

TENDENCIAS MODERNAS NO ESTUDO DA EPIDEMIOLOGIA DA LEPROSA (*)

A. ROTBERG

Medico do D.P.L., S. Paulo

A opinião medica atual aceita a hipótese de que a lepra não é muito contagiosa, pois que só se admitindo fraco poder infectante se poderiam explicar certos fatos, tais como o numero relativamente alto de individuos que permanecem sãos apesar de contacto anterior com doentes de lepra, e tambem o numero limitado e a baixa incidencia relativa no mundo de tão antiga molestia. Os estudos epidemiologicos estatisticos não só acarretaram essa opinião como ainda forçaram a admissão de que a lepra é "muito pouco contagiosa". E' fato de observação corrente que grande numero de individuos vivendo em contacto intimo e prolongado com casos avançados de lepra, tais como medicos, enfermeiros e empregados de leprosario, não fica doente.

Qual seria a causa essencial dessa dificuldade de contagio?

Com o surgir da era bacteriologica foi aventado o fraco poder patogénico do bacilo então descoberto por Hansen. Não é necessario relembrar aqui as numerosas tentativas infrutíferas de infecção experimental do homem com material leproso fortemente bacilífero, inoculado pelas mais diversas vias. Foram propostas recentemente hipóteses sugerindo que os bacilos só poderiam infectar si em determinado estadio de sua evolução (formas granulares, virus filtráveis. etc.) e que as formas visíveis seriam apenas formas velhas e degeneradas.

Muito mais numerosas são, porém, as hipóteses que atribuem o

(*) Publicado. no Relatorios (vol. 5.º) do 6th. Pacific Science Congress, Califórnia, EE. UU., 1939 — Traduzido pelo autor.

papel principal na questão não á virulencia pequena do germe mas a fatores relacionados com a individualidade das pessoas expostas.

Numerosas causas foram consideradas capazes de preparar o hospedeiro, como, p. ex., a idade, a ingestão dos mais diversos alimentos, condições climaticas, debilitações produzidas por varias molestias, fenomenos fisiologicos, condições ambientes e outras. Algumas de tais suposições, não confirmadas pelos fatos, foram esquecidas e têm hoje mero valor historico; outras foram respeitadas até hoje, embora nem sempre se tenham dado demonstrações experimentais ou epidemiologicas convincentes. Um exemplo é o que refere aos diversos tipos de alimentação que dificilmente apresentam resultados concordantes quando se os estuda entre povos de diferentes regiões endemicas.

Examinemos a admitida suscetibilidade da infancia. Proposta para explicar a percentagem um tanto alta de lepra infantil nos paizes endemicos, essa teoria foi mais tarde exagerada ao ponto de se considerarem as crianças como as unicas infectaveis, sendo a lepra do adulto simples explosão de lepra latente após perturbações da puberdade e outras. Os paizes que durante muitos anos receberam grande influxo imigratorio, como os do continente Americano, podem apresentar dados mostrando a frequencia notavel de lepra mesmo em adultos e velhos, cujas infancia e adolescencia foram vividas em paizes virgens de lepra. E' fato conhecido, por outra parte, que mesmo na tenra infancia a lepra assume frequentemente a forma tuberculoide, conhecida como reflexo de um estado de resistencia.

Grande importancia é conferida ás molestias debilitantes, tuberculose, sífilis, malaria, para a predisposição do hospedeiro á lepra. Não se pode negar que molestias como a gripe, febre tifoide, e mesmo condições tais coma a gravidez e o parto possam causar o aparecimento de lesões leprosas em alguns individuos. E' preciso considerar no entanto o grande numero de casos, talvez a maioria, era que o desenvolvimento da lepra foi observado durante boa saude aparente e sem o menor sinal de debilitação. Os leproarios modernos consideram o doente medio como um individuo forte e permitem ou obrigam-no a praticar os mais diversos exercicios fisicos e mesmo trabalhos pesados. A existencia de debilitações bruscas no seu passado é geralmente negada e não ha provas epidemiologicas de que elas sejam mais frequentes entre os doentes de lepra que entre a população indene.

Não é possivel negar que as condições de receptividade acima referidas tenham sua parte no problema epidemiologico da lepra; pensamos, entretanto, que nenhuma delas fornece base segura para sua solução.

E' preciso procurar outras condições de predisposição que nos permitam explicar porque são affectados pela lepra, ás vezes em seus peores aspectos, adultos fortes com contacto desconhecido com casos de lepra, enquanto que crianças debeis vivendo na vizinhança immediata de doentes bacilíferos resistem frequentemente á infecção ou a manifestam por suas formas mais benignas.

Uma das condições que nos capacitam para esclarecer algumas dessas contradições apparentes é a imunidade especifica ao bacilo de Hansen. O estudo patogenetico geral de Jadassohn já faz referencia a essa possibilidade. As cuti-reações praticadas desde 1909 tinham por mira a demonstração objetiva do estado alergico especifico presumido. Finalmente, após os trabalhos de Mitsuda, Bargehr, Hayashi, Muir e outros, chegou-se á conclusão que ha na verdade uma resistencia organica biologica produzida especificamente contra o bacilo de Hansen, como reação defensiva ao mesmo. Varios trabalhos recentes focalizaram a questão estudando o valor prognostico da prova e sua correlação com as formas da molestia.

Nossos primeiros trabalhos, sobre as cuti-reações na lepra foram publicados em 1934. Depois, sob o patrocínio do Centro Internacional de Leprologia do Rio de Janeiro, reiniciamos os estudos, sempre no Departamento de Profilaxia da Lepra de S. Paulo, Brasil, e fizemos a lepromino-reação (LR) em 1529 individuos, sãos e doentes de lepra; os resultados foram correlacionados não somente com as diversas formas clinicas da lepra, para deduções patogenéticas, mas também com a idade, sexo, nacionalidade, côr, vigor corporal, indice de sedimentação e gráu de descarga bacilar, com o fim de obter dados epidemiologicos relacionados com a imunidade especifica. Esse trabalho foi apresentado á Conf. Intern. de Lepra do Cairo, Março 1938.

Não reproduziremos por extenso as estatisticas e graficos obtidos e já publicados, nem as conclusões alcançadas; apresentaremos apenas a sequencia geral do trabalho, com enfase em poucos pontos. Também serão incluídas algumas publicações posteriores.

Em primeiro lugar tentamos estabelecer um criterio de maior confiança para a leitura, de modo que a reação se pudesse tornar um sinal mais fiel das condições biologicas. Esse ponto foi mais tarde ampliado e aguarda publicação á parte (*). Consideramos positivas as reações de tipo nodular, de evolução lenta, com mais de 5mm de diametro no 30.º dia da injeção intradermica de suspensão de lepromas triturados.

Tentamos em seguida confirmar sua natureza imunologica, provando com quadros e gráficos que as reações positivas "verdadei-

(*) Já publicado no Intern. Jour. of Leprosy. 7:161-166, 1939.

ras", de acordo com a leitura proposta, só ocorriam nos doentes de lepra com sintomas definidos de resistencia, provada pela observação clinica, anatomo-patologica e bacteriologica (negatividade bacilar, estruturas tuberculoides, etc.).

Alguns autores, admitindo embora esse valor imunologico, geralmente aceito, hesitam em aceitar a LR como "reação alergica" igualmente. Tentamos confirmar a natureza alergica com o auxilio de varias considerações, agora em maior numero:

- a) As reações positivas ocorrem praticamente em 100% dos casos tuberculoides de lepra, e a estrutura tuberculoides é considerada como a representação histologica da alergica, de acordo com os estudos de Jadassohn e Lewandowsky.
- b) Não dispomos de animal receptível á lepra humana, em que se possam fazer estudos experimentais; somos pois compelidos a deduzir das observações humanas. Verificamos na literatura que as LR maiores, duradouras e inflamatórias foram observadas mais frequentemente nos individuos sãos em contacto com doentes de lepra, como medicos, enfermeiros, parentes, que nas pessoas com contacto menos directo.
- c) Mesmo os habitantes de paizes em que a lepra é endemica e onde são grandes as probabilidades de contacto, têm geralmente LR positivas. De nossos 89 adultos não leproso e sem contacto conhecido, 77 eram fortemente lepromino-positivos (86,5%, contra 90,1% de 55 adultos sãos comunicantes de doentes de lepra). A melhor prova da natureza alergica da reação seria, portanto, o seu estudo em paizes não endemicos, onde deveríamos achar urna negatividade frequente ou total á lepromina. Não tivemos oportunidade para tal trabalho. Muir tentou fazê-lo enviando seu antigeno a Cummins e Williams (1934) que praticaram a prova em psicopatas hospitalizados em Londres e que nunca tinham deixado a Inglaterra. Esses autores deram seus resultados como positivos, o que seria um golpe forte contra a hipótese da natureza alergica da LR; porém se estudarmos cuidadosamente a descrição que Cummins e Williams fazem de suas reações positivas, concluiremos que em caso algum obtiveram eles reação comparável ás que se observam nos casos tuberculoides ou nos individuos sãos de zonas endemicas; a diferença era completa no que respeita á morfologia, tamanho e evolução. O tamanho era ainda menor que o das reações de controle com suspensão de bacilos de Koch.

Critica identica foi feita aos resultados de Dubois (1936) na Belgica, e de Boncinelli (1937) na Italia Da descrição de suas reações A lepromina concluimos que só em 12,3% de 73 casos foram das semelhantes ás verdadeiras reações positivas.

Em todos os exemplos acima, os autores que fizeram as reações eram prejudicados por trabalhar só em zonas não endemicas, sem possibilidade de comparação com as reações padrões dos paizes endemicos. Interessamos pois por conhecer os achados de Fernandez, que, após larga experiencia com a LR nas zonas endemicas da Argentina, levou seu antigeno a Paris, onde ele mesmo fez as reações. Ens comunicação pessoal esse autor nos disse não ter observado LR positivas caracteristicas, excepto em pequeno grupo de individuos, mais tarde identificados como comunicantes de um caso aberto de lepra do Senegal Frances.

- d) Trabalhos mais recentes completam a analogia com os fenomenos observados em outras molestias infecciosas alergizantes, apoiando a natureza

alérgica da LR. O exame histológico de nodulos produzidos em LR positivas mostra uma estrutura tuberculóide abastada típica, contra os achados bacilíferos não-tuberculóides das reações negativas (Schujman, 1936). Sintomas estruturais de hiperergia podem ser vistos até mesmo 24 h. depois da injeção de lepromina "standard", e só com ela, o que poderia ser utilizado para a leitura precoce (Büngeler, 1939). Lima injeção subcutânea maciça de lepromina produz num caso tuberculóide de lepra uma reação focal caracterizada por tumefacção e congestão das lesões (Fernandez, 1938).

Fomos assim levados a uma primeira conclusão principal: Um individuo são reagindo tipicamente á lepromina está realmente infectado e sensibilizado pelo bacilo de Hansen: essa sensibilização alérgica, específica, é, na lepra, um verdadeiro mecanismo de defesa imunitaria, e tal individuo resistirá a todos os ataques bacilares posteriores, ou, por fatores ainda desconhecidos, sucumbirá a eles, mas a lepra nesse caso assumirá as características da forma de resistencia, isto é, a tuberculóide.

Estudamos então a LR em adultos não-leprosos da população, com ou sem contacto com casos conhecidos de lepra. Esses resultados revelaram que a maioria desses individuos apresentava reações caracteristicamente grandes, nodulares, tardias, como as observadas nos casos tuberculóides de lepra.

De conformidade com considerações já enunciadas, conduimos que *a lepra infecta a maioria da população sã dos países endêmicos, mas determina uma defesa imuno-alérgica efetiva que mantém a molestia dentro de sua incidencia relativamente baixa.*

As observações acima foram completadas com os resultados da LR em filhos são de doentes de lepra, removidos para preventorios em S. Paulo. Dividindo as crianças em grupos de 3 anos, observamos que a frequencia das reações positivas vai de 5,7% no grupo 0-3 a 74,3% acima de 16 anos, segundo curva nitidamente ascendente, como ocorre na tuberculose. Isso nos levou a concluir que a frequente negatividade da LR em crianças é devida, na maior parte dos casos, a falta de contacto com o bacilo ou a um contacto muito recente que não produziu o estado alérgico, ainda em formação. Ipso facto, os resultados positivos provam que a criança é capaz de desenvolver em qualquer tempo a verdadeira imunidade á lepra e que a infecção latente da população sã dos países endêmicos se inicia nas idades mais jovens, pelo menos nas crianças vivendo em contacto intimo com doentes de lepra.

Estudando a seguir, em conjunto, são e doentes de lepra, e tentando fazer uma comparação entre resultados da LR e diferentes condições individuais, não nos pareceu que sexo, raça e nacionalidade influenciassem a imunidade leprosa específica de maneira apreciavel.

Tomemos agora o que imaginamos ser o adulto medio de paizes endemicos, lepromino-positivo e imune á lepra. Pode esse individuo tornar-se em qualquer tempo lepromino-negativo e sujeito á molestia?

Essa questão será mais bem respondida observando durante anos grande numero de individuos lepromino-positivos; por ora valer-nos-emos de fatos atuais, todos eles nos levando a crêr que tal transformação, si possível, é excepcional.

- a) A maioria dos leprologos experimentados nega que um caso tuberculoide de lepra (LR+ em quasi 100%) possa transformar-se em caso bacilífero ou lepromatoso (LR — em quasi 100% deles). Comunicações isoladas admitindo tal transformação referem-se a casos não característicos que não convencem pertencer verdadeira forma tuberculoide de lepra. Vale a pena lembrar que o achado de algumas celulas epitelioides ou mesmo gigantocitos não é suficiente para a caracterização da lepra tuberculoide, já que tais celulas podem ser encontradas em casos lepromatosos e mesmo nos proprios lepromas, ao lado de celulas de Virchow típicas, cheias de bacilos. A LR, que, modernamente, é considerada necessaria para caracterizar a lepra tuberculoide, é recente e não foi utilizada nos poucos casos publicados.
- b) Molestias agudas e crônicas de natureza debilitante são frequentemente consideradas capazes de produzir a predisposição á lepra. Com o aparecimento das ideias sobre a imunidade especifica, dever-se-ia admitir uma redução dessa imunidade por debilitações, e que estas pudessem determinar LR — em individuos anteriormente LR+. Com o proposito de estudar essa questão, incluimos entre os adultos não leprosos do quadro já referido, varios individuos sofrendo de varias molestias tropicais graves (blastomicose, malaria) e tambem casos hospitalizados de tuberculose pulmonar. Na grande maioria desses individuos enfraquecidos observamos reações positivas com os mesmos característicos dos sãos e doentes de lepra tuberculoide. Inversamente, entre os doentes de lepra, obtivemos a maioria de reações negativas em individuos sem o menor sintoma de enfraquecimento organico. Estudando a velocidade de sedimentação das hematias, notamos que dos casos lepromino-negativos 77,3% apresentavam índice inferior a 30 (e 45,7% inferiores a 15), de acordo com a tecnica de Muir — isto é, sangue em equilibrio humoral refletindo bom estado geral. Mesmo os 22,4% de casos com índice de sedimentação superior a 30 não eram individuos debilitados, mas geralmente casos da forma lepromatosa em que o índice relativamente elevado poderia ser mais bem explicado pela ação da propria lepra. Não encontramos portanto evidencia de que as molestias debilitantes sejam capazes de quebrar uma imunidade revelada pela LR+.
- c) A lepra, por si só, poderia anergizar o individuo? Por outras palavras, é possível admitir que a imunidade revelada pela LR+ não seja consistente e possa ser vencida por uma lepra progressiva e finalmente anergizante?

Para estudar essa possibilidade, dividimos todos os nossos 993 casos em grupos de acordo com seu grau de descarga bacilar (1 - sempre bacteriologicamente negativos; 2 - positivos fracos, e 3 - forte e constantemente positivos). Para admitir a ação anergizante da lepra devemos logicamente aceitar que essa ação é progressiva. Si

tivermos, pois, 100% de LR+ no grupo 1 e 0% no grupo 3, deveríamos esperar para o grupo 2 uma percentagem digamos de 30 a 70%, de LR+, ou então, reações cada vez mais fracas, de 1 a 3. Nossos quadros, porém, não concordaram com o que precede. Enquanto que no grupo 1 tínhamos obtido 71,3% de LR+, nos grupos 2 e 3 se observaram os números muito próximos 2,6 e 3,1 respectivamente. Nova divisão da maioria de nossos casos, não mais de acordo com a eliminação bacilar, mas tendo em vista tres tipos particulares de lepra (tuberculoide, maculoso simples e lepromatoso franco) nos levou á mesma conclusão, pois que obtivemos 98,5% de LR+ no 1.º grupo e 2,4 e 2,8% respectivamente nos seguintes, o que não sugere anergia progressiva.

Das considerações expostas, concluímos que ha muito pouca possibilidade, si é que ha alguma, de que um individuo alergizado e imunizado perca em qualquer época da sua vida, sua allergia e resistencia á lepra.

Os casos bacilíferos de lepra são, no entanto, anergicos. Como se teria originado tal anergia?

Em nossa opinião o melhor esclarecimento da questão se obtém admitindo que tais casos nunca foram alergizados, isto é, *apesar do contacto com bacilos de Hansen eles foram incapazes de criar um estado immuno-alergico suficiente para a defeza do organismo contra o germe*. Tais individuos, minoria na população sã, não reagem á lepromina.

A incapacidade de formar o estado allergico não estaria relacionada com fator algum atualmente conhecido, como idade, sexo, origem, raça. Parece-nos mais plausivel adscrevê-la a um *fator constitucional individual, dependente de herança*, a que chamamos Fator N.

A constituição predisposta seria o mais importante campo de pesquisa em epidemiologia e patogenese; pensamos ser este o ponto principal, digamos fundamental, para que os estudos poderiam ser dirigidos: a pesquisa do estado allergico pela LR e sua correlação com qualquer particularidade dos hospedeiros.

Entretanto, o individuo predisposto, contagiado e anergico, não está necessariamente condenado á lepra declarada. A falta de imunidade por si só não seria suficiente para a explosão da infecção latente.

Entre nossos 993 casos de lepra, observamos 600 com o mesmo grau apreciavel de anergia, e dentre estes 188 eram lepromatosos francos, enquanto que os demais, em maioria, pertenciam aos grupos maculosos, bacilíferos ou não. Apesar da mesma negatividade aos nossos antigenos atuais, vemos que alguns casos são maculosos, enquanto que outros são lepromatosos. Não é apenas questão de tempo de evolução, pois que sabemos que em alguns casos a lepromatização é muito rápida com passagem curta ou nula pelo estágio ma-

culoso, enquanto que outros permanecem estacionados por anos e podem até mesmo involuir, com melhora das lesões. Entre nossos casos maculosos "melhorados e involuídos" 36 (isto é, 37,5%) eram anérgicos. Ha aqui, evidentemente, uma outra causa que faz um caso maculoso simples transformar-se mais cedo ou mais tarde em um caso lepromatoso, e que não tem relação com o estado imunoalérgico definido pela LR. Essa mesma causa seria necessaria para transformar um homem infectado e anérgico em um caso de lepra declarada, maculosa ou lepromatosa de inicio.

Alcançamos assim o 2.º alvo dos estudos epidemiológicos na lepra — o estudo dos fatores, a que chamamos "acessorios", que em um determinado individuo anérgico fazem a lepra surgir e evoluir (No caso alérgico esses fatores determinariam os sintomas tuberculoideos da lepra) .

Consideramos questões individuais tais como idade, sexo, raça e molestias debilitantes e concluimos que, pelo menos nos nossos casos, nenhum desses fatores poderia ser claramente relacionado com o grupo imunológico fundamental. O papel que esses fatores certamente desempenham na disseminação da lepra poderia ser explicado por sua função no grupo acessorio.

Tendo opinado, p.ex., que molestias ou estados debilitantes gerais não quebrariam a imunidade do caso LR+, nós os poríamos de preferéncia no grupo acessorio, destruindo a resistencia que ainda existe nos casos anérgicos e explicando o desenvolvimento da lepra após infecções gerais, gravidez, parto, defeitos alimentares, etc.. Os estudos estatísticos referem predominancia de doentes do sexo masculino e de idades mais jovens. Parece-nos que estes são também fatores acessorios, possivelmente explicaveis por vida exterior mais ativa ou maior contacto com o germe.

Outro aspecto do problema concerne a necessidade do contacto íntimo e prolongado com o doente para se adquirir a molestia. De acordo com o estudo presente, tal intimidade não seria rigorosamente necessaria. Entretanto os fatos epidemiológicos provam claramente que a maioria dos casos declarados de lepra se origina de focos familiares, isto é, de comunicantes de doentes de lepra: ainda dentro das hipoteses sugeridas, tal fato se explicaria por herança. Os doentes bacilíferos, consequentemente anérgicos, teriam parentes consanguíneos com a mesma incapacidade de desenvolver o estado imunoalérgico, isto é, sem o fator N. As cargas bacilares diariamente repetidas forçariam esses consanguíneos anérgicos e a lepra se declararia mais cedo ou mais tarde. As superinfecções seriam pois consideradas como fatores do grupo acessorio; outros fatores desse grupo acessorio estariam presentes, como habitas alimentares e ambiente social idénticos ao do doente contagiante.

CONCLUSÕES

A lepra é uma molestia muito contagiosa, disseminada pelos doentes bacilíferos. A maioria da população são das zonas endêmicas, após contacto mais ou menos íntimo com a lepra, se infecta mais cedo ou mais tarde, mas é fácil e efetivamente defendida pela formação de um estado imuno-alérgico, indicado pela leprominoreação positiva, e que não é reduzido por quaisquer outras molestias ou condições debilitantes do organismo.

Uma pequena minoria não desenvolve essa condição defensiva, por razões independentes de idade, sexo, origem, mas provavelmente constitucionais e herdadas. A infecção permanece em estado latente, possivelmente no sistema ganglionar, e, com auxílio de fatores acessórios, pode-se declarar a molestia. A frequência da lepra declarada nos focos familiares seria explicada por herança de predisposição (representada pela incapacidade de imuno-alergização à infecção) transmitida por doentes consanguíneos e pela existência de fatores do grupo acessório (superinfecções, ambiente e hábitos alimentares idênticos, etc.).

Caso estas estatísticas e hipóteses sejam consideradas merecedoras de atenção, o autor sugeriria dois tipos de pesquisa na lepra, com consequências epidemiológicas, patogênicas e possivelmente terapêuticas:

- 1 — O estudo dos fatores constitucionais diretamente ligados à incapacidade de imuno-alergização ao bacilo de Hansen (grupo fundamental de fatores predispondo à lepra);
 - 2 — O estudo dos fatores que, em um determinado caso anérgico, transformam a infecção latente em molestia declarada (grupo acessório de fatores predispondo à lepra).
-

NAS CONVALESCENÇAS:

SERUM NEURO-TRÓFICO



TÔNICO GERAL — REMINERALI-
ZADOR — RECONSTITUINTE — ESTIMULANTE —

Medicação seriada

INSTITUTO TERAPÊUTICO ORLANDO RANGEL
Rua Ferreira Pontes, 148 — Rio de Janeiro.

E U C L O R I N A

(Toluenparasulfonchloramido de sodio)

Antiséptico - Desodorante - Detersivo - Cicatrizante

Substitue perfeitamente o comum Líquido de Dakin, com a vantagem de uma eficácia antiséptica maior, melhor tolerabilidade local, mais longa conservação.

Para aplicações Cirúrgicas e Ginecológicas

Em caixas com 1 tubo de 5 grs. de pó

Em caixas com 8 tubos de 2,50 grs. de pó

Extremamente práticos para a preparação extemporanea da solução, na titulação desejada.

Em frascos de 100 e de 500 grs., para Ambulatórios e Hospitais.

LAB.º ZAMBELETTI LTDA.
Caixa Postal, 2069 — SÃO PAULO