Serendipidade na Anestesia

Neurotransmissão		
Colinérgica Loewi(1921)	... descobriu a inibição cardíaca vagal através da liberação da acetilcolina (Vagusstaff). "A idéia ocorreu em um sonho..., não uma vez, mas duas"	Uso de drogas de ação autonômica na anestesia: Parassimpaticomiméticas e anticolinérgicas
Óxido Nítrico (NO) 1978 Furchott, Murad, Ignaro (Prêmio Nobel 1986)	Furchgott observou com ajuda de um auxiliar que acetilcolina (ACh) produzia relaxamento na aorta com células endoteliais preservadas (1978); em 1986, verificaram que a ACh liberava do endotélio um inibidor: EDRF ou o gás NO.	nitroglicerina e o NO (originário da l-arginina endógena) produzem relaxamento do músculo liso por ativar a síntese de GMPc
Exame Físico Índice de Apgar(1953)	O insight para elaborar a escala de 3 pontos e cinco parâmetros ocorreu em uma aula de anestesia (1949) de Virgínia Apgar, quando um aluno lhe perguntou "quais os critérios para ventilar o recém-nascido. A escala definitiva está na sua tese de doutoramento (1953).	Avaliação da vitalidade do recém-nascido no 1º e 5º minutos; Apgar tornou-se o nome mais falado em berçários de todo o mundo!
Ausculta Laënnec, 1816	... ao atender uma jovem de seios avantajados, enrolou uma folha de papel, encostou no tórax, ouvindo o murmúrio e ruídos adventícios de uma distância decente: inventara o estetoscópio.	Exame físico e ausculta peri-operatória
Percussão Auenbrugger (1808)	... método de percussão do tórax, comparando-o a uma barrica de vinho em memória do pai taverneiro: o som da batida da ponta dos dedos na madeira indicava o volume armazenado, ou então, o nível do derrame pleural.	Exame físico
Assepsia Anti-sepsia Semmelweis(1846)	Anti-sepsia Semmelweis baixou uma portaria (15/05/1847) obrigando os estudantes de medicina e médicos a lavarem as mãos com anti-séptico antes de partejar.	Prevenção de infecção hospitalar e puerperal
Luvas Cirúrgicas Halsted (1889)	... Halsted pediu a Goodyear que fizesse um par de luvas de borracha para evitar a irritação das mãos da sua instrumentadora predileta (Hampton) no manuseio do anti-séptico na desinfecção do material cirúrgico... um ato de amor, hoje uma medida anti-séptica universal.	Prevenção de Infecção Hospitalar
Anestésico Local		
Síntese da Lidocaína Löfgren e Lundquist, 1943 Uso clínico Gordh (1947)	Em 1935 Erdtman sintetizou uma isogramina (C ₁₁ H ₁₄ N ₂) da gramínia Arundo donax com propriedades anestésicas, pois em contato com a língua, deixava-a dormente.... No entanto, os derivados isolados pelo químico mostraram-se de pouca potência. Somente em 1943, Lundqvist, assistente de Löfgren, adicionou um radical metil ao benzeno (posição 6), dando origem à lidocaína -LL30 - de ação era mais duradoura, segundo testes farmacológicos de Goldberg (1947) e os trabalhos clínicos definitivos de Gordh (1948).	Anestesia tópica Anestesia infiltrativa Anestesia espinal Antidissrítmico ventricular Forma aquirática Duração intermediária Neurotóxica a 5%?
Esteroisomeria Enantiômero L- Widman, 1988	... somente em 1988, introduziu-se o 1º anestésico local (AL), enantiômero levógiro puro: a ropivacaína, vasoconstritor e mais cardiostável; posteriormente, a levobupivacaína.	Os isômeros levógiros são mais seletivos, mais seguros e mais caros.
Mistura Enantiomérica Simonetti 1999	Simonetti (1999), partindo do "estalo" após uma noite de insônia, introduziu a mistura enantiomérica da bupivacaína, associando (70%) do isômero -D com maior potência e toxicidade de com 30% do isômero levógiro (-L), mais seletivo e menos cardiotoxico, sem redução significativa na duração do efeito.	
Anestésico Inatório		
O ₂ Priestley, 1772 Lavoisier, 1777	Priestley descobriu o O ₂ ("o ar deflogisticado")... "A sensação deste ar nos meus pulmões não era sensivelmente diferente da de um ar comum; mas achei que meu peito ficou particularmente leve e solto. Quem sabe este ar puro poderia tornar-se um artigo de luxo". Lavoisier determinando-o como um dos componentes da atmosfera (21%) e participante da combustão interna do organismo.	O ₂ é indispensável ao ato anestésico
N ₂ O Priestley, 1773 Wells, 1945	O dentista Wells mandou seu colega Riggs extrair-lhe um dente após inalação do N ₂ O às 10h de 11/12/1844, pois na exibição comandada por Colton na noite anterior, o jovem Cooley que inalara o gás, machucara a perna e continuou indiferente, sem sentir nenhuma dor. O fracasso da anestesia pelo N ₂ O durante demonstração para extração dentária em Boston por analgesia insuficiente seria em 23/01/1845.	Anestésico adjuvante Sedação consciente 1ª anestesia odontológica

Etileno Luckhardt, 1923	... apesar do gás etileno ser tóxico às plantas floríferas em estufas, Luckhardt (1923) após estudos em animais, persuade a Herb para que o use misturado ao O ₂ em pacientes cirúrgicos.	Este gás está em desuso desde a década de 30.
Éter Lúlio, 1275 Cordus, 1540 Long, 1842	O cirurgião Long da Geórgia não teria descoberto o poder anestésico cirúrgico do éter, se numa certa manhã não se lembrasse que na noite anterior havia se machucado e não sentira dor ao participar da uma "jovial festa" com inalação do éter... Long fez o paciente James Venable inalar éter até a perda da consciência para extirpar-lhe lesões císticas da cabeça. (30/03/1842)	Somente em anestesia animal Abuso social (loló)
Clorofórmio Simpson, 1947 Snow, 1953	Decepcionado do uso de éter em obstetrícia, o escocês Simpson começou a fazer festas noturnas caseiras entre familiares para inalar diversos gases e testar seu efeito narcótico. O clorofórmio se mostrou superior ao éter (1847).	Em desuso desde 1960 Abuso social (loló)
Venosos		
Neuroléptico Charpentier, 1949 Laborit, 1949 De Castro, 1959	Derivada da prometazina, bom anti-histamínico e nulo antimalárico, a Clorpromazina (CPZ), mostrou-se decepcionante contra a histamina, mas era muito sedativa. A CPZ foi oferecida a Laborit (1949) que elaborou o coquetel lítico para produzir hibernação artificial neuroléptica e tratar choque cirúrgico (prometazina + meperidina + clorpromazina). de Castro (1959) introduziu a neuroleptoanalgesia, combinando neuroléptico de ação curta, dehidrobenzoperidol + fentanil (opióide) + O ₂ + curare. Cedida aos psiquiatras Delay e Deniker (1952), a CPZ foi pioneira no tratamento de esquizofrênicos com bons resultados, sendo chamada de "esvaziadora de asilos" na década de 50.	Antipsicótico Neurolepsia Antiemético Anti-soluço Hipotermia Sedação
Benzodiazepínico (BDZ) Sternbach, 1957 Randall, 1959	O uso do 1º BDZ -clordiazepóxido- por Sternbach como tratamento alternativo de esquizofrênicos não foi satisfatório. No entanto, segundo a enfermagem, ... não abolia as alucinações, embora os pacientes ficassem "mais calmos" nas enfermarias. Após ensaios do farmacologista Randall, ficou demonstrada a capacidade de reduzir a agressividade do macaco Rhesus - "taming effect", criando o grupo dos ansiolíticos gabaérgicos: diazepam (1959), lorazepam (1975), flunitrazepam (1977) e o midazolam (1980) mais hidrossolúvel que corrigiu o ardor à injeção e flebites, além de diminuir efeitos tardios (um só metabólito).	Ansiolíticos Bloqueadores neuromusculares Sedativos Hipnóticos Amnésicos Anticonvulsivantes
Barbitúrico Von Bayer, 1864 Lundy e Waters, 1934	von Bayer sintetizara a malonil uréia, destituído de efeito central por não ser lipossolúvel. Ao comemorar o feito, denominou o novo composto de ácido barbitúrico: uma homenagem à Santa Bárbara ou a uma garçoneite da cervejaria que costumava freqüentar, chamada Bárbara... Os tiobarbituratos de ação ultracurta metohexital e o tiopental sódico, permitiram a Lundy e Waters revolucionar a anestesia pela rápida indução venosa (1934).	Hipnose Indução anestésica Anticonvulsivante

Serendipity in Medicine and Anesthesiology

Nilton Bezerra do Vale, TSA, M.D.; José Delfino, TSA, M.D.; Lúcio Flávio Bezerra do Vale, M.D.

INTRODUCTION

Fear of death, existential vicissitudes and survival requirements were the creative sources of Medicine (the art of curing) and religions (life beyond death) in primitive civilizations. At the light of history, the search for health and life preservation has not always been worth a glorious and altruistic journey, because it would always face social irrationality and selfish attitudes¹⁻⁵. Democritus' statement (460 b.C.): "Every-

thing existing in the universe is fruit of chance or need", would result in the popular aphorism: "need is the mother of invention". Following medical and anesthesiologic history lines, one may predict that new technical and scientific advances of this century will continue to greatly overcome major medical inventions and discoveries of the last two millennia. Fortuitous "accidental chances" will continue to play important role, because they represent 60% of major medical breakthroughs: penicillin, vaccine, anesthesia, DNA, X-rays and microscope, with the granting of three Nobel Prizes⁶⁻¹³ (Chart I). Increasing influence of physiology, biophysics, biochemistry, pharmacology and monitoring nanotechnology on the fast evolution pace of modern medicine shall go well beyond of what can be imagined today. Undoubtedly, it would be fascinating to anticipate the next steps in managing anesthetic-surgical patients⁹⁻¹⁴.

Chart I - Ten Major Medical Discoveries and Inventions

01. A. Vesalius (1514-64) - Human Anatomy: *De Humani Corporis Fabrica* (1543)
02. W. Harvey (1578-1657) - Blood Circulation: ... *de motu cordis et sanguinis...*(1628)
03. A. van Leeuwenhoek (1632-1723) - Microscope (1675)
04. E. Jenner (1749-1823) - Anti-variola vaccination (1796)
05. C. Long (1815-78) Surgical Anesthesia with Ether (30/03/1842) W T Morton (1819-68) (16/10/1846)
06. Wilhelm Röntgen(1845-1923) - X-Rays (1895) → Nobel Prize 1901
07. R Harrinson - Tissue Culture (1907)
08. N Anichkov e Salato - Cholesterol (1913)
09. A. Fleming (1881-1955) - Antibiotics Era: Penicillin (1928) →Nobel Prize 1945
10. Wilkins(1916-),Watson(1928-),Crick(1916-)- DNA Double Helix (1953) Nobel 1962

According to Friedman & Friedland ¹³

Most important Western Medicine discovery was explaining the closed circuit between heart and vessels through which blood with its nutrients and gases flows. Previous circulation descriptions, such as of the Chinese emperor Huan-Ti (2650 b.C.) and of Roman physician Celsus (50 a.C.), were inconclusive. Harvey's (1628) individual study on circulation has marked the beginning of physiology scientific study through the novel principle of medical experiment. In his *De Motu Cordis*, the British scientist has obtained anatomic precision dynamization of Vesalius *Factory* (1543) with promising advances in the physiological study of fundamental aspects of human body and its functions.

Healthy body is a consequence of moving, because life itself is represented by a series of movements in search for homeostasis and rheostasy maintenance of the internal medium, according to principles advocated *a posteriori* by C. Bernard (1813-1878) and Cannon (1923). As from the 17th century, most major discoveries took place in universities through a scientific method based on Bacon (1561-1626) and Descartes (1596-1650) mechanistic and rationalist concepts, against the empirics of previous speculative methods. The new scientific method started to lead logic and experimental reasoning to elucidate major basic life scientific enigmas ⁹⁻¹⁹.

Definition of Serendipity

Although scientific progress is commonly considered the result of strict research and consistent multifactorial analysis, one cannot exclude good luck and accidental surprises from discoveries and inventions. More than twenty of major science and medicine inventions, even being worth the Nobel Prize, were consequences of fortuitous chances. So, in developing a research protocol, unexpected facts or consequences of serendipity may be beneficial and even provide new scientific findings.

Many scientific and medical discoveries happened without inventors having the slightest idea of what was being discovered. The common link among discoveries, such as X-rays, penicillin, vaccination, stethoscope, anaphylaxis and anesthesia may be luck, chance and bias, not always programmed. According to Pasteur (1848), frequently favored by serendipity, "*in the observation field, chances will only favor well prepared minds*". American physicist Henry (1842) has expressed similar ideas: "*Seeds of discovery are constantly floating around us, but they only take roots in minds well prepared to receive them*" ²⁰⁻²⁵. The Bible has something similar in the sower's parable "*and other seed fell into good soil and brought forth grain*" (Mc, 4:8) ²⁵. This coincidence or fortuitous chance is implicit in the word serendipity, and medical science history is full of the Modelo experimental do Parkinson, pois a injeção provoca lesão dopaminérgica e gabaérgica irreversível Sildenafil (Bloebel, 1996). Anti-hipertensivo e anti-anginoso, tendo ereção peniana como efeito colateral Tratamento de disfunção erétil ^{14,15,20-24}.

Etymologically, English termination - *ty* has originated from Latin - *tatis* and medium English - *tie*, which have evolved to *dade* in Portuguese: gravity (*gravidade*), normality (*normalidade*) reality (*realidade*), honesty (*honestidade*), etc., although there are exceptions such as purity (*pureza*). Serendipity is starting to be part of our daily vocabulary to define fortuitous chances leading to unexpected discoveries, especially in the scientific field.

Most adequate adjective would be *serediptic* ^{26,27}. As opposed to other words and/or neologisms, the origin of serendipity may be precisely dated: January 28, 1754. British writer and politician Sir Horace Walpole (1717-1797) has used this word for the first time in his letters to define occasional discoveries different from those being looked for. In a letter to his friend H. Mann, he described his luck in finding an old painting of the countess of Tuscan, Bianca Capello: "*this discovery is almost like the ones I call serendipity, a very expressive word which, since I have nothing else to tell you, I will explain: once I read a somewhat stupid romance called "The Three Princes of Serendip". While Their Highnesses travel, they were always discovering, by accident or sagacity, things they were not looking for ...*"

So its origin is *Serendip*, old Ceylon name (currently Sri-Lanka), a Persian corruption of the Sanskrit *Sinhaladvipa*, "the island where lions live", for most known names *Sinhala* or *Sinhalese*. This is an Eastern story "The Three Princes of Serendip", was published in Venice (1557) by Tramezzino, and talks about the trips of the three sons of King Giaffer with the description of their unexpected discoveries ^{4,20-24}. The Brazilian literature has a folklore character similar to the princes, who is Pedro Malasarte: "*he shot what he saw, but killed what he couldn't see*"... A more consistent analysis of the "*History of the Three Princes of Ceylon*" shows that Walpole was betrayed by his memory: serendipity discoveries were not due to chance, because problems and enigmas faced by the princes were solved by sagacious deductions ^{1-5,20,24}.

His intention, in fact, was to create an unfavorable mental state, combining Latin etymology for serene (*serena*) and stupidity (*stupiditas*)^{20,24,26,27}. In the realm of scientific discoveries, serendipity is a fortunate finding for the researcher with his mind prepared to understand the new picture and extract from it consistent deductions, as chemist Pasteur and physicist Henry had already stated^{1,4-6}. Even logic induction processes should be open and without prejudice, because observation should not be deprived of a certain level of fantasy and abstraction; it should go one step further, enabling deduction ability and allowing the acceptance of the unforeseen not only as a failure but also as a potential problem solution or deviation toward a new discovery. Some authors are even developing special software programs to help the serendipitic research process^{5,22}.

The linear approach of science development as direct result of rationality is far from reality, since a surprising number of scientific findings are result of fortunate chance: chance and chaos are constantly on our way and may change experimental conditions for better or for worse, since final finding was not directly being looked for²¹⁻²⁴. Beveridge, in his book *Seeds of Discovery*, distinguishes three types of casual discoveries: 1st - intuition as from overlapping of ideas (inspiration, insight, etc.); 2nd - εὐρηκα-type intuition (I found it!); 3rd - serendipity (fortunate accidental discovery)^{3,4}. There are several opportunities in academic life to experiment serendipity: during routine work, when scientists are looking for results through an experimental hypothesis and a pre-established plan to confirm it.

By practicing serendipity it is possible to find many things outside the initial search if a careful protocol is developed. Some authors have even dreamed of "fortunate chance" the day before the essay (Kekulé's benzene ring in 1865, Loewi's acetylcholine in 1921), while others had the fortuitous insight during a sleepless night (Mestral's Velcro in 1948, Simonetti's enantiomeric mixture in 1999). This modern neologism was born from the fiction imagined in old Ceylon (Serendip) and may now be experienced during a dictionary query (one word is initially looked for and another one is found...); or even when using keywords for Internet queries (Ovid, Medline, favorite sites, etc.).

In fact, some authors already consider the Internet as the major forger of serendipity in modern science world^{2,4,6,22}. The term has also been extended to name restaurants, shops and travel agencies, among others, where it is expected that customers will make fortunate discoveries, by chance, of very interesting and pleasant things which they were not initially looking for^{2,6,24}. What is the role of luck or of fortunate chance in serendipity discoveries? In addition to unexpected chance and luck, fortuitous discoveries are different from that being studied by scientific methods, because they require special investigation qualities to "see what others had not seen, and think on what others had not thought" (Szent-Gyorgyi, Nobel Prize 1937).

Serendipitic investigators' qualities are: curiosity, patience, commitment, organization, stubbornness, that is insight ("brain wave") in the right place in the right time, in addition to

lots of perspiration and inspiration. It is important, however, to re-explain the role of researchers who have previously dedicated to the same subject with similar objectives. Most spectacular medical discovery - penicillin - is the best known example of serendipity.

If it weren't for the accidental discovery of glass by the Egyptians who cooked clay pottery (6000 b.C.), and if the lenses of van Leeuwenhoek's rudimentary microscope (1675) had not discovered the existence of microbes in a raindrop collected days ago, Fleming (1928) would not have had bacteriological knowledge or interest in observing the growth of *Staphylococcus aureus* in culture medium; especially when *Penicillium* mold, which by chance came from the lower hospital floor where mycology was studied, had "contaminated" and prevented the growth of staphylococci.

The previous interest of the Scottish on the bactericidal action of tear lysozyme was also valuable (1922). Chinese, Egyptian and Greek reports bC already refer to the use of moldy bread to treat infected wounds. Fungi-contaminated cultures have generated several observations on bacterial growth among 19th century microbiologists, such as: *Penicillium glaucum* mold does not inhibit bacterial growth (Roberts, 1874); Anthrax bacillus does not grow in mold-contaminated cultures (Pasteur and Joubert, 1860). Lister (1871), creator of surgical antiseptics, has noted that fungi-contaminated urine samples did not allow for bacterial growth. Duschene's doctoral thesis (1897), describes in animals the antimicrobial efficacy of *Penicillium* mold.

However, it was only during the London Summer of 1928 that Fleming isolated the fungus inhibiting *Staphylococci* growth in culture medium and has named it penicillin, although considering unlikely its future systemic use. In fact, if it were not for the efforts of Australian Florey (1898 - 1968) and of Oxford investigators Abraham and Chain (1906 - 1979), penicillin would not have been systemically used for the first time in osteomyelitis (1941), or cultivated in large scale in beer barrels, to be purified, crystallized and universally traded as from the allied war effort to save millions of lives from home or nosocomial infections. Chain, Florey and Fleming have shared the Nobel Prize of 1945^{3,10,13,14,20-23}.

Notorious Serendipity Examples in Science and Technology

Many accidental technological discoveries are important for our daily lives, even outside the biological field. Discoveries and inventions are not always fruit of super-intelligence or notorious creativity because numerous products, technical procedures and scientific principles were discovered by chance. Sometimes they are fascinating and even anecdotal stories because they reveal the curious and questioning spirit of human minds along time^{6-14,16,22}. Accidental or not, inventions (bread, wine, microscope, dynamite, Teflon, Velcro, etc.) and discoveries (vaccine, penicillin, X-Rays, plastics, etc.) are human acts impregnated with curiosity, perseverance, stubbornness and luck. Some fortunate chances have already happened before Christ, as bread and wine fermentation.

Bread originated in the old Egyptian civilization: wheat grains were smashed between stones, mixed with water (contaminated with *Saccharamyces* yeasts) and the dough was dried in the sun until bubbles were seen (CO₂ gas from fermented sugar), when it was then warmed between hot stones ... recipe that until today still requires time (dough proofing), heat (kneading it at 28 °C) and love. Grape fermentation by *Bortrytis cinerea* yeast (peel contamination) to produce wine goes back to 8000 years bC in old Mesopotamia, when some absentminded peasant has forgotten his bunch of grapes²⁸⁻³⁰. Finding it some days later, he has eaten the grapes and has become very happy due to alcoholemia! (Exactly what is done today by the blue jay with the pine of Paraná's Araucaria). In the 8th century, Carlos Magno asked for a wine different from the red one that dyed his beard. The monks had produced the white wine (grapes without peels) to grant him. In table II there are the main serendiptic inventions and discoveries in a chronological sequence.

Serendipity in Medical Research and Practice

Systematic research carried out by privileged minds or very stubborn tempers has been successful in achieving its objectives and goals, especially in the academic world. The opening to integrate basic sciences and Medicine was started during the last two centuries of major discoveries and inventions. According to old Chinese reports, witch doctors have discovered that battle wounds caused by darts and arrows were less painful and would more rapidly heal than those caused by other blunt or perforating weapons. Acupuncture was born from this "fortuitous" medical observation by replacing darts by needles to increase "yang" energy during war and peace! Frontiers of natural sciences are no longer well defined and clear in research, and there are always conditions for casual and fortuitous "findings": the search for one result may lead to another, sometimes of greater value^{21,22}. Serendipity has played a major role in the discovery and development of devices, drugs and treatments; some serendiptic discoveries have even given place to new ideas influencing major scientific investigations of natural phenomena^{1,4,20-23,31-48}. Attachment II shows the chronological follow up of serendipity's participation on medical-related discoveries and inventions - devices and pathophysiological processes - as well as the chronological analysis of the evolution of drug and biological therapy throughout times as from serendiptic findings.

Serendipity in Anesthesia

In the history of science and Medicine (Attachment I and II) several and admitted cases of serendipity have radically changed the destiny of humankind. As from urea synthesis (Whöler, 1928), most discovered drugs started to be synthetic, being investigated as from trial and error methods, as opposed to the 19th century when natural drugs prevailed (vegetal, animal and mineral). The discovery of general anesthesia and local analgesia in the 19th century has banned the terror of supposedly implacable suffering and has

become a barrier against the torture of irremediable surgical pain.

Attachment III shows the technological advance anesthetic drugs synthesis (analgesics, anesthetics, amnesiacs and muscle relaxants), both nonspecific and those able to selectively interact with central and/or peripheral receptors and neurotransmitters, however without ruling out the participation of serendipity. In addition, there is a re-reading of mechanisms and procedures which are the focus of modern Anesthesiology research, provided they were fruits of serendipity^{3,5,21,49-62}.

Technical and scientific advances in drugs, monitors and anesthetic procedure-related techniques have slowly increased safety levels by decreasing anesthetic-surgical morbidity and mortality. The first epidural anesthesia performed by Corning (1885) cannot be considered serendiptic, because not even him could understand what he had done; his anatomic conception was wrong and his clinical objectives - treatment and cure of a compulsive masturbator (seminal incontinence) and of a chronic neuropathy - were not reached⁶⁰. It is worth stressing that scientific studies in the areas of chronobiology, chronotoxicology and chronopharmacology are showing that rhythm is intrinsic to live matters so that experimental findings related to seasonal and/or circadian variations can no longer be considered casual or serendiptic. De Virey has shown in 1810 that morphine would promote best analgesic effects at night, because in the morning the constipating action would prevail. Currently, circadian variation of central action liposoluble drugs is well known and an example would be the highest potency of local anesthetic amino-amine during the day, and of etomidate and halothane at night^{28,61,62}. However, one cannot deny that major scientific (Attachment I), medical (Attachment II) and anesthetic (Attachment III) discoveries may be called serendiptic, in spite of the commitment of the investigator, of accurate sense of observation and of creative skills for the experiment not to go unnoticed by the media.

Serendipity has also influenced therapeutic and tactic option in at least two anesthetic situations, aiming at optimizing results and minimizing complications: post-dural puncture headache treatment and anesthetic preconditioning for anesthetic management of cardiac patients. In this case for cardiac surgeries (1999) the use of halogenate inhalational anesthetics in heart diseases with myocardial ischemia is recommended to improve hemodynamic conditions, when isoflurane had been initially condemned for cardiac patients, especially due to the "stealing" of coronary flow. Urgency in decreasing hospital surgical costs was orienting cardiac surgery toward early discharging patients (fast track).

High opioid doses as single analgesics started to be replaced by short-life inhalational agents, for allowing earlier extubation and ICU discharge, decreased postoperative ischemic episodes and lower hospital costs. Clinical and lab investigations have shown that short ischemic bursts (< 2 h) are protective, that is, they "precondition protecting" against prolonged myocardial ischemic periods⁶³⁻⁶⁵. This mechanism is similar to hormesis and is multifactorial for involving

axoplasma and neuronal membrane elements: G protein, PKC, NO, O_2^- and K^+ channel receptors. Halogenate would protect against myocardial ischemia by improving ventricular function and decreasing post-ischemia enzymes release with decreased morbidity and mortality, representing more than just costs reduction or mere hospital savings^{34,63,65}.

Epidural autologous blood patch is the most effective treatment (93%-97%) for post-dural puncture headache (1% to 70%). Bier, in 1898, has gone through the unpleasant experience of 7 days of post-dural puncture headache, but had already correlated the etiology to liquor hypotension⁶⁶. Reviewing his spinal anesthesia records, Gormley (1960) has observed lower incidence of headache in patients in whom blood was seen in the needle during spinal puncture! He then decided to epidurally inject 2 to 3 ml of autologous blood in 7 patients with post-dural puncture headache and has observed total relief in 30 minutes. Only 12 years later, Di Giovanni and Dunbar have returned to the idea and performed more systematic studies (more than 100 cases) with higher volume patches (> 12 ml) with satisfactory results both by closing needle hole with fibrin (inflammatory reaction) and by increasing epidural pressure with less stress on meninges. Currently, prevention consists of fine needles and therapy is divided in stages: 1st - bed rest, fluids and analgesics; 2nd - theophylline, caffeine, ACTH or sumatriptam; 3rd - heroic treatment is epidural autologous blood patch with relief rates of 80% to 90% 24 hours after it is performed, beginning, already in the presence of inflammatory process^{34,66-72}.

Serendipity and Creativity in Research *

Among philosophical and psychological theories studying creativity, some are descriptive and based on scientists' testimonials stressing the unconscious character of the work, while others emphasize individual motivational and cognitive traits¹⁻⁶. *Criatividade* is also a neologism of the Portuguese language, coming from the English words creativeness and creative. In the Dictionary of Portuguese Language there are several definitions of *create*: *give existence, take from nothing, support, produce, invent, etc.* In daily anesthetic practice one may find activities resulting from serendipitic creativity, that is, resulting from something not usual or intentional, but simply casual. Some examples are: conscious sedation with N_2O in the medical office, due to its decreased analgesia and mild hallucinogen action (Wells, 1844); induction with thiopental when its precursor, non-sulfurous barbituric acid has no brain effect whatsoever and may even trigger porphyria crisis by inducing Δ -ALAsynthetase (Bayer, 1864; Lundy, 1934).

Serendipitic creativity may occur during or outside non-causal creativity process, for example: a posteriori analysis of Aserinsky description on neonates rapid eye movements (REM) by professor Kleitman (1952); it may also happen in different periods, such as Priestley's O_2 discovery (1774), which has only been confirmed after its replication by Lavoisier (1777).

On the other hand, intentional or non-serendipitic creativity is far more frequent because it is scheduled with previously defined goals and objectives. Examples: topic cocaine analgesia: there were already some reports on "dormant" tongue by the Incas (1533), von Anrep (1858), Niemann (1860) and Freud (1884). Specially after its dilution in hydrochloric acid performed by Niemann (1860) making it injectable (more stable and soluble in water) with Pravaz or Wood needle (1851) (1853) has given birth to loco-regional anesthesia (Köller, 1884); analgesia and unconsciousness by ether aspiration was the starting point for general Inhalational anesthesia (Morton, 1846). In addition to knowing the work of his chemistry professor on the use of ether for animal anesthesia, there are rumors that a dentist was present during surgeon Long's anesthetics (1842); spinal anesthesia (Bier, 1898) allowing intra-abdominal surgeries in conscious patients was helped by adequate anatomic understanding and the access to large Quincke needle for lumbar puncture (1881)³⁴⁻⁶⁶.

Finally, regardless of serendipitic contribution, experimental success is almost always based on the joint efforts of several investigators and of thinkers preceding them with inspiration and transpiration. If it is easier to observe what is foreseeable and logic, it will always be more difficult to see what goes against all expectations, because a stereotyped view may discredit and render banal the experimental work, even if extremely difficult, creative and provoking. Daring is needed to face laboratory phenomena which "refuse" to respect established theories, provided the possibility of a serendipitic finding is not discarded: today's truth may become tomorrow's "fashion"!

So, updating in the area (basic or applied) should always be investigators' drive, both by periodic literature reviews, and by active participating in courses, seminars or via Internet. Natural phenomena are mechanically linked to each other and are impregnated with historicity, because several discoveries and inventions, serendipitic or not, should largely be credited to those who have previously dedicated themselves to them and whose history should not be forgotten^{1,4,5,20,24}. Paraphrasing the classic Greek thought: "*Gods are more complex in their desires than mortals, the culture of whom is always more ambivalent, a tragedy exhaustively examined in search of a sense for human life*".

Attachment I - Serendipitous Discoveries and Inventions

Investigator	Serendipity	Intercurrences
Archimedes AC	Sec III Thrust Principle	The "eureka!" "I found!" shout after water flooding proportional to the volume of his body entering the bathtub.
Columbus, 1492	Discovery of the Americas	Search for Western oceanic route to Indias looking for the trade of jewels and spices
Dom Pérignon, 1661	Champagne Wine	Abstemious monk of the Hautvillers abbey has "invented" sparkling wine after twice fermenting and preserving CO ₂ inside the bottles of white wine (with reinforced corks) which were stored in the cellars of the French region of Champagne (Reims)
Newton, 1687	Universal Gravitation Law	An apple dropping (!) in front of him in a full moon night has given him insight that the attraction force would be the same that maintained moon and planets in their orbits d ² proportional to their masses and i ² proportional to the square of the distance.
Fontana, 1709	Discovery of Pompeii Ruins starts Archeology	... architect in charge of digging a tunnel in the mountain to canalize Sarno river water has found the ruins of an old city: Pompeii, destroyed by a violent Vesuvius eruption (79bC), eight meters below volcanic deposits.
de Mairan, 1729	Circadian Rhythm	In constant obscurity, the opening and closing movement of Mimosa pudica leaves has persisted, coinciding with environmental day and night (1 st Chronobiology experiment)
Champollion, 1799	Stone found in Rosette (Rashid) with Egyptian and Greek writings.	... part of pharaoh Ptolomeus V decree manuscript (196 bC) to celebrate his crowning, engraved in black basalt in three languages, allowed him to decipher hieroglyphs (1818) unveiling the secrets not only of Egyptian writing, but also of Egyptian civilization.
Volta, 1800	Galvanic battery	Influenced by Galvani, he developed a device made of blades soaked in saline, connected to metal wires to conduct electricity produced by chemical reaction among copper wire, iron bar and saline: voltaic battery.
Oersted, 1820	Electromagnetism	"observed that an electric current in a wire would deflect the needle of a magnetic compass in the proximity"
Whöler, 1828	Beginning of organic chemistry	1 st organic synthesis by heating ammonium cyanate: urea has marked the beginning of vitalism fall.
Daguerre, 1838	Photograph	Vapor coming from accidentally broken mercury thermometer inside the wardrobe has acted as developer when getting in contact with silver iodide, mysteriously revealing diffuse shapes!
Goodyear, 1844	Vulcanized Rubber	When a piece of natural rubber (latex) fell in a hot pan with H ₂ SO ₄ , sulfur formed an elastic gum that would not crumble, being more resistant than natural rubber.
Kekulé, 1858	Benzene's molecular formula.	In my dreams, "Atoms were jumping in front of me: smaller groups were kept in the back and long lines, all together, in pairs and interlaced in movements similar to a snake ... one snake had grasped its own tail and this way it turned"
Perkin, 1860	Synthetic dye: Crimson Aniline	...observed that hydroalcoholic solution used to clean a pitch container for supposed quinine synthesis had become bright crimson: aniline, 1 st synthetic dye of the fashion world.
Nobel, 1865	Dynamite	As he was able to stop bleeding of a finger cut with a glass fragment by applying colloid, he has also mastered nitroglycerin explosiveness, mixing it with silica, dry seaweeds (kieselguhr) and other adsorbent additives, forming a safe mass against physical shocks and heat.
Baeyer, 1870	Synthetic Indigo Dye	... accidental breakage of the lab thermometer within a mixture with indol made mercury react as catalyst, resulting in synthetic indigo.
Chardonnet, 1888	Artificial Silk (Rayon)	... a glass of colloid was spilled in nitrocellulose and not immediately cleaned; afterward, when cleaning, he found a sticky and viscous fluid forming long and thin fibers.
Pemberton, 1886	Coca-Cola	Due to lack of natural fresh water, the pharmacist was forced to use tonic water to bottle a beverage to "cure from insomnia to melancholy" made of South American cocaine and African caffeine, which has given it its final sparkling characteristic.
Becquerel, 1896	Natural Radioactivity	... he kept an uranium compound together with a photographic film in a drawer; in developing the film he noted signs of radiation (rays).
Kellogg, 1898	Cornflakes	Have resulted from forgetting corn in a lit oven for a whole day.
Benedictus, 1903	Safety Glass	...dropped a glass bottle made up of polyvinyl butyral layers: the bottle broke, but fragments remained united maintaining its original shape.
Patrick, 1924	Synthetic Rubber	When washing remnants of reaction in tanks containing naphtha and butadiene gas with alcohol, he noticed a dark elastic residue: dimethylbutadiene
Carothers, 1935	Nylon (1 st synthetic fabric)	... an assistant has left impurities in a container with neoprene for rubber synthesis; during retesting one week later, he found polyamide and polyester.
Plunket, 1938	Teflon	In cutting a supposedly empty cylinder which contained PTFE (polytetrafluoroethylene), he observed the presence of a white residue: Fluorocarbon (Teflon).

Calvin, 1946	Photosynthesis: 3C Way in the dark	Pentose cycle occurs during the dark photosynthesis cycle with the use of CO ₂ and production of glucose, using NADH ₂ energy and 1st ATP energy dependent luminous phase on light and water. "I was driving when it occurred to me, suddenly, also in a matter of seconds; the cyclic nature of carbon pathway became clear to me in a matter of 30 seconds".
Muhammad, 1947	Manuscript Rolls of Dead Sea	In the desert beaches of the Dead sea (Qumran), the young Bedouin Muhammad edh-Dhib, looking for a lost goat, has thrown stones in a narrow crevice of a large rock and heard the noise of breaking pottery. Entering the cavern he has found jars with aged goat leather rolls "written" with old Biblical manuscripts (2220 bC)
de Mestral, 1948	Velcro	How could burs stick so stubbornly to his clothes and to the fur of his dog without adhesive? By looking at the microscope he has found that burs tips ended in minute hooks which would stick to any hairy thing.
Hetrick, 1953	Air bag	... after dinner he imagined the "salvation bag" (air bag) using an accelerometer integrated in a single chip: after the shock, an electric circuit was activated causing the "explosion" of azide sodium and producing N ₂ (non toxic) with instantaneous filling of the "salvation balloon".
Townes & Schawlow, 1960	Laser Beams	As from MASER, which interacts stimulated molecules and microwaves with radiation emission in "spectroscopy", they have discovered the LASER ("Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation"). Maimam has invented the 1st device based on ruby light emission (photons emitted by chromium atoms).
Penzias & Wilson, 1964	Big Bang Theory	...testing a radiotelescopic antenna, they have detected the spectrum of baseline noise uniformly coming from all directions: it was cosmic radiation from the background, remaining echo of the explosion which has created the universe..
Bell & Hawish, 1967	Pulsars	They detected a pulsatile signal in the radiotelescope: first recording of a neutrons star in fast rotation (Pulsar).
Silver & Fry, 1974	Self-adherent paper(post-it)	...Silver had given up a very weak glue when Fry, used to mark his Church song book with pieces of paper, thought about the new glue because it was strong enough to temporarily stick to the pages, and weak enough to be removed without leaving marks..
Christy, 1978	Pluto's Caronte Moon	He was studying previous months pictures of Pluto's orbit and has found his moon. "The machine he used had problems and while the technician fixed it, he asked Christy to stay with him to help him. While waiting he made his discovery".

Attachment II - Medical Serendipity Chronology

Pathophysiological Devices and Processes

Van Leeuwenhoek, 1675 - Use of amplifying lenses to see for the first time the "microscopic" world of bacteria (*small creatures invisible at naked eye*) in rainwater drops collected days before. Microscope

Pasteur, 1870

To eliminate milk bacteria and yeasts without denaturizing lactoalbumin, he submitted it to heating at 60 °C followed by rapid cooling. Pasteurizing

Galvani, 1786

He observed the 1st cell reaction to electric current while preparing an anatomy experiment when he removed dissected paws of frogs from saline using a copper wire: when touching one of the paws with an iron bar, muscles have violently contracted. Animal electricity.

Mering & Minkowski, 1889

After a pancreatectomy to study digestive function they had created a situation similar to diabetes mellitus: "*They noticed flies around the urine of the dog the pancreas of which had been removed... an almost accidental observation*" Experimental diabetes mellitus.

Röntgen, 1895

... he was testing cathode rays in his Crookes tube and has observed fluorescence in a small piece of paper coated with barium platinocyanide left one meter from the tube: the new radiation crossed the cardboard protection (solid) and was able to make visible his hand bones in a photographic film (negative). X-Rays devices are universal medical tools. 1st Nobel of Physics (1901)

Richet, 1900

1st description of anaphylaxis sensitization mechanism as from injecting the poison of sea anemones tentacles (Rhizostoma) in dogs: in place of tolerance, the second injection has caused even more severe cardiopulmonary depression (sensitization), causing shock and even death: "*it was not a deep though but rather an almost accidental observation; my single merit was not refusing to accept facts before me, which were clearly evident*". Allergy, anaphylaxis, Prophylaxis - Nobel Prize of Medicine (1913)

Eijkman, 1900

Using the diet of poor people, based on polished white rice, he decided to treat poultry just with the same rice and has caused signals similar to human polyneuritis, which is corrected by whole rice with B1 and B6 vitamins. Beriberi

Babinski, 1903

In place of normal reflex observed when lateral foot plantar region was scratched (plantar flexion of toes) in cases of pyramidal system injuries above S1, he observed this superficial pathological reflex in patients above 2 years of age: "hallux plantar flexion with opening of other toes". Pyramidal injury sign

Carlos Chagas, 1909

In 02/14/1909, by examining the blood of Berenice, a febrile girl brought to him with suspicion of malaria and who had also been stung by the Triatoma insect, he detected *Trypanossoma cruzi*: this was the first Chagas patient. American Tripanosomiasis

Papanicolaou, 1923

...geneticist, cancer investigator through vaginal smear microscopy of guinea pigs (estral cycle). When replicating the method in women, he was surprised in detecting abnormal cells in the blades of patients with uterine cancer. "*The first observation of cancer cells in vaginal smear has provided me with the highest excitement of my whole scientific career*". Paps smear test to prevent cervical cancer has saved the lives of millions of women.

Ridley, 1949

In 1941, Ridley, evaluating British pilots with intraocular injuries caused by fragments of plastic cockpits of their planes, has observed that polymetacrylate fragments were inert; in 1949 he implanted the first plastic LIO (transpex). Intraocular lens - LIO.

Kleitman & Aserinsky, 1952

Kleitman (1952) has confirmed observations from the Aserinsky nursery about the 1st REM sleep report: "eyes of immobile babies would move rapidly and in circles below eyelids in different periods and different bursts at night". Paradoxal sleep (REM)

Watson & Craig, 1953

The demonstration of DNA double helix has started the genetic science. In 1968, Watson has confirmed the use of the famous unpublished picture 51 of Rosalind Franklin (borrowed from Wilkins) in his viral RNA research. DNA double helix structure. Nobel Prize 1962.

Ingran, 1957

...the study of drepanocytic red cells chemistry would result in the discovery of molecular disease caused by genic mutation in a single point of the segment of hemoglobin β chain: the sequence of normal Hb aminoacids (6th residue) *Val His Leu Thr Pro Glu Glu*, is replaced by the falcemic sequence *Val His Leu Thr Pro Val Glu*. Drepanocytic Anemia (Sickle Cell anemia)

Serendiptic Evolution of Therapy

Stimulating Teas

Xantines

Shen Nung (2737 a.C)

According to Chinese legend, the emperor was boiling water to drink because he believed that boiled water would become fresh water, when some leaves of the *Camellia sinensis* fell in boiling water. In addition to new and pleasant taste, the emperor has attributed to the tea "*improved body vigor and mind opening*". Social use.

Nigerian Natives

According to African legend, a monk has observed that goats became excited after eating dry seeds of a native plant (*Coffea gender*); the dark tea obtained from toasted and ground seeds became the usual beverage of the monastery. Imported and cultivated in Brazil, coffee is today the caffeine-containing tea with highest world consumption. Social use.

Mexican Natives

Notwithstanding Spanish cultural and military aggression against Aztecs, their religious habit of drinking a bitter beverage: cocoa, extracted from *Theobroma cacao* fruit has remained. In Europe the French have sweetened it: "chaud chocolat", and the Swiss have added cream, giving it its final taste: chocolate. Social use.

Amazon Indians

An Amazonian legend talks about the death of Camurupim, the happiest little Indian, son of the tribal chief, by pure envy of the witch doctor. Days after his burying, his father dreamed that from his tomb would grow a plant, the seeds of which would have the shape of Camurupim's black eyes: those who drank the tea would be as happy as the boy. This way, the guarana plant *Paullinea cupana*, rich in vitamins, was born. Social use.

Pampas and Mission Peoples

Ancestors and native peoples from triple frontier (Argentine, Brazil, Paraguay) have folklorically learned to face the cold nights of rigorous winters with a hot infusion of the powder of *Ilex paraguariensis* dry leaves powder drunk from their tea gourd. Social use.

Sudanese Native People

Social habit of drinking a strong *Cola acuminata*-based beverage, today major caffeine supplier of American coca-cola. Coca-Cola component

Digital

(Withering, 1775)

... the British physician had given up as incurable his severely hydroptic (edema) patient who, at his own risk, decided to drink a gipsy potion, with significant improvement. Withering has discovered that major component of the tea's "diuretic" effect was the powder of *Digitalis purpurea* flowers. Cardiotoxic and anti-arrhythmic action glycosides digitoxin and digoxin.

Quinine

(Traded by European Jesuit priests since 1630)

A Peruvian Inca Indian with severe malaria decided to quench his thirst during his tiresome travel through the Andes drinking from a water pool where roots of a very bitter native plant "quina-uina" (Chinchona gender) were immersed. For his surprise, his strength was back and fever lowered. Anti-malaria drug, used as antipyretic drug in Cuzco since the Incas times.

Anti-variole vaccination (Jenner, 1796)

...dared vaccinating (from Latin: vaccinia = bovine) after talking to the convincing young milker: "*No, I cannot take smallpox because I have had cowpox.*" In 05/14/1796 he inoculated an 8-year old child (J Phipps) with material removed from a vesicle of the hand of a bovine variole patient (Sarah), immunizing him by "variolation". Anti-variole vaccine has eradicated this virosis from the planet: last contagion in 1977 (Pakistan)

Iodine (Courtois, 1811)

In obtaining potassium nitrate as from seaweed ashes (calcium nitrate), he treated it with potash and H₂Si₄ obtaining a precipitate which, if warmed, gave origin to a purple vapor (in Greek: *ἰόδιον*). Anti-septic, goiter prevention

Nitroglycerin (Brunton, 1867)

Dynamite plant workers would frequently complain of pulsatile headache (vascular dilatation). In 1890, when Nobel (inventor of dynamite) suffered from angina, he was reluctant in using nitrite-based treatment: "*Isn't it irony of the destiny that they gave me nitroglycerin? Here in Paris they call it trinitine not to scare pharmacists and people*". Coronary vasodilation depends on NO.

Sacharine (Fahlberg & Remsem, 1875)

...they were performing lab tests with a sulphamidic substance which has accidentally fallen on their hands and was exquisitely sweet. Artificial sweetener (Edulcorant).

Heparin (McLean 1916)

Mucopolysaccharide discovered by a medical student looking for thromboplastic substances in the liver. The principle was anticoagulant because it allowed keeping blood in vitro without coagulating. Natural high molecular weight coagulant.

Cumarine (Schofield, 1921)

Sweet clover disease: excessive bleeding trend by any bovine injury when clover has replaced corn in pastures. The presence of coumarin inhibits K vitamin (I prothrombin). Oral anticoagulant.

Insulin (Banting & Best, 1922)

... with the help of McLeod, they isolated insulin as from atrophied pancreas extract and have shown the hypoglycemic effect in diabetic dogs. German inspiration: Mering and Minkowski dog (1889). Hypoglycemicant. Nobel Prize 1923.

Lisozime (Fleming, 1922)

In the culture dish spot where inadvertently a tear was dropped, there has been a posteriori bacterial growth decrease.

Anti-Septic

Quinina (Wenchebach, 1923)

l- quinidine

His woodworker patient would improve arrhythmia when traveling to the Dutch Guyana; back to Holland, however, symptoms would return. Only difference in history: to protect himself against American malaria, he would drink the anti-malaria drug quinine, extracted from the bark of *Chinchona ledgeriana*. Anti-arrhythmic.

Penicillin (Fleming, 1928)

The contamination of the *Staphylococcus* culture dish during his 15-day vacations by the *Penicillium* fungus coming from the mycology laboratory in the lower floor of *St Mary's Hospital*, London. 1st natural bactericide antibiotics; most famous serendiptic discovery.

Sulfas (Nitti & Bovet, 1935)

they have shown that bacteriostatic activity of red dye *Prontosil rubrum* - sulphamidocrysoidine - would depend on its separation in the body of the active sulfamidic group (white dye) with antibacterial activity (antiPABA). Bacteriostatic sulfas (metabolic antagonism).

Seizure Therapy (van Meduna, 1935)

Cardiazolic tonoclonotherapy (in disuse): chemical seizure (pentilenotetrazol) to treat psychosis as from the erroneous hypothesis that schizophrenia and epilepsy were incompatible. Current convulsive method: ECT (Cerletti, 1938) - ECT: Treatment (under anesthesia) of depressed patients with suicide "ruminations".

Cyclamate (Audrieth 1937)

"he noticed a sharp sweet taste in the cigarette he was smoking while in the laboratory; cyclamate was the origin of the taste". Low calorie edulcorant.

Sulphamidothiazol:

Tolbutamide (Janbon, 1942)

hypoglycemic reaction in patient with typhoid fever treated with sulphamidothiazole has led to the synthesis of derivatives to treat diabetes mellitus. Oral hypoglycemics: tolbutamide (1956) chlorpropamide (1958).

LSD-25 (Hoffman, 1943)

accidental aspiration of the 25th rye fungus derivative has promoted psychedelic dreams and hallucinations. Psychodisleptic.

Metimazole (Jeantet, 1944)

.. the presence of goiter in employees working in the laboratory preparing sulphamidothiazole for methimazole synthesis. Anti-thyroidal.

Lythium Carbonate (Cade, 1949)

Use of LiCl to dilute ammonia, because he was studying uremic comma. Anti-maniac (mood stabilizer).

Iproniazide (Zeller, 1952)

Mood improvement in tuberculosis patients treated in the first months, even before being bacillus-positive. IMAO antidepressant.

Imipramine (Khun, 1954)

... inhibition of monoamine reuptake did not improve schizophrenia in spite of chemical similarity with tricyclic neuroleptic drugs. Tricyclic antidepressant.

Diuretics

Sulphamides with diuretic activity (loop inhibition)

Chlorthiazide (1957)

Chlortalidone (1959), furosemide (1963)

Bumetamide (1971)

Cisplatin (Rosenberg, 1965)

During electrolysis, highest microbial inhibition was at platinum electrodes level. Immunodepressing chemotherapeutic drug.

Aspartame (Schlatter, 1965)

... one day he noticed that his fingers were extremely sweet". He remembered that he had warmed a blend of aspartame (tetrapeptide) with methanol in his investigation of anti-ulcer agents and that the blend had wet his hand. Edulcorant.

Minoxidil (Dormois, 1965)

Anti-hypertensive, with hypertrichosis as side effect. Androgenous alopecia treatment.

Clonidine (Sattler, 1967)

Alpha₂ agonist (initial use: nasal decongestive). Decrease CAM and BP

Amantadine

(Schwab, 1969)

Antiviral against Influenza A2, with influence in symptomatic improvement of Parkinson's patients with influenza (dopamine release).

Anti-Parkinsonian improving stiffness.

Lovastatine (Endo, 1971)

During the investigation of new natural antibiotics, he observed that certain fungi were able to produce a potent cholesterol production inhibitor (defense against herbivorous predators). Production of hypolipemiant statins matrix molecule.

Cyclosporine (Borel, 1976)

Inhibition of PPLase enzymes, very common in plants and animals, but which also act on T cells (lymphocytes). 1st effective immunedepressant against transplant rejection.

Magainine (Zasloff, 1986)

Polypeptide extracted from frog skin secretion. Wide spectrum antibiotic

MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) (Piccinin, 1989),

In 1976, opioid user chemistry students have manipulated meperidine molecule to increase its "psychedelic" potency and have accidentally synthesized a dopaminergic neurotoxin causing irreversible apoptosis of black matter cell with cellular breathing inhibition. MPTP.

Experimental Parkinson model because injection causes irreversible dopaminergic and gabaergic injury. Sildenafil (Bloebel, 1996).

Anti-hypertensive and anti-angina, with penile erection as side effect. Erectile function treatment.

Attachment III - Serendipity in Anesthesiology

Neurotransmission		
Cholinergic Loewi(1921)	... discovered vagal cardiac inhibition through acetylcholine release (Vagusstaff) "The Idea came in a dream .. not once but twice".	Use of autosomal action drugs in anesthesia: Parasympathomimetic and anticholinergic.
Nitric Oxide (NO) 1978 Furchott, Murad, Ignaro (Nobel Prize 1986)	With the help of an assistant, Furchgott has observed that acetylcholine (Ach) produced aortic relaxation with preserved endothelial cells (1987); in 1986, they observed that Ach released an inhibitor from the endothelium. EDRF or NO gas.	Nitroglycerin and NO (originated from endogenous L-arginine) produce smooth muscle relaxation by activating cGMP synthesis.
Physical Evaluation		
Apgar Score (1953)	The insight to develop a 3 points and 5 parameters scale came during Virginia Apgar's anesthesia lesson (1949) when a student asked her "which are the criteria to ventilate a newborn?" Final scale is on her doctorate thesis (1953).	Evaluation of newborn vital signs in 1 st and 5 th minutes. Apgar has become the most mentioned name in all nurseries of the world!
Auscultation Laënnec, 1816	... in examining a young woman with large breasts, he twisted a piece of paper, placed in on her chest, and heard murmurs and adventitious sounds from a decent distance: he had invented the stethoscope.	Physical evaluation and perioperative auscultation.
Percussion Auenbrugger (1808)	... method of chest percussion, comparing it to a wine barrel in memory of his tavern-owner father: the sound of finger tips hitting the wood indicated stored volume, or the level of pleural effusion.	Physical evaluation
Sepsis		
Anti-sepsis Semmelweis(1846)	Semmelweis edited a rule (05/15/1847) forcing all medical students to wash their hands with antiseptics before delivery procedures.	Prevention of hospitalar and puerperal infection
Surgical Gloves Halsted (1889)	... Halsted asked Goodyear to manufacture a pair of rubber gloves to prevent irritation of his preferred instrumentation assistant hands (Hampton) when dealing with anti-septics for surgical material disinfection.. act of love, today universal antiseptic measure.	Prevention of nosocomial infection
Local Anesthetics		
Lidocaine Synthesis Löfgren & Lundquist, 1943 Clinical Use Gordh (1947)	In 1935, Erdtman has synthesized an isoglass (C ₁₁ H ₁₄ N ₂) from Arundo donax grass, with anesthetic properties because, when in contact with the tongue would make it numb. However, products isolated by the chemist had low potency. Only in 1943, Lundqvist, Löfgren's assistant, has added a methyl radical to benzene (position 6), giving origin to lidocaine - LL30 - with longer action, according to Goldberg pharmacological tests (1947) and Gordh final clinical trials (1948).	Topic anesthesia Infiltrative anesthesia Spinal anesthesia Ventricular anti-arrhythmic Achiralic form Intermediary action Neurotoxic at 5%?

Stereoisomery Enantiomer L- Widman, 1988	... the first local anesthetic (LA) which was pure levogyrous enantiomer: ropivacaine, vasoconstrictor and more stable, was introduced only in 1988; afterward, levobupivacaine.	Levogyrous isomers are more selective, safer and more expensive.
Enantiomeric Mixture Simonetti 1999	As from a "brain wave" after a sleepless night, Simonetti (1999) has introduced bupivacaine enantiomeric mixture, associating 70% isomer -D with higher potency and toxicity to 30% levogyrous isomer (-L), more selective and less cardiotoxic, without significant decrease in effect duration.	
Inhalational Agents		
O ₂ Priestley, 1772 Lavoisier, 1777	Priestley discovers O ₂ ("deflogistic air") ... "The sensation of this air in my lungs was not significantly different from normal air; but I felt that my chest was particularly light and loose. May be this pure air could become a luxury". Lavoisier has defined it as one component of atmosphere (21%) and participant of organism internal combustion.	O ₂ is mandatory for anesthetic procedures
N ₂ O Priestley, 1773 Wells, 1945	Dentist Wells asked his colleague Riggs to extract his tooth after N ₂ O inhalation at 10h of 12/11/1844, because during the exhibition commanded by Colton the evening before, young Cooley, who had inhaled the gas, had hurt his leg and remained indifferent without any pain. The failure of N ₂ O anesthesia during a tooth extraction demonstration in Boston by insufficient analgesia would take place in 01/23/1845.	Adjuvant anesthetic Conscious sedation 1 st dentistry anesthesia
Ethylene Luckhardt, 1923	... although knowing that ethylene gas was toxic to flower plants in greenhouses, Luckhardt (1923), after animal studies, has persuaded Herb to use it in association to O ₂ in surgical patients.	This gas is no longer used since the 30s.
Éther Lúlio, 1275 Cordus, 1540 Long, 1842	Surgeon Long, from Georgia, could only discover ether anesthetic surgical power because one morning he remembered that the evening before he was hurt and had no pain after a "happy party" with ether inhalation ... Long made his patient James Venable inhale ether until loss of consciousness to remove cystic head injuries (03/30/1842)	Only for animal anesthesia; Social abuse (loló)
Chloroform Simpson, 1947 Snow, 1953	Disappointed with ether in obstetrics, Scottish Simpsons started to organize evening familiar parties to inhale different gases and test their narcotic effect. Chloroform has shown to be better than ether (1847).	No longer used since 1960; Social abuse (loló)
Venous		
Neuroleptic Charpentier, 1949 Laborit, 1949 De Castro, 1959	Derived from prometazine, good anti-histaminic with no anti-malaria effect, Chlorpromazine (CPZ) was disappointing against histamine, but was very sedative. CPZ was offered to Laborit (1949) who prepared a lythic cocktail to produce artificial neuroleptic hibernation and treat surgical shock (prometazine + meperidine + chlorpromazine). De Castro (1959) has introduced neuroleptoanalgesia by combining short acting neuroleptic dehydrobenzoperidol + fentanyl (opioid) + O ₂ + curare. Given to psychiatrics Delay and Deniker (1952), CPZ was pioneer in treating schizophrenic patients with good results, being called "insane asylum emptier" in the 50s.	Antipsychotic Neuroleptia Antiemetic Anti-hiccups Hypothermia Sedation
Benzodiazepine (BDZ) Sternbach, 1957 Randall, 1959	The use of the 1 st BDZ - chlordiazepoxide - by Sternbach as alternative treatment of schizophrenic patients was unsatisfactory. However, according to the nursing team, ... it would not abolish hallucinations although patients were "calmer" in the wards. After pharmacologist Randall essays, it has been shown the ability to decrease Rhesus monkeys aggressiveness - "taming effect" - creating the group of gabaergic anxiolytic drugs: diazepam (1959), lorazepam (1975), flunitrazepam (1977) and midazolam (1980), more liposoluble which has corrected burning sensation at injection and phlebitis, in addition to decreasing late effects (single metabolite).	Anxiolytic Neuromuscular blockers Sedatives Hypnotics Amnesics Anticonvulsivants
Barbiturate Von Bayer, 1864 Lundy & Waters, 1934	Von Bayer had synthesized malonyl urea without central effect for not being liposoluble. In celebrating the achievement, has called the new compound barbituric acid: homage to Saint Barbara or to a waitress of the brewery he used to go, called Barbara ... Ultra short life thiobarbiturates metohexital and sodium thiopental have allowed Lundy and Water to revolutionize anesthesia with rapid intravenous induction (1934).	Hypnosis Anesthetic induction Anticonvulsivant

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Cannon WB - The way of an Investigator. W W Norton, New York, 1945;10-45.
02. Kuhn T - The Structure of Scientific Revolutions. Chicago: University of Chicago Press, Chicago, 1962.
03. Beveridge WIB - Sementes da Descoberta Científica. São Paulo, TA Queiroz/ EDUSP, 1981;20.
04. Beveridge WIB - The art of Scientific Investigation. W W Norton, New York, 1957;30.
05. Lentin JP - Penso, Logo me Engano. São Paulo, Editora Ática. 1996.
06. Bigelow HJ - Insensibility during surgical operations produced by inhalation, Boston Med Surg J, 1846;309:379-382.
07. Harrison RG - Observations on the living developing nerve fiber. Anatomical Record No 5, Am J Anat, 1907;1:1.
08. Anichkov N, Chalatorov S - Euber experimentelle cholestetinsteatose - Ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Proessen. Centr F Allegem Pathol. Patholog Anat, 1913;1:1.
09. Brown MS, Goldstein JL - Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. J Clin Invest, 1983;72:743-747.
10. Fleming A - On the antibacterial action of cultures of penicillium, with special reference to their use in silation of H influenzae. Br J Exp Pathol, 1929;35:226-232.
11. Carrel A - Rejuvenation of culture of tissues. J Am Med Assoc, 1911;57:1611-1617.
12. Watson D, Crick FHC - Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature, 1953;171:946-967.
13. Friedman M, Friedland GW - As dez Maiores Descobertas da Medicina. Companhia das Letras São Paulo, 2001.
14. Wynn CM, Wiggins AW - As Cinco Maiores Idéias da Ciência. Rio de Janeiro, Ediouro Pub AS, 2002.
15. Pasternak GP - A Ciência: Deus ou o Diabo? São Paulo, Ed UNESP, 1999.
16. Bovet D - Vitórias da Química. Brasília, Edunb, 1993.
17. Gordon R - A Assustadora História da Medicina. 5ª Ed, Rio de Janeiro, Ed Ediouro SA, 1996.
18. Thorwald J - O Século dos Cirurgiões. São Paulo, Ed Hemus, 1995.
19. Margotta R - História Ilustrada da Medicina - 1ª Ed, São Paulo, Manole Ltda, 1998.
20. Goodman LA - Notes on the etymology of serendipity and some related philological observations. Modern Language Notes, 1961;76:454-457.
21. Johnson RJ, Kaplan HB - Corrigendum: methodology, technology and serendipity. Social Psychology Quarterly, 1987;50:352-354.
22. Roberts RM - Serendipity: Accidental Discoveries in Science. Ed Wiley, New York, 1989;25.
23. Hariharasubramanian N - Serendipity in medicine The Antisepic. 2000;99:138.
24. Lewis WS, Smith WH, Lam GL - Horace Walpole's Correspondence with Sir Horace Mann, Ed New Haven, Yale, 1960.
25. Keller W - A Bíblia tinha Razão. 21ª Ed, Melhoramentos, São Paulo, 1995.
26. Said Ali M - Gramática Histórica de Língua Portuguesa, 3ª Ed, São Paulo, Melhoramentos, 1964.
27. Glass L, Mackey MC - Dos Relógios ao Caos. São Paulo, EDUSP, 1997.
28. Menna-Barreto L, Marques N - Cronobiologia: Princípios e Aplicações, São Paulo, EDUSP, 1997.
29. Rodriguez F - Principles of Polymer Systems, Taylor & Francis, Washington, 1996.
30. Penzias AA, Wilson RW - A measurement of excess antenna temperature at 4080 Mc/s. Astrophys J, 1965;142:419-421.
31. Lent R - Cem Bilhões de Neurônios. Conceitos Fundamentais de Neurociência. Rio de Janeiro Ed Atheneu-FAPERJ, 2001.
32. Kolb B, Whishaw IQ - Neurociência do Comportamento, Ed Manole Ltda, São Paulo, 2002.
33. Lewinsohn R - Carlos Chagas, precocidade e ressentimento. Scient Am Brasil, 2003;18:18-22.
34. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG - Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed, McGraw Hill. New York, 2001.
35. Silva P - Farmacologia, 6ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan AS, 2002.
36. Zasloff M - Antibiotic peptides as mediators of innate immunity. Curr Opin Immunol, 1992;4:3-7.
37. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al - Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implication for prevention. JAMA,1995;274:29-34.
38. Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC et al - Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. Br J Urol, 1996;78:257-261.
39. Simonetti MPB - Clonidina: de descongestionante nasal a analgésico potente. Considerações históricas e farmacológicas. Rev Bras Anestesiologia, 1997;47:37-47.
40. Kauppila A, Anunti P, Kivinen S et al - Metoclopramide and breast feeding: efficacy and anterior pituitary responses of the mother and the child. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1985;19:19-22.
41. Piccinin GL, Piccirilli M, Finali G et al - MPTP: a new chapter in the history of Parkinson's disease. Riv Neurol,1989;59:103-107.
42. van Gerpen JA - Drug-induced parkinsonism. Neurologist, 2002;8:363-370.
43. Xiao YL, Fu JM, Dong Z et al - Neuroprotective mechanism of modafinil on Parkinson disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Acta Pharmacol Sin, 2004;25:301-305.
44. Schofield FW - Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and black-leg. J Am Vet Med Ass, 1924;64:553-556.
45. Pletscher A - The discovery of antidepressants: a winding path. Experientia, 1991;47:4-8.
46. Fink M - Meduna and the origins of convulsive therapy. Am J Psychiatry, 1984;141:1034-1041.
47. Abrams R - Electroconvulsive Therapy. Oxford: Oxford University Press, 1988.
48. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC et al - Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. JAMA, 1969;208:1168-1170.
49. Furchgott RF, Zawadzki JV - The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature, 1980;288:373-376.
50. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS et al - Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA, 1987;84:9265-9269.
51. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S - Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature, 1987;327:524-526.
52. Euler H, von Erdtman H - Über Gramin aus schwedischen Gerstensippen. AdC, 1935:520:1-4.
53. Erdtman H, Löfgren N - Über eine neue Gruppe von lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen. SvKT, 1937;49:163-166.

54. Goldberg L - Pharmacological properties of xylocaine. Sv Tandl Tidsskr, 1947;40: 819-823.
55. Gordh T - Xylocain - a new local analgesic. Anaesthesia, 1949;4:4-6.
56. Holmdahl MH - Xylocain (lidocaine, lignocaine), its discovery and Gordh's contribution to its clinical use. Acta Anaesthesiol Scand, 1998;113:8-12.
57. Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. Rev Bras Anesthesiol, 1998;48:390-399.
58. Simonetti MPB - Manipulação da relação enantiomérica da bupivacaína. Rev Bras Anesthesiol, 1999;49:416.
59. Vale NB, Delfino J - Da cosmologia à estereosseletividade na anestesia regional - Novo desafio à Indústria Farmacêutica. Rev Bras Anesthesiol, 2000;50:254-262.
60. Corning JL - Spinal Anaesthesia and Local Medication of the Cord. N Y Med J, 1885;42:483-485.
61. Vale NB, Menezes AAL, Capriglione M - Cronofarmacologia e Anestesiologia. Rev Bras Anesthesiol, 1990;40:29-37.
62. Vale NB, Silva Neto JD, Magalhães F^o EB et al - Anestesia subaracnóidea com bupivacaína 0,5% e lidocaína 2% isentas de glicose e em dose fixa - da eficácia/toxicidade matutina e vespertina. Rev Bras Anesthesiol, 1995;45:301-307.
63. Warltier DC, Kersten JR, Pagel PS et al - Editorial view: anesthetic preconditioning: serendipity and science. Anesthesiology, 2002;97:1-3.
64. de Klaver MJ, Manning L, Palmer LA et al - Isoflurane pretreatment inhibits cytokine-induced cell death in cultured rat smooth muscle cells and human endothelial cells. Anesthesiology, 2002;97:24-32.
65. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E et al - Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology, 2002;97:42-49.
66. Bier A - Versuche uber Cocainisirung des Ruckenmarkes. (Experimentos na cocainização do medula espinhal) Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie 1899;51:361-369.
67. Gormley JB - Treatment of postspinal headache. Anesthesiology, 1960;21:565-566.
68. DiGiovanni AJ, Dunbar BS - Epidural injections of autologous blood for postlumbar-puncture headache. Anesth Analg, 1970;49:268-271.
69. DiGiovanni AJ, Galbert MW, Wahle WM - Epidural injection of autologous blood for post lumbar-puncture headache. II. Additional clinical experiences and laboratory investigation. Anesth Analg, 1972;51:226-232.
70. Abouleish E, de la Vega S, Blandinger I et al - Long term follow-up of epidural blood patch. Anesth Analg, 1975;54: 459-463.
71. Safa-Tisseront V, Thormann F, Malassine P et al - Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache Anesthesiology, 2001;95:334-339.
72. Turnbull DK, Shepherd DB - Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. Br J Anaesth, 2004;92:449-450.

RESUMEN

Vale NB, Delfino J, Vale LFB - A Serendipidade en la Medicina y en la Anestesiología

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *En este trabajo fueron examinados más de una centena de los más felices acoplamientos de una mente brillante con la suerte caridosa (serendipidade), a través de la relectura de las más relevantes historias sobre invenciones y hallazgos relacionados a la ciencia (n = 46), a la Medicina (n = 46) y a la Anestesiología (n = 16).*

CONTENIDO: *Concepto de serendipidade; ejemplos célebres de serendipidade en Ciencia y Tecnología; serendipidade en la pesquisa y práctica médicas; serendipidade en la Anestesiología; serendipidade y creatividad en la pesquisa. A través de la historia del desarrollo médico, la naturaleza probó que el camino más efectivo y más barato en la obtención de drogas, instrumentos y servicios puede ser la suerte casual porque muchos hallazgos son serendípticos. Este artículo educacional alienta al anesthesiologista a apreciar los eventos relacionados con invenciones y hallazgos científicos, mostrándole que la serendipidade es posible, desde que sea aguardada. Cada descubierta o invención incluye historia, biografía y explicación científica o anecdótica. Además de los hallazgos tradicionales como pan, vino, gravedad, fotografía, velcro (cinta adhesiva), air-bag, etc., hay otras relacionadas a la Medicina (microscopio, Rayo X, vacuna, penicilina, insulina, láser, esfregadura de Papanicolaou, etc.), y a la Anestesiología, como: isomería, guantes, N₂O, éter, barbitúrico, benzodiazepínicos, tampón sanguíneo, entre otros. Creatividad y serendipidade pueden servir de línea maestra para pesquisa clínica y básica de invenciones pioneras para avances médicos y anesthesiológicos. Realmente, se deben controlar tópicos relacionados con biología, anatomía, física, química, fisiología, farmacología, astronomía, arqueología y... mucha suerte.*

CONCLUSIONES: *Aunque accidentes en la pesquisa y en la sala de operación sean lamentables, hay aquéllos que acontecen y, a veces, pueden llevar a avances espectaculares, como tratamientos heroicos y hasta Premios Nobel. Mantener la mente abierta es un trazo común a aquellos que desean contar con la gran suerte, como afirmaba el físico americano Henry (1842): "Las semillas del hallazgo flotan constantemente alrededor nuestro, pero apenas lanzan raíces en las mentes bien preparadas para recibirlos."*