

CONFERENCIA

Estudo synthetico dos mais importantes factores favorecedores da infecção hanseniana e modeladores da evolução da leprose

MIGUEL VESPOLI

Medico do Asylo-Colonia Sto. Angelo
(D. P. L. de S. Paulo)

Talvez que em nenhuma outra doença infecciosa chronica o estudo da evolução tenha tanta importancia como na lepra. Indiscutivelmente a doença infecciosa de mais dilatado prazo de incubação, é ella tambem a de decurso mais protraído. E' tão lenta a evolução do processo morbido, na immensa maioria dos casos, que, si se tivesse de representá-lo por um graphico, a maior extensão deste seria, na quasi totalidade dos casos, uma linha recta, interrompida aqui e ali por uma linha ascensional lenta ou brusca. Os poucos casos registados, de evolução mais aguda, não invalidam a regra e são facilmente explicados pelo grão variavel da resistencia natural individual.

O estudo da evolução da lepra não é apenas um problema de pathologia, elle é da maior importancia therapeutica, e pode-se mesmo afirmar que dominar a evolução do mal de Hansen é evitar uma série de localizações visceraes de consequencias irremediaveis. As localizações oculares, hepaticas, esplenicas, etc. apparecem commumente no curso de um surto evolutivo ou após elle.

Não é menor a importancia da evolução do ponto de vista prophylactico pois são os surtos evolutivos que transformam um caso bacterioscopicamente negativo, e portanto da alçada do dispensario, em um caso bacillifero, contagiante, impondo a seggregação immediata em um asylo de isolamento.

Do ponto de vista therapeutico é a situação ainda mais delicada porquanto o dever maximo do médico propecto está em prever a imminencia dos surtos evolutivos para impedir-lhes o advento, sabido o quanto é precario o tratamento delles depois de desencadeados.

Esta synthese perfunctória da importância dos surtos evolutivos na lepra, justifica de sobejo a nossa escolha, para assumpto desta dissertação, do estudo dos factores que os condicionam. Analyseemos agora, cada um de per si, esses differentes factores, pondo em relevo a importância de cada um delles na evolução da leprose.

O VIRUS LEPROSO

E' muito propositalmente que escolhemos para titulo desta rubrica do nosso trabalho não as denominações habituaes de bacilo de Hansen, bacillo da lepra ou "mycobacterium lepra", sinão a de vírus leproso. Com effeito, o afanoso trabalho dos pesquisadores dos ultimos decennios si não esclareceram completamente a biologia do agente causador da lepra, tiveram o merito de mostrar que os bastonetes acido-resistentes que se nos deparam nas lesões leproticas não são a unica manifestação material do virus leproso. A pesquisas de Markianos levadas a effeito no laboratorio de Marchoux puzeram em evidencia a existencia de um virus filtravel para o bacillo de Stephansky, da lepra dos ratos. O filtrado de culturas desse germe, obtido através de velas Chamberland L2, previamente controladas, fazia apparecer nos ganglios regionaes tumefeitos, de animaes inoculados, bacillos acido-resistentes typicos, apesar do resultado negativo da pesquisa no producto de centrifugações rigorosas e de permanecerem estéreis os meios de cultura semeados. Dada a semelhança que existe entre a lepra dos ratos e a humana, e dada a semelhança entre os germes productores dessas duas doenças, não attenta contra a logica e obedece aos postulados da pathologia comparada concluir-se tambem pela existencia de uma forma filtravel do virus leproso do mal humano. Eram já conhecidos os granules acido-resistentes e as formas granulosas do "mycobacterium lepra". As pesquisas de Rodriguez e colaboradores, revelaram as formas granpositivas e anacido-resistentes, que elles verificaram não serem formas de degeneração do virus leproso porquanto eram encontradas em casos de lepra fechada ou de lepra incipiente, ainda não submettidos a nenhum tratamento. As tentativas recentes de Vaudremer, de cultura do virus leproso vêm confirmar todos esses factos. Semeando material obtido de leproma, e um filtrado de baço leproso, Vaudremer vê apparecerem successivamente, nos seus meios de cultura, as seguintes formas do virus leproso: o estadio pseudo-meningococcico, tambem granpositivo, o estadio bacillar cyanophilo, tambem granpositivo, o estadio de granulações acido-resistentes, e o estadio classico de' bastonetes acido-resistentes. Verificou ele tam-bem o apparecimento de espóros livr:e., precedido da aparição de endospóros centraes ou terminaes, no corpo bacteriano. Vaudremer fecha o cycle de Pasteur inoculando culturas fortemente acido-resis-

tentes, obtidas por sementeira de material de leproma humano, em macacos e outros animaes, e verificando no baço e nos ganglios mesentericos desses animaes, successivamente como nas culturas: granululos cyanophilos e gran-positivos, formas bacillares a principio cyanophilas e depois acido-resistentes. Em um dos macacos inoculados com cultura elle observa o facto crucial do apparecimento de alopecia frontal, maculas hypochromicas e paralysisa radial, trez mezes após a data da inoculação. Com as provas complementares elle observa ainda que o sdrro de doentes de lepra agglutinam, lysam, as emulsões.e culturas em caldo do seu virus leproso. Sézary e Lévy verificaram a efficiencia de vaccinas preparadas com o germe das culturas de Vaudremer nos surtos edematosos dolorosos dos membros e da face, sobre o elemento phlegmasico de certos infiltrados cutaneos, sobre certas maculas e sobre a irite. Nenhum resultado verificou, ou apenas resultados duvidosos sobre a nevrite, sobre os lepromas, sobre a febre, porem o estado geral foi sempre beneficiado pela vaccinothérapie. A escola do hospital de S. Lazaro, de Manilha, chefiada por Manalang, procura por outro lado estabelecer uma relação entre os differentes estadios do virus leproso e as differentes etapas da doença, com as suas respectivas alterações anatomopathologicas.

A lesão precoce seria determinada pelo ultra-virus e caracterizada anatomo-pathologicamente por uma infiltração peri-vascular, formação de lepride de estrutura tuberculoide, com apparecimento final de cellulas gigantes de Langhans. A reacção tecidular individual conduziria á formação de tecido fibroso e estaria em relação com a forma granular acido-resistente do virus. Com o progresso da fibrose appareceriam as formas bacillares acido-resistentes typicas, as quaes attrahiriam por multiplicação os macrophagos (cellulas de Virchow), que, enchendo os espaços deixados pelas ramificações fibrosas do tecido conjunctivo, dariam lugar á formação dos lepromas ricos em bacillos. A vix medicatrix, espontanea ou medicamentosa, determinaria uma involução do processo que trilharia em sentido inverso todas as phases bacteriologicas e anatomo-pathologicas tme acabam de ser descriptas. Como conclusão sustenta Manalang que do cyclo evolutivo do virus leproso a etapa de anacidoresistencia é a mais virulenta e causadora da infecção leprosa, ao passo que a etapa acido-resistente é saprophytica e inactiva, o que não está de accordo com as ideas dominantes em prophylaxia e therapeutica anti-leproticas, que se orientam pela presença ou ausencia e pela abundancia das formas bacillares acido-resistentes, ao considerar o doente como contagiante ou não, ou ao avaliar a efficiencia de determinado tratamento. As observações de Rodriguez em Culion mostrando a inefficiencia absoluta dos chaulmoogricos

sob forma de "tratamento prophylactico ou preventivo", das creanças suspeitas, sobre contrariarem o preceito classico, "de que quanto mais precocemente instituido mais efficiente o tratamento" vieram reforçar a opinião de Manalang de que os chaulmoogricos nenhuma efficiencia possuem contra o estadio de virus do germe da lepra.

Baseado nestas constatações, accentua Manalang a fallacia da cura clinica apparente documentada somente pela ausencia de formas bacillares acido-resistentes, e a preponderancia que deveria ter o controle histopathologico, criterio fundamental e decisivo da cura real da lepra. As recidivas frequentes de casos com controle exclusivamente bacterioscopico e clinico mostram que o germe permanecido no estadio de virus é capaz de revivescencia, dando novamente logar ás formas bacillares acido-resistentes. O bacillo acido-resistente seria pois, para Manalang, não a causa da lepra, porém, apenas um symptoma microscopico da doença, e, para certas formas mesmo, symptoma dos mais inconstantes.

Entremos agora na questão levantada por Gougerot, da dualidade do virus leproso, isto é, na discussão da existencia de uma raça determinante das formas nodulares e de outras para as formas nervosas. Para Gougerot podem existir raças especializadas do bacillo da lepra e não bacillos de Hansen fundamentalmente diferentes, neurótrofos ou dermatótrofos.

Rao em trabalho recente admite a existencia de um virus neurotropico, ou melhor denominado, por proposta de Muir, neurophilico, baseado nas seguintes considerações:

- a) — a ausencia de bacillos acido resistentes nas lesões nervosas de casos em transição para o typo cutaneo;
- b) — a ausencia de bacillos acido-resistentes, ou suta extretma raridade, no typo de lesões chamado "tuberculoide";
- c) — a occorrenca de lesões trophicas de grãos variaveis em casos puramente nervosos, como tambem em casos cutaneos (casos nervosos secundarios N3), tanto na phase ascensional como na descensional, da doença; nos nervosos puros sem bacillos acido-resistentes, ou com apenas muito poucos e assim mesmo acantonados nos nervos em reacção; nos nervosos secundarios com bacillos acido-resistentes em abundancia;
- d) — a recurrence de lesões osseas trophicas, compromettendo após longos intervallos ossos distantes uns dos outros.

Não é somente a modalidade do virus que desempenha um papel na effectivação e no decurso das doenças infecciosas, porem, tambem, o numero de germes e a repetição das doses infectantes. As expressões macroinfecção, microinfecção, infecção occasional, infecção sorrateira e infecção massiça, não necessitam maiores esclarecimentos, porquanto, definem-se por si sós. A lepra representaria

na sua forma nodular o typo da infecção massiça, repetida, na sua forma maculosa o typo da macro-infecção, repetida, e, na nervosa pura, da microinfecção. Posto que existam historia typicas de infecções untas occasionaes, vae de encontro a tudo que se conhece actualmente sobre epidemiologia da lepra o admittir-se a effectivação de uma infecção leprosa por meio de uma microinfecção occasional.

Os estudos do virus tuberculoso, tão remodelado nestes ultimos 20 annos após os trabalhos fundamentaes do sabio brasileiro Cardoso Fontes, nos levam a algumas reflexões sobre a applicação delles no esclarecimento de algumas incognitas da lepra.

Para a tuberculose admitte-se a existencia de um virus filtravel capaz de atravessar os filtros e os ultra-filtros e, invisiveis em uma phase de sua evolução, serem susceptiveis de se organizarem, de crescerem nos meios de cultura artificiaes e se tornarem então coraveis e visiveis. Este virus seria como que o germe do bacillo da tuberculose mas não possuiria o biotropismo obrigatorio dos ultravirus. Factos analogos a estes foram verificados em relação ao bacilia de Stefansky, da lepra dos ratos, por Markianos, como já expuzemos no inicio deste capitulo. Os melhores leprologos admittem a existencia de formas analogas para o bacillo de Hansen como tambem já foi referido neste capitulo. A pathologia experimental mostra que a inoculação do animal do virus tuberculoso filtravel provoca uma serie de formas de tuberculose differentes daquellas produzidas pela inoculação de culturas do bacillo da tuberculose: a forma ganglionar hypertrophica simples, a forma prolongada cachetizante, a forma ephemera curavel, a infecção inapparente, e outras cuja enumeração seria enfadonha. Ora, nós observamos em relação á lepra uma serie de factos clinicos obscuros ou anomalos, perfeitamente explicaveis pela admissão de um virus leproso filtravel, cuja demonstração é hoje impossivel devido ao atrazo em que nos achamos no que diz respeito ao cultivo e á inoculação do germe da lepra. Como mostrou Marchoux existe uma forma, durante algum tempo exclusivamente ganglionar, da lepra, e que ora se desenvolve na lepra complêta, ora estaciona e regride. Tudo leva a crer que existe tambem, em relação á lepra, uma forma ephemera curavel, facto este tornado muito plausivel por uma serie de observações, como por exemplo a eliminação intermitente de bacillos acido-resistentes por individuos vivendo em promiscuidade com leprosos e não se tornando clinicamente doentes. Existem formas cachetizantes da lepra, com lesões nervosas ou cutaneas mínimas, e com raros bacillos nessas lesões. A propria reacção leprotica poderia muito bem se enquadrar entre as formas causadas, perdoem-nos o neologismo, por uma filtro-virulemia, pois é sabido que ás vezes se encontram al-

guns bacillos no sangue circulante e raramente são elles constatados nos nodulos cutaneos. Muitos leprologos admittem hoje que as formes nervosas, sabidamente paucibacillares, são causadas pela forma filtrante do germe da lepra. Os insuccessos até hoje registados, tanto das inoculações no homem como em animacs, corno na obtenção de culturas, levam-nos a admitir a existencia de um virus filtravel quando se nos deparam, ao lado disso, casos de inoculação accidental relativamente facil, como por exemplo o estudante de Jeanselme. E' outra prova da existencia de uma forma filtravel do virus da lepra a circumstancia de não se poder nunca prever qual a forma de lepra que advirá de uma lesão inicial, com ou sem a presença da forma visivel do virus leproso. Isto foi posto em evidencia pelo estudo minucioso feito em Culion das lesões iniciaes apresentadas pelos filhos de leprosos, isolados em preventorios. Como vemos é quasi certo que o virus da lepra, entre as formas variaveis sob as quaes se apresenta, conta tambem a de virus filtravel e que as differentes modalidades sob as quaes se nos depara a doença estão tambem em relação com estadios diversos da evolução do virus leproso. Outra consequencia da acceitação da forma filtravel do virus leproso é a admissão da hereditariedade da lepra, outrora tão calorosamente defendida por Zambaco-Pacha, entre outros.

A resistencia individual natural e sua modificação por factores endógenos e exógenos.

E' este talvez o factor mais preponderante, santo para a realização da infecção, como para a marcha posterior do processo morbido, uma vez victorioso o germe infectante no seu primeiro embate com as resistencias naturaes do organismo. Quer a denominemos simplesmente resistencia natural, quer a chamemos immuidade natural, é ella, sem nenhuma duvida, o principal factor modelador do decurso do processo infeccioso, desde que não seja capaz de impedir a infecção. Sabemos que esta resistencia natural ou immuidade natural não repousa sobre a existencia no meio interno dos anticorpos conhecidos sob a denominação global de defesa humoral do organismo mas sim no processo de phagocytose bacteriana por cellulas especializadas, posto em evidencia pelos estudos notaveis de Metchnikof e na defesa cellular, geral, distribuida por todas as cellulas do organismo, a que Tzank dá o nome de memoria cellular. Esta resistencia natural repousa sobre base constitucional, transmissivel por herança, porem, os factores determinantes delis, existentes no gen, podem soffrer modificações condicionadas por influxos externos, especialmente pela situação social do infectado. Uma se-

rie de factos de observação, documentam a existencia dessa resistencia natural, aliás, muito disseminada.

Em primeiro lugar, seja-nos licito mencionar a contraprova da existencia de uma susceptibilidade da hereditaria evidenciada pelas familias inteiras de leprosos, sem excepção, ás vezes, de nenhum dos descendentes e apresentando todos a mesma forma clinica da doença.

Rogers e Muir já affirmaram que nem metade dos individuos infectados se torna realmente leprosa, sobretudo porque é bastante disseminada a resistencia natural contra o mal de Hansen.

A raridade da infecção conjugal (2 — 5%), a igual raridade da infecção domiciliar de pessoas não consanguineas (2 — 5%), em comparação com a alta percentagem da infecção familiar entre pae, filhos e irmãos (32 — 80%), põe em evidencia, simultaneamente, a existencia de uma resistencia natural, muito disseminada, contra a lepra, e a de uma susceptibilidade, ambas, transmissives por herança. A constatação de casos frequentes de lepra ganglionar latente, tendo por unico symptoma a presença de bacillos no sueco de punção ganglionar, em individuos convivendo com leprosos, foi feita, pela primeira vez, por Leboeuf e Sorel e depois confirmada por varios outros autores. Estas formas ganglionares podem mais tarde se transformar em casos declarados, ou não ultrapassar a etapa ganglionar e se curar expontaneamente. As observações de Kitasato, da presença constante ou intermittente, de bacillos da lepra no muco nasal de individuos tendo vivido em contacto mais ou menos prolongado (1 a 40 annos) com leprosos, sem apresentar signal appa- rente da doença, são outra prova da existencia de uma resistencia natural condicionando a infecção ou a modalidade do processo infeccioso. Os casos numerosos registados na literatura por innumerous autores, de cura espontanea da lepra, como, por exemplo, os da Nova Caledonia, vistos e diagnosticados por Anché e annos após encontrados curados sem vestigio, por Leboeuf, não permitem tambem duvida sobre o papel da resistencia natural no destino final da infecção hanseniana. Os casos bastante corriqueiros de familias inteiras com lepra nodular e outras com lepra exclusivamente nervosa, são muito mais evidentemente uma bella prova da existencia em grao variavel desta resistencia natural á lepra, do que, como pretende Gougerot, da dualidade de raça do virus leproso, fundamentalmente unico. No Asylo Colonia de Santo Angelo temos um exemplo de uma familia em que todos os membros que succumbiram foram atacados pela forma nodular, existindo actualmente internados 4 irmãos, todos igualmente com a forma nodular. Si a resistencia individual não está sujeita a grande variação racial, pois existe nenhuma raça humana indemne de lepra, como tambem não existe nenhuma com susceptibilidade especial, ella desempenha incontes-

tavelmente um papel na preponderancia de certas formas em determinadas raças. Foi Eduardo Rabello que, em primeiro lugar, chamou a atenção, no Congresso de Strasburgo, para a maior frequencia da forma tuberculoide nas raças pigmentadas. Essa observação do illustre mestre patricio fôï posteriormente confirmada por outros observadores, que, na India, no Japão, e, sobretudo por Wade que encontrou na Africa a elevada percentagem de 20% da forma tuberculoide. E' sabido que na India predomina a forma nervosa e que mais de 50% dos casos de lepra clinicamente diagnosticados são bacteriologicamente negativos. Muitos leprologos, applicam tambem á lepra a theoria da selecção hereditaria e acreditam que, quando introduzida em populações virgens, como as de muitas ilhas do Pacifico, ella se manifesta predominantemente com as formas agudas, produzindo grandes devastações. Essa doutrina da selecção hereditaria encontrou recentemente em Molesworth um caloroso defensor. Molesworth explica essa selecção do seguinte modo: "Os individuos de baixa resistencia são atacados em massa e pela forma grave que os mata rapidamente, os esterilisa, ou interfere na descendencia, tornando-a mais susceptivel a infecções mais massiças ainda. Em consequencia da sobrevivencia em muito maior proporção da prole dos mais resistentes e da depuração progressiva dos mais susceptiveis forma-se uma raça cuja resistencia média se torna muito maior que antes da introducção da doença." (Eduardo Rabello). Mas esta doutrina da selecção natural recebeu logo cerrada réplica de Muir, que, baseado na analyse dos factos, põe em evidencia as verdadeiras causas das devastações p'ovocadas pela lepra nas populações virgens do Pacifico. Em relação ao exemplo de Naurû faz resaltar Muir que não foi o estado virgem da população dessa ilha, em relação á lepra, que exagerou o surto epidemico, mas sim o estado de depauperamento della, causado pela precedencia da pandemia gripal de 1920, que, com uma incidencia de 100% causou uma mortalidade de 30% e deixou o restante da população em estado de grande debilidade devido ás defficiências alimentares que acompanharam a pandemia. Apesar dessas circunstancias desfavoraveis, 90% dos casos de lepra que succederam á pandemia grippal foram das formas chronicas maculo-anesthetics, comparativamente mais brandas do que outras formas cutaneas. Em relação ao outro exemplo de Molesworth, o da epidemia da Novla Caledonia de 1914, Lebeeuf recenceando os casos verificou 26,6% entre os nativos virgens e 12,4% entre os europeus sujeitos ha seculos a uma selecção natural das mais apuradas. Do exposto resulta que o factor racial se faz sentir mais sobre a modalidade da evolução do processo infeccioso do que em relação á susceptibilidade ou indemnidade de certas raças ao vírus leproso. Alguns factores

climaticos têm sido já assignalados como modificadores da resistencia das populações que os supportam. Rogers demonstrou por meio de graphics interessantes uma relação entre a abundancia das chuvas e densidade das endemias de lepra. Os indices de infecção das populações são mais elevados nas regiões mais humidas em que as precipitações aquosas são mais frequentes e abundantes. No proprio Brasil ha disso um exemplo edificante no salto que faz a lepra sobre o Nordeste de clima secco; muito disseminada no Pará ella vae rareando a medida que nos approximamos dos estados do nordeste para se adensar ao sul e centro. Para José Maria Gomes teria acção indirecta sobre a densidade das endemias de lepra, sendo o verdadeiro factor o antagonismo entre as radiações infravermelhas e as ultravioletas do espectro solar, as primeiras oppondo resistencia e as segundas favorecendo a implantação do virus leproso sobre a pelle. Não é despropositado fazer resaltar agora o papel da alimentação na resistencia individual á lepra, pois que elle já é de sobejo, e de longa data conhecido, em relação á todas doenças infecciosas, agudas e chronicas, principalmente em relação ás ultimas. As perturbações do metabolismo de calcio e dos lipoides, verificadas pelas analyses do sangue dos leprosos, e a acção antigenica que indiscutivelmente possuem os ultimos, explicam sem nenhum esforço de imaginação porque a baixa do teor lipoico do sangue de um individuo acarreta uma diminuição da resistencia organica ás infecções. O papel que desempenham certas vitaminas na resistencia ás infecções, hoje provado e contraprovado, dispensam-nos de maiores delongas em relação ao papel da alimentação na resistencia organica ás doenças infecciosas. De ha muito é conhecido o papel de outras doenças associadas, sobretudo das infecciosas e parasitarias, na evolução da lepra pela disseminação da resistencia do portador. E' corriqueiro ouvir-se os doentes accusarem a grippe como factor desencadeador de uma infecção leprotica até então latente. Na ilha de Naurú foi uma pandemia grippal que precedeu o recrudescimento do surto da endemia leprotica. São as gripes intercorrentes que commumente reascendem infecções quiescentes. A lepra nos opilados e nos syphiliticos é indomavel emquanto não curam os primeiros ou não se faz silenciar a espirochelose. Sobre a associação lepra-tuberculose se accumulou uma literatura respeitavel que me dispensa de mais commentarios. E' sabido que as infecções, sobretudo as chronicas, esgotam ou diminuem a capacidade de resistencia do organismo pelo esgotamento da capacidade de fabricar anticorpos dos órgãos que têm a seu cargo tão precipua tarefa. Para a lepra como para a tuberculose é conhecida a menor resistencia das crianças e adolescentes á infecção, pondo em destaque o factor idade na variação da resistencia individual. Esta-

tísticas bem documentadas mostram que, si a lepra não poupa o velho, a sua curva de frequencia ascende bruscamente no fim do primeiro e no segundo decennios da vida para descer em seguida no terceiro, quarto e quinto.. Os excessos sexuaes e de qualquer natureza, o uso de entorpecentes e outros toxicos, a gravidez, são outros tantos factores que, fazendo oscillar á resistencia organica, modificam ipso facto a evolução de uma lepra já existente ou favorecem a eclosão da infecção latente. No que diz respeito á gravidez são communs os relatos de doentes que assignalam o apparecimento das primeiras manifestações de lepra no Curso da prenhez ou a eclosão aguda de um surto eruptivo já no periodo puerperal. Conhecida a intensa descalcificação do organismo materno nos ultimos mezes da prenhez e sabida a influencia desfavoravel desta na evolução de ouras infecções chronicas, como a tuberculose, por exemplo, facil se torna a admissão e comprehensão da prenhez como factor importante no desencadeamento ou precipitação de uma infecção hanseniana até então latente ou torpida. Antes de encerrarmos este capitulo de nosso trabalho frizemos o facto muito commumente observado, e já sublinhado por varios leprologos, do desaparecimento toal, aparente, ou da melhoria tambem aparente, das lesões da lepra, após a intercorrencia de uma causa debilitante do organismo. Esta circumstancia é mesmo habilidosamente aproveitada pelos curandeiros que conseguem facilmente esmaecer as lesões dando-lhes uma apparencia de melhoria ou cura pela administração de drogas debilitantes e expoliantes. Esta apparencia de melhoria é devida ao facto de roubar aos tecidos o factor debilitante a capacidade de reacção. Mas, sob esta apparencia enganadora o virus se multiplica mais rapidamente e a infecção solapa o organismo que se extingue em cachexia lenta, ás vezes, com invasão visceral mais ou menos generalizada. A prova da leprolina veio reforçar esta interpretação dos factos. Como desaparece a reacção á tuberculina no curso de certas infecções anergisantes e em certas formas de tuberculose com anergia negativa, assim tambem desaparece a reacção á leprolina nas circumstancias acima mencionadas. Factos desta natureza têm sido já mencionados no decurso da febre typhoide e da dysenteria. Em relação á acção debilitante do proprio tratamento especifico anti-leprotico, mal conduzido, e sua influencia malefica na evolução da leprose, trataremos em capitulo á parte.

A immuidade adquirida.

A leitura da literatura sobre immuidade na lepra nos leva mais facilmente á convicção da existencia da immuidade natural do que da adquirida. O quanto são consistentes e correlatos os factos tra-

zidos em abono da existencia de uma immuidade natural, são desconexas e falhas as provas em abono da immuidade adquirida. A existencia de anticorpos especificos no sôro de doentes com lepra em evolução, com lepra quiescente, ou curados de lepra, não foi ainda posta em evidencia, de maneira incontestavel, por nenhum pesquisador. A difficuldade desta demonstração reside no facto de não se ter cultivado, nem inoculado, ao homem ou a animaes, de modo incontestavel e de facil reproducção, o virus leproso. Todas as tentativas feitas neste sentido, ou têm fracassado ou têm conduzido a resultados cuja reproducção falha na mão de outros experimentadores. Quando Eitner em 1906 annunciou que podia demonstrar por meio da reacção de desvio do complemento a presença de anticorpos especificos no sôro de doentes de lepra, o seu trabalho concentrou immediatamente a attenção de todos os leprologos. Infelizmente a sua promessa não se realizou e a reacção de Eitner como todas as similares que se lhe seguiram carecem de especificidade. A observação clinica, entretanto, continuava a ennumerar casos curados de lepra em que era fóra de duvida que á resistencia natural vencida se vinha juntar urna resistencia adquirida, com ou sem auxilio therapeutico, que decidia o desfecho da lucta em favor do organismo. As mais prebantes destas observações já foram por nós relatadas a proposito da resistencia natural do organismo á infecção hanseniana e seria superfluo repetil-as aqui. Em outro trabalho sôbre superinfecção discutimos igualmente a questão da immuidade adquirida na lepra e seu papel na evolução do processo infeccioso e a elle nos reportamos para nos excusar de repetições enfadonhas. Que a aquisição de uma immuidade mais ou menos completa modifica a evolução do processo morbido, encaminhando-o mesmo, ás vezes, para a cura, dispensa qualquer ensaio de prova pois é evidente por si só. Limitemo-nos pois, exclusiva.. mente, a ennumeración das provas biologicas em favor da existencia de uma immuidade adquirida na lepra.

Para Paldrock a cauterização dos nodulos pela neve carbonica provoca a desagregação do envolucro ceraceo dos bacillos e a libertação de protidios, lipidios e lipoprotidios, que absorvidos actuariam como antigenos especificos e dariam lugar á formação de anticorpos, em virtude do que produzir-se-ia uma auto-immunização com melhoria das lesões ou cura completa do processo infeccioso. Hansen e Jadassohn consideram como indicio de immuidade adquirida a evolução da forma nodular em nervosa e o primeiro cita mesmo esta transformação como uma das modalidades de cura da lepra, tendo em consideração que a forma nervosa é pobre em germes e de evolução muro mais lenta que a forma nodular. A cura das formas frustas, latentes e ganglionares, seria prova do desenvolvimento

de certo grão de immuidade adquirida em reforço da immuidade natural relativa, insufficiente para impedir a penetração do virus leproso em restrictos territorios organicos. Fracassados os methodos de desvio do complemento para se evidenciar a existencia de certo grão de immuidade, maior ou menor, nas differentes formas de lepra, os pesquisadores se voltaram para o processo da inoculação em doentes do virus leproso, vivo ou morto, obtido de casos virulentos. Mitsuda em 1923 injecta a emulsão em solução phenicada do producto de trituração de lepromas, esterilizada pela ebulição. Verifica que as differentes formas de lepra reagem diversamente a esta inoculação e concluem pela existencia de um grão de immuidade variavel nas formas nervosas e nodulares. Na forma nervosa seria maior do que na nodular o poder refractario do organismo á invasão bacillar. Mariani pratica em 1925 inoculações analogas com material morto e virulento e verifica que os casos nervosos reagem diversamente dos nodulares. Bargher inocula o material não só em doentes como em individuos sãos e constata que reagem positivamente não só us casos de lepra antigos, sem actividade como os individuos sãos que tenham estado em contactos repetidos com hansenianos. Destas experiencias conclue que os individuos sãos, em contacto frequente com leprosos, soffrem infecções bastardas, sublimiaries, graças ás quaes formam anticorpos especificos que lhes confere immuidade. Esta prova conhecida hoje sob as denominações de prova da lepromina ou da leprolina vem se generalizando actualmente no estudo da biopathologia da infecção hanseniana. A resposta racional do organismo doente, tem demonstrado que a immuidade adquirida desempenha um papel importante na evolução do processo morbido pois são exactamente os casos mais graves do mal que não reagem á inoculação, ao passo que as formas de typo nervoso, denunciadoras de certa resistendia organica á invasão bacillar, reagem mais ou menos intensamente.

Allergia.

A' maneira do que se passa na tuberculóse, admite-se tambem para a lepra que é o equilibrio entre os dois factores, resistendia e hypersensibilidade, a causa principal das oscillações evolutivas da infecção hanseniana. Para não nos perdermos no emmaranhado de idéas que são as concepções dos differentes autores em torno do termo allergia, fixemos para começar o que comprehendemos sob essa denominação. Por allergia entendemos neste estudo apenas o estado de hypersensibilidade especifica que se desenvolve no organismo como resultado da penetração de uma proteina extranha, e que se manifesta localmente por lesão e inflammação do tecido pre-

viamente sensibilizado sempre que ahi chegar a proteina extranha ou uma fracção especifica da sua molecula. A reacção que se passa no tecido allergizado (hypersensibilizado) quando entrain em contacto o antigeno sensibilizador e o anticorpo especifico para esse antigeno assume o typo necrotico-inflammatorio. Este estado de hypersensibilidade nos é revelado em muitas infecções bacterianas pela injeccão intracutanea dos antigenos especificos (tuberculina, toxina diphtherica). Nestes ultimos tempos muito se tem discutido sobre o papel desse estado de hypersensibilidade na evoluçào das infecções bacterianas. Muitos autores admittem que a allergia é necessaria para a consecução da immuidade, baseados no facto de produzirem as bacterias ou os seus productos, nos tecidos sensibilizados, uma inflammação accentuada e rapida, que acarreta a sua destruição. Ora, sendo a destruição dos microbios e a neutralização das suas toxinas os caracteristicos do estado de immuidade, resalta a contribuição da allergia na consecução do estado refractario. Nestes ultimos annos, porém, muitos scientistas levantaram as suas duvidas no que diz respeito á necessidade da allergia no processo immunizador e quanto á validade da opinião tão diffundida de considerar a hypersensibilidade como medida do grão de immuidade. Esta confusão reina Lambem em relação aos phenomenos allergicos na lepra. Como vimos no capitulo precedente a prova da leprolina é simultaneamente considerada como reacção allergica e como indicadora de grão de immuidade. Jadassohn interpreta como allergicos dois phenomenos absolutamente oppostos. Elle considera o apparecimento de lesões leprosas de typo estructural tuberculoide como consecuencia do estado altamente allergico do organismo infectado, que assim reage ao virus leproso. Ora, a lepra tuberculoide é unanimemente acceita como uma forma benigna da lepra, pobre de germes, docil ao tratamento, que apparece em organismos possuidores de apreciavel grão de resistencia natural. O apparecimento da forma tuberculoide seria portanto, para Jadassohn, consecuencia da existencia no mesmo organismo de dois factores que se excluem reciprocamente, isto é, immuidade e hypersensibilidade ou allergia. De outro lado elle interpreta — e correctamente na nossa opinião — a reacção leprotica como manifestação allergica. Ora, reacção leprotica é phase de aggravamento da infecção hanseniana, é descalabro da resistencia organica á invasão do virus leproso. Eis a evidencia da contradicção: na forma tuberculoide de lepra allergia é reacção de defesa, é manifestação de immuidade, é resistencia organica mais efficiente, é barreira á proliferação do bacillo da lepra; na reacção leprotica, allergia é fallencia da resistencia organica, é triumpho do virus leproso sobre o organismo infectado. Jadassohn conserva pois para a palavra allergia a inter-

pretação primitiva de von Pirquet: "complexo em que entra a imunidade e a hypersensibilidade." Sendo pois a concepção de que a allergia é elemento necessario ao processo immunizador pura theoria sem nenhum fundamento experimental sério, sem nenhuma prova directa, muitos autores se perguntaram si não seria desejavel e util, em muitas doenças infecciosas, obter immunidade sem allergia. Em experiencias exhaustivas conseguiu A. Rice Rich, em trabalho publicado no "Lancet" de 2 de Setembro de 1933, demonstrar experimentalmente em relação á infecção por varios germes os seguintes factos: a) é possível provocar no animal immunidade sem allergia; b) injectando-se em animaes normaes sôros de animaes immunes se transmite a esse animal immunidade sem allergia porquanto é sabido que a allergia bacteriana não é transmissivel passivamente pela infecção a outro animal do saro do animal allergizado; c) dessensibilizando por meio de methodos adequados animaes simultaneamente immunes e allergicos supprime-se a hypersensibilidade deixando intacta a immunidade; d) Sabin, Smithburn e Geiger, Siebert, verificaram, por outro lado, que é possível hypersensibilizar um animal á tuberculina sem despertar simultaneamente nenhum grão de immunidade'. Pelo contrario os animaes allergizados morrem mais rapidamente, pela inoculação de bacillos virulentos, do que os testemunhos. Disto decorre que as provas communs baseadas nos phenomenos allergicos (da tuberculina por exemplo) não podem servir como medida do grão de immunidade, nem mesmo da extensão da infecção, mas apenas da existencia desta. O autorrifado acima, e seus collaboradores, puzeram ainda em evidencia a inutilidade da inflamação allergica para mais efficiente destruição das bacterias. Verificaram ainda que a immunidade adquirida sem concomitancia de allergia se assemelha á immunidade natural, na qual, copio é sabido, existe uma anergia positiva para as bacterias infectantes, que são destruidas silenciosamente, sem necrose do tecido, com inflamação desprezivel, ás vezes sem ambas. A localização das baterias no organismo immune, não allergico, sem hyper-sensibilidade, é um estado muito superior, muito mais preferido, muito mais innocuo, do que o mesmo estado com allergia, no qual ha exaggerada capacidade de reacção do organismo á invasão bacteriana, com exaggerada destruição textural. Applicados estes conhecimentos á reacção leprotica impõem-se as seguintes conclusões. A reacção leprotica é de facto uma manifestação de allergia. Os nódulos da reacção leprótica têm grande analogia com as manifestações semelhantes provocadas no homem e nos animaes allergizados pela inoculação intra ou subcutanea, do respectivo germe ou sua toxina (differentes reacções á tuberculina, reacção de Schick á toxina diphtherica, etc.). A observação mostra que os nódulos da

reacção leprotica apresentam aspectos variaveis, desde o simples nódulo inflammatorio sem reacção geral, até os nódulos com phenomenos geraes graves, e até mesmo necróse e ulceração dos nódulos. O complexo symptomatico da reacção leprotica tem grande semelhança com as syndromes allergicas observadas em outras doenças infecciosas, em outras affecções cutaneas, e tambem nas produzidas por outros allérgenos que não os productos bacterianos.

Do ponto de vista da evolução da lepra a reacção leprotica é de capital importancia. Em primeiro lugar ella é tida com razão como o signal mais importante de actividade da infecção. Em segundo lugar a reacção leprotica é quasi sempre prejudicial ao organismo, determinando via de regra exacerbação das lesões já existentes, apparecimento de novas lesões, invasão dos órgãos internos ou de órgãos essenciaes, como, por exemplo, os da visão. Raramente é a reacção leprotica indifferente e ainda mais raramente benéfica para o doente. Isto é claramente explicado pelo que ficou dito atroz, pois, como vimos, a allergia não é necessaria para o processo immunizador, a destruição ou lesão dos tecidos por ella produzida ao contacto com as bacterias e seus productos não é indispensavel para a destruição ou neutralização mais rapida destes, a allergia isolada, sem immuidade é antes prejudicial do que benefica pois apressa a victoria do germe sobre o organismo infectado. E' exactamente isto que mostra a observação clinica. As formas mais virulentas de lepra são as que mais frequentemente apresentam as mais repetidas e graves reacções leproticas. Não se observam reacções leproticas nas formas frustas, nas formas latentes de lepra. Elias são raras nas formas nervosas que sabidamente apresentam maior grão de immuidade e menór numero de bacillos. Elias são frequentissimas nas formas cutaneas ricas de germes e assignalam sempre um progresso do processo infeccioso. Elias são communissimas após todas as causas debilitantes do organismos infectado. Elias são uma consequencia desagradavel e ás vezes fatal de todos os tratamentos intempestivos e brutaes que provocam a libertação em massa dos corpos bacterianos e suas proteínas. Ha certos casos de lepra em que as reacções leproticas são por tal forma repetidas, sub-entrantes, que constituem mesmo a essencia da doença. Nestes casos os residuos dessas reacções são por tal forma avassaladores que as lesões leproticas propriamente ditas desaparecem ou são suffocadas pelos residuos cutaneos e subcutaneos de surtos anteriores e pelas lesões analogas em evolução, de sorte que é plenamente justificavel a criação de uma forma especial de lepra, tão merecedora dos fóros de cidadania quanto as outras e que se poderia chamar "forma com reacções leproticas subentrantes". Esta forma merece ser individualizada porque além de seu aspecto clinico especial ella

ainda se caracteriza pelo facto de serem as reacções leproticas o seu unico signal de actividade porquanto frequentemente é negativa a pesquisa de bacillos ou apenas os revela em numero escasso, em desproporção com o aspecto de actividade. Outro aspecto importante da reacção leprotica como manifestação de hypersensibilidade é o therapeutico e isto não só no sentido dos meios a empregar para a sua cura como tambem por constituir ella signal de actividade de um medicamento dado e o melhor indicador de saturação medicamentosa ou inadequabilidade da dóse ou da natureza do medicamento empregado. No que diz respeito ao tratamento preventivo ou consecutivo da reacção leprotica é elle um dos problemas mais importantes e de mais actualidade, da therapeutica da lepra. Combater effizazmente a reacção leprotica sobretudo naquellas formas que acabamos de indicar e cuja individualização propuzemos linhas acima é uma das mais árduas e decepcionantes tarefas do clinico leprologo. Apesar de ser muito provavel, quasi certa, a sua pathogenia allergica não se conhece ainda o dessensibilizados seguro dessa hypersensibilidade o que está aliás de accordo com a fallacia dos methodos therapeuticos de quasi todas as affecções allergicas. Dominar e prevenir as reacções leproticas é quasi o mesmo que prevenir as manifestações oculares tão graves, as invasões visceraes, a propagação aos troncos nervosos, é impedir a propria extensão das lesões cutaneas, pois tudo isso é via de regra consequencia de reacções leproticas intensas e repetidas. Do exposto resalta evidencia que a reacção leprotica é o factor evolutivo e modelador, principal, da infecção hanseniana.

Superinfecção

Em trabalho anterior sobre este mesmo assumpto e que já foi publicado no Vol. II, n. 3, de Setembro de 1935, da Revista de Leprologia, puz em relevo a importancia da superinfecção na pathogenia da lepra. Mostrei que ella não só é factor da consecução da infecção como tambem elemento modificador capital da evolução da leprose. Salientei a sua importancia no apparecimento de lesões nodulares altamente bacilliferas em casos de lepra nervosa estacionarios durante longo prazo, portanto possuidores até então de apreciavel grão de immuidade adquirida. Mostrei os factos analogos existentes na pathologia comparada em affecções semelhantes á lepra humana, a lepra dos ratos. Fiz ver o proveito prophylactico que se podia deduzir da sua acceitação, seleccionando nos proprios asylos de isolamento os doentes mais e menos bacilliferos, impedindo assim as superinfecções e a transformação de casos benignos em casos incuraveis. A leitura desse mesmo trabalho na Sociedade de Leprologia de São Paulo provocou viva contradicta da parte de um

collega que chegou a negar sem fundamento a propria existencia da superinfecção que vimos aceita em recentes e importantes trabalhos das maiores autoridades em leprologia. Infelizmente o nosso trabalho não trazia a experiencia crucis da inoculação no homem ou em animal, como se fez para a syphilis e para a tuberculose, devido a ausencia de animal sensível e á defficiencia actual de nossos conhecimentos da biologia do virus leproso. Mas rastreando a literatura do assumpto, deparou-se-nos o trabalho de Langen de 1933 em que elle conseguiu reproduzir em anima nobilis uma superinfecção typica por inoculação de material humtano virulento em doentes de lepra. Em alguns dos casos inoculados obteve elle lesões de superinfecção. O segredo da inoculação está em colher o material virulento para inoculação de casos nodulares em plena reacção leptotica. Todos os casos assim inoculados revelaram lesões, de superinfecção. Langen chega a conclusões analogas ás do nosso trabalho e que se acham assim expressas: a superinfecção é possivel nos asylos e recolhimentos em que se accumulam os doentes em pequenos espaços, sem tomar em consideração o tratamento externo e a hygiene. Os bacillos da lepra seriam pouco virulentos nos doentes mas podem a cada momento ter exaltada a virulencia quando sobrevem uma reacção leptotica. (Seria natural, na opinião de Langen, levar em consideração estes dados, ao admittir os doentes nos asylos e recolhimentos, para seleccioná-los e isolar uns dos outros. A superinfecção continúa pois a ser, em nossa opinião, um factor não desprezível na evolução da lepra.

Tratamento

Parece á primeira vista paradoxal incluir o tratamento no rôl dos "factores modificadores da evolução" da infecção leprosa, com a orientação que se imprimiu a esse titulo, em todo o curso deste trabalho. Entretanto estamos diante de uma realidade'. O tratamento antileptotico é, não raro, a causa de surtos evolutivos da molestia. E', que, não ha nenhuma outra doença infecciosa sem que so façath pagar tão caro as consequencias de tratamentos intempestivos e mal conduzidos, com') a lepra. Muito commumente, ao se tomar a anamnese dos doentes se ouve a affirmativa de que uma determinada mancha permaneceu estacionaria durante longo periodo, até que, procurado um médico, este diagnosticou lepra e applicou tal ou qual injecção que provocou então a eclosão de manifestações agudas e precipitadas- Não raro se observam nos leprosarios doentes que entram com lesões mais ou menos insignificantes e que logo após o inicio do tratamento especifico apresentam Surtos agudos de reacção leptotica com precipitação da marcha da molestia. E' verdade que em muitos casos não se pode eliminar

com segurança a cooperação de outros factores desfavoráveis, como as superinfecções por contacto com doentes altamente bacillíferos, a mudança de clima e de alimentação, as mediocres condições hygienicas por superlotação dos asylos, a depressão psychica pela seggregação e pela companhia de doentes nas ultimas phases da molestia, com o aspecto horripilante que as caracteriza, etc.. Mas, resta certo numero de casos em que a responsabilidade do desastre parece recahir integralmente sôbre a mobilização de germes, determinada pelo medicamento especifico. Uma das consequencias mais desastrosas dos tratamentos mal conduzidos é a localização occular com a irreparabilidade frequente das suas lesões. As localizações nervosas secundarias, as localizações visceraes, sobretudo a hepatica e a renal, são outras tantas consequencias desastrosas de tratamentos inadequados e desotien:ados. A reactivação de fôcos tuberculosos quiescentes, não é de menôr consequencia pois pode apressar um desenlace ainda remoto. Ha certos medicamentos que exigem tal cuidado na sua applicação, que é melhor abster-se do seu emprego quem não possuir experiencia sufficiente no seu manejo. Quero me referir ao iodeto de potassio e aos iódicos. E' sabido que esta medicação desencadea com frequencia uma reacção conhecida pelo nome de "reacção iódica" e que alguns autores identificam mesmo com a reacção leprotica, dada a perfeita analogia das manifestações morbidas em ambas, e á identica pathogenia: bacillemia provocada, com ou sem toxinemia concomitante. A medicação iódica é tão perigosa que um vulto da estatura de Jeanselme, encerra no seu tratado, o capitulo sobre ella, com estas palavras textuaes: "Malgré la haute autorité de Muir, je ne saurais conseiller la médication iodurée dans la lépre; car, si l'on mobilise les bacilles, on n'a jamais la certitude de les détruire". E' verdade que possuímos hoje no indice de sedimentação, na medição systematica do peso corporal, e em outros exames complementares, indicadores mais ou menos sensiveis de approximação do perigo. Apesar de tudo acredito poder afirmar, sem receio de contestação, o seguinte, que creio ter o valor de um axioma, com que encerro este trabalho: "Em nenhuma outra doença infecciosa se faz mais sentir a necessidade de só se aventurar no seu tratamento o profissional especializado, do que na lepra".