

REAÇÃO GUSTATIVA À FENIL-TIO-CARBAMIDA (PTC) E LEPRA

BERNARDO BEIGUELMAN*

INTRODUÇÃO

Depois de descoberta a existência de um dimorfismo da reação gustativa à fenil-tio-uréia ou fenil-tio-carbamida (PTC), por Fox (1932), essa substância passou a ser largamente empregada em pesquisas de Genética Humana. A existência de duas classes de indivíduos: a dos que sentem sabor amargo quando experimentam PTC em pequenas concentrações (sensíveis) e a dos que somente percebem tal gosto em altas concentrações, ou nem assim o percebem (insensíveis), permitiu a averiguação, relativamente fácil, da distribuição da frequência de insensíveis em numerosas populações (tabela 5). Como se pode depreender dessa tabela, deixando-se de lado as variações populacionais, três grandes grupos raciais humanos podem facilmente ser identificados, no concernente a frequência de insensíveis à PTC, a saber: brancos, com frequência de insensíveis ao redor de 30%; mongolóides, ao redor de 8%, e negros, ao redor de 3%. (Aqui é conveniente deixar claro que, ao nos referirmos a negros, estaremos considerando os negros sem mistura, conhecida e recente, de outros troncos (stocks) raciais; caso contrário, falaremos em negróides).

Numerosas análises familiares demonstraram que o caráter "reação gustativa a PTC" é condicionado por um par de genes alelos, autossômicos, sujeitos à ação de modificadores. Dessa maneira, chamando-se o gene para a sensibilidade a PTC de T, dominante em relação ao seu alelo t para a insensibilidade, ter-se-á, nas populações, indivíduos homocigotos recessivos tt (insensíveis), e indivíduos sensíveis que incluirão os heterocigotos (Tt) e os homocigotos dominantes (TT). É claro que as frequências dos três genótipos dependerão das frequências : q do gene t

$$\left(q = \sqrt{\frac{\text{N.º de insensíveis}}{\text{tamanho da amostra}}} \right)$$

e, p do gene T ($p = 1 - q$). Assim, em qualquer população em equilíbrio, as frequências de TT, Tt e tt, serão respectivamente iguais a p^2 , $2pq$, q^2 . (Para uma revisão didática, veja Beiguelman, 1962b).

Atualmente, um grande número de observações permite-nos concluir com toda a segurança, ainda que indiretamente, que, vários caracteres condicionados por genes comuns e sem significação clínica aparente, para os quais as populações humanas são polimorfas, estão sob a ação de forças seletivas. Hoje em dia, conhecem-se associações entre os grupos sanguíneos e várias doenças, tais como, úlcera péptica, carcinoma gástrico, anemia per-

* Da Divisão Técnica Auxiliar do D.P.L. e Dent. Biologia Geral da U.S.P.

niciosa e diabetes mellitus (veja-se, por exemplo, Fraser-Roberts, 1957, 1959; Buckwalter, 1957, 1961; Glass et al., 1962). No que se refere à reação gustativa à PTC, iniciou-se, já há alguns anos, a verificação de eventuais relações entre esse caráter e doenças comuns, tais como diabetes mellitus (Terry & Segall, 1947; Harris et al., 1949; Terry, 1950; Akesson, 1959), diferentes afecções da tireóide (Harris et al., 1949; Memória, 1959; Kitchin et al., 1959; Shepard II & Gatler, 1960; Fraser, 1961), tuberculose (Saldanha, 1956, Akesson, 1959), e, microcitemia (Silvestroni & Bianco, 1950).

Foram obtidos dados conclusivos para as relações entre bócio adenomatoso e cretinismo atireóideo, e, incapacidade de sentir gosto à PTC (Harris et al., 1949; Kitchin et al., 1959; Shepard II & Gatler, 1960; Fraser, 1961), encontrando-se uma altíssima incidência de insensíveis em pacientes com essas anomalias tireoideanas. Quanto a pacientes com tireotoxicose, encontrou-se um excesso significativo de sensíveis à PTC (Kitchin et al., 1959).

Mostrava-se interessante, portanto, a averiguação de uma eventual associação entre o caráter reação gustativa à PTC e lepra. O passo preliminar necessário seria, evidentemente, a análise do caráter nas duas formas polares de lepra, antes de qualquer confronto. Foi o que fizemos no presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODO

Os testes de reação gustativa A PTC foram efetuados numa amostra casual de 1699 doentes das duas formas polares de lepra. A fim de evitar eventuais problemas de heterogeneidade, a amostra foi subdividida, para posterior análise, segundo os diversos troncos raciais, sexo e grupos de idade, tanto entre os doentes lepromatosos como entre os tuberculóides (tabelas 1 e 2).

Para possibilitar a subdivisão em troncos raciais, perguntou-se aos doentes a nacionalidade dos seus pais e avós. Assim, visto que apenas a partir da segunda metade do século XIX foi iniciada uma corrente migratória intensa para o Brasil (Carneiro, 1950), e desde que a idade média dos doentes examinados gira em torno de 40 anos, pôde-se considerar os descendentes brancos não miscigenados de duas gerações de brasileiros, como pertencentes ao tronco racial brasileiro. Os troncos raciais italiano, espanhol e português incluíram não só os elementos dessas nacionalidades, mas também os seus descendentes brasileiros não miscigenados. O grupo, aqui denominado de caucasóide I, incluiu os doentes brasileiros de cor branca, descendentes da miscigenação entre dois até todos os quatro troncos: brasileiro, italiano, espanhol e português. O grupo caucasóide II incluiu os doentes estrangeiros de cor branca, pertencentes a minorias não incluídas anteriormente, tais como iugoslavos, búlgaros, russos, poloneses, etc., ou os seus descendentes brasileiros. Finalmente, o grupo negróide incluiu os mulatos claros e es-curos e os pretos.

A distinção entre os sensíveis e os insensíveis à PTC foi feita com a solução n.º 5 da série de Harris & Kalmus (1949). A fim de evitar erros de resposta ao teste, motivados por influências mútuas das respostas entre os indivíduos examinados, cada doente foi solicitado a fazer um teste de escolha entre água e PTC, fornecidas em copinhos com o mesmo aspecto e com a mesma quantidade (cerca de 2 ml), a fim de que fossem separados corretamente quais os copinhos com água e quais os com PTC.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra a distribuição dos insensíveis à PTC segundo os troncos raciais, sexo e formas de lepra, e a tabela 2 mostra a distribuição do mesmo caráter em doentes de cor branca, segundo os grupos de idade

Tabela 1 — DISTRIBUIÇÃO DOS INSENSÍVEIS A PTC NUMA AMOSTRA DE 1.699 HANSENIANOS CLASSIFICADOS SEGUNDO O TRONCO RACIAL, SEXO E FORMA DE LEFRA

Tronco racial	Sexo	Lepromatosos		Tubercúlides		Ambos	
		N.º	Insensíveis	N.º	Insensíveis	N.º	Insensíveis
Brasileiro	M	203	40	63	13	266	53
	F	93	16	62	12	155	28
	M+F	296	56	125	25	421	81
Italiano	M	238	42	71	14	309	56
	F	219	42	60	7	279	49
	M+F	457	84	131	21	588	105
Espanhol	M	52	14	17	1	69	15
	F	29	9	14	3	43	12
	M+F	81	23	31	4	112	27
Português	M	48	15	15	2	63	17
	F	26	7	12	4	78	11
	M+F	74	22	27	6	101	28
Caucasóide I	M	98	17	26	3	124	20
	F	80	17	27	7	107	24
	M+F	178	34	53	10	231	44
Caucasóide II	M	46	10	14	3	60	13
	F	34	3	12	3	46	6
	M+F	80	13	26	6	106	19
Branços (total)	M	685	138 (20,15%)	206	36 (17,48%)	891	174 (19,53%)
	F	481	94 (19,54%)	187	36 (19,25%)	668	130 (19,46%)
	M+F	1166	232 (19,90%)	393	72 (18,32%)	1559	304 (19,50%)
Negróides	M	60	10 (16,67%)	32	6 (18,75%)	92	16 (17,39%)
	F	20	3 (15,00%)	28	4 (14,28%)	48	7 (14,58%)
	M+F	80	13 (16,25%)	60	10 (16,67%)	140	23 (16,43%)
Total geral						1699	327 (19,30%)

e formas de lepra. Visto ser o tamanho da amostra de negróides não muito grande, não se utilizou a sua subdivisão em grupos de idade para posterior análise estatística.

As tabelas 3 e 4 reúnem os resultados das análises efetuadas com os dados das tabelas 1 e 2.

Tabela 2 — DISTRIBUIÇÃO DOS INSENSÍVEIS À PTC EM 1.599 HANSENIANOS DE CÔR BRANCA, CLASSIFICADOS SEGUNDO O GRUPO DE IDADE E FORMA DE LEpra

Grupo de idade	Sexo	Lepromatosos		Tuberculóides		Ambos	
		N.º	Ins.	N.º	Ins.	N.º	Ins.
Até 29	M	85	13	41	7	126	20
	F	78	15	37	6	115	21
	M+F	163	28	78	13	241	41
30-39	M	187	42	48	8	235	50
	F	155	30	35	8	190	38
	M+F	342	72	83	16	425	88
40-49	M	191	33	47	7	238	40
	F	120	20	45	11	165	31
	M+F	311	53	92	18	403	71
50-59	M	124	31	33	6	157	37
	F	61	12	35	5	96	17
	M+F	185	43	68	11	253	54
60-69	M	75	15	28	7	103	22
	F	48	13	21	3	69	16
	M+F	123	28	49	10	172	38
70 e mais	M	23	4	9	1	32	5
	F	19	4	14	3	33	7
	M+F	42	8	23	4	65	12
Total	M	685	138	206	36	891	174
	F	481	94	187	36	668	130
	M+F	1166	232	393	72	1559	304

Tabela 3 --- RESULTADOS DOS TESTES DE INDEPENDÊNCIA ENTRE REAÇÃO GUSTATIVA A PTC E OUTROS CARACTERES NA AMOSTRA DE HANSENIANOS ESTUDADA

Testes de independência em brancos		Lepromatosos			Tuberculoídes		
		χ^2	G.L.	P	χ^2	G.L.	P
<i>Tronco racial</i>							
	Brasileiro	0,260	1	0,50 < P < 0,70	0,032	1	0,80 < P < 0,90
	Italiano	0,180	1	0,50 < P < 0,70	1,566	1	0,20 < P < 0,30
	Espanhol	0,155	1	0,50 < P < 0,70	1,651	1	0,10 < P < 0,20
	Português	0,151	1	0,50 < P < 0,70	1,543	1	0,20 < P < 0,30
	Caucasóide I	0,434	1	0,50 < P < 0,70	1,791	1	0,10 < P < 0,20
	Caucasóide II	2,396	1	0,10 < P < 0,20	0,046	1	0,80 < P < 0,90
	Todos	0,065	1	0,70 < P < 0,80	0,206	1	0,50 < P < 0,70
	Heterogeneidade.	3,511	5	0,50 < P < 0,70	6,430	5	0,30 < P < 0,50
<i>Sexo</i>							
	M	6,662	5	0,20 < P < 0,30	3,362	5	0,50 < P < 0,70
	F	6,201	5	0,20 < P < 0,30	4,895	5	0,30 < P < 0,50
	M+F	9,653	5	0,05 < P < 0,10	2,067	5	0,80 < P < 0,90
<i>Grupo de idade</i>							
	Até 29	0,443	1	0,50 < P < 0,70	0,010	1	0,90 < P < 0,95
	30-39	0,492	1	0,30 < P < 0,50	0,498	1	0,80 < P < 0,90
	40-49	0,019	1	0,90 < P < 0,95	1,332	1	0,20 < P < 0,30
	50-59	0,650	1	0,30 < P < 0,50	0,190	1	0,50 < P < 0,70
	60-69	0,835	1	0,30 < P < 0,50	} 0,230	1	0,50 < P < 0,70
	70 e mais	0,090	1	0,70 < P < 0,80			
	Todos	0,065	1	0,70 < P < 0,80	0,206	1	0,50 < P < 0,70
	Heterogeneidade.	2,464	5	0,70 < P < 0,80	2,054	4	0,70 < P < 0,80
<i>Sexo</i>							
	M	4,732	5	0,30 < P < 0,50	0,717	4	0,90 < P < 0,95
	F	2,402	5	0,70 < P < 0,80	1,926	4	0,70 < P < 0,80
	M+F	4,564	5	0,30 < P < 0,50	0,579	4	0,95 < P < 0,98
Testes de independência entre "reação gustativa" e "sexo" em negróides		0,031	1	0,80 < P < 0,90	0,214	1	0,50 < P < 0,70

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados dos testes de independência apresentados na tabela 3 mostram que, nem nos doentes lepromatosos, nem nos tuberculóides foram encontradas diferenças sexuais, raciais ou de grupos de idade, no que diz respeito à proporção de insensíveis. Além disso, as análises de χ^2 apresentadas na tabela 4 demonstram a inexistência de diferença significativa entre as formas lepromatosa e tuberculóide, no que se refere à proporção de insensíveis, justificando assim uma junção dos resultados.

Tabela 4 — RESULTADOS DOS TESTES DE INDEPENDÊNCIA ENTRE "REAÇÃO GUSTATIVA A PTC" E "FORMAS DE LEpra"

Tronco racial	χ^2	G.L.	P
Brasileiro	0,066	1	0,70 < P < 0,80
Italiano	0,383	1	0,50 < P < 0,70
Espanhol	2,941	1	0,05 < P < 0,10
Português	0,556	1	0,30 < P < 0,50
Caucasóide I	0,001	1	0,95 < P < 0,98
Caucasóide II	0,662	1	0,30 < P < 0,50
Todos	0,465	1	0,30 < P < 0,50
Heterogeneidade	4,144	5	0,30 < P < 0,50
Negróide	0,004	1	0,90 < P < 0,95

Apesar de, percentualmente, os negróides se apresentarem menos insensíveis à PTC do que os brancos em geral (tabela 1), essa diferença não é significativa ($\chi^2 = 0,780$; G.L. = 1; $0,30 < P < 0,50$). Essa proporção de insensíveis entre os negróides, relativamente alta quando comparada com a dos negros (tabela 5), é devida, evidentemente, ao fluxo gênico recebido dos brancos.

Embora o escopo do presente trabalho fôsse, principalmente, a investigação de uma eventual diferença entre as duas formas polares de lepra, no referente a proporção de insensíveis, os resultados obtidos permitem-nos uma série de considerações.

Pelos dados da tabela 1, pode-se notar que, na amostra de brancos, a proporção de insensíveis à PTC (19,5%) permite estimar a freqüência do gene t em 0,442, a qual é menor do que a obtida para qualquer amostra de brancos sadios (tabela 5). Mesmo quando comparamos os resultados da nossa amostra com os obtidos para brancos mediterrâneos ou de origem mediterrânea, sadios (com a menor freqüência de insensíveis entre os bran-

Tabela 5 — DISTRIBUIÇÃO DA PROPORÇÃO DE INSENSÍVEIS A PTC EM AMOSTRA DE ALGUMAS POPULAÇÕES DOS "GRANDES" GRUPOS RACIAIS E ESTIMATIVAS DA FREQUÊNCIA DO GENE PARA A INSENSIBILIDADE PARA ESSAS POPULAÇÕES

População	N.º	Insensíveis % ± d.p.	Frequência gênica	Autor
<i>Brasileira branca</i>				
De origem italiana	74	24,32 ± 4,99	0,493	Kalmus, 1957
Do Rio de Janeiro	164	30,49 ± 3,59	0,552	Saldanha & Guinsburg, 1954
De Curitiba	92	26,09 ± 4,55	0,511	F. Maia & Saigado, 1960
<i>Dinamarquesa</i>	314	34,08 ± 2,67	0,584	Mohr, 1951
<i>Espanhola</i>	306	24,84 ± 2,47	0,498	Pons, 1955
<i>Finlandesa</i>	202	29,20 ± 3,19	0,540	Allison & Nevalinna, 1952
<i>Holandesa</i>	190	27,89 ± 3,26	0,528	Saldanha et al., 1960
<i>Inglêsa</i>				
De Londres	541	32,90 ± 2,02	0,574	Harris & Kalmus, 1949
De Liverpool	265	29,43 ± 2,80	0,542	Kitchin et al., 1959
<i>Italiana</i>	2805	23,56 ± 0,81	0,485	Silvestroni & Bianco, 1950
<i>Judia Asquenazi</i>	244	27,86 ± 2,87	0,528	Saldanha & Beçak, 1959
<i>Norueguesa</i>	266	30,45 ± 2,82	0,552	Merton, 1958
<i>Portuguesa</i>	454	24,00 ± 2,00	0,490	Cunha & Abreu, 1956
<i>Russa</i>	60	43,33 ± 6,40	0,658	F. Maia et al., 1960
<i>Sueca</i>	200	32,00 ± 3,30	0,566	Akesson, 1959
<i>Chinesa</i>				
<i>Japonesa</i>	66	10,61 ± 3,79	0,326	Barnicot, 1950
Do Japão	1625	11,81 ± 0,80	0,344	Matsunaga et al., 1954
Do Japão	656	8,23 ± 1,07	0,287	Tsuji, 1957
Do Brasil	89	8,99 ± 3,03	0,300	Kalmus, 1957
Do Brasil	295	7,12 ± 1,50	0,267	Saldanha, 1958
Do Brasil	300	12,67 ± 1,92	0,356	Beiguelman, 1962a
<i>Okinawa</i>	57	8,77 ± 3,74	0,296	Beiguelman, 1962a
<i>Negra</i>				
<i>África Ocidental</i>	74	2,70 ± 1,88	0,164	Barnicot, 1950
<i>Bantu, Kenia</i>	208	3,85 ± 1,33	0,196	Allison, 1951, apud Allison & Blumberg, 1959

cos), a diferença é bastante significativa. Reunindo os dados de Silvestroni & Bianco (1950), Saldanha & Guinsburg (1954); Pons (1955); Cunha & Abreu (1956); Kalmus (1957), e Freire-Maia & Quelce-Salgado (1960), obtidos respectivamente entre italianos, brasileiros brancos do Rio de Janeiro, espanhóis, portugueses, brasileiros de origem italiana e brasileiros de Curitiba (tabela 5) ($\chi^2 = 4,419$; G.L. = 5; $0,30 < P < 0,50$) e comparando com os nossos resultados em hansenianos brancos, a diferença é bastante significativa ($\chi^2 = 13,294$; G.L. = 1; $P < 0,001$).

Antes de discutir o excesso de sensíveis à PTC encontrado em doentes de lepra, deve-se recordar alguns fatos de fundamental importância:

1. Em pacientes com bócio adenomatoso ou com cretinismo atireóideo, a freqüência de insensíveis à PTC é extremamente alta (Harris et al., 1949; Kitchin et al., 1959; Shepard II & Gatler. 1960; Fraser, 1961).
2. Em pacientes com tireotoxicose a freqüência de sensíveis é significativamente maior do que em sadios (Kitchin et al., 1959).
3. Há várias indicações sugerindo que a gravidade da lepra está associada com o aumento da atividade tireoideana. Assim:
 - a) a exacerbação leprótica espontânea ocorre mais freqüentemente na puberdade, período menstrual, durante e após a gravidez, em períodos de emoção, e, particularmente, em estados tóxicos e de infecções intercorrentes (Schujman, 1953);
 - b) a administração de iodo agrava os efeitos deletérios da manifestação leprótica (limes, 1957);
 - c) O'Byrne (1960) conseguiu bons resultados no tratamento de numerosos casos de lepra, sem sinais evidentes de tireotoxicose, por meio de drogas de efeito anti-tireoideano (propil-tiouracila e tapazol. (Veja, porém, Latapi & Beirana, 1962);
 - d) tôdas as drogas de efeito anti-leprótico usadas com bons resultados, tais como as sulfonas, têm efeito anti-tireoideano. Só não são usadas terapêuticamente nos distúrbios da tireóide porque podem causar hipotireoidismo (William & Bakk, 1962).
4. Saldanha (1956) encontrou um excesso significativo de sensíveis PTC em tuberculosos. Esse resultado assume grande importância, quando se sabe que a tuberculose e lepra apresentam uma série de analogias dos pontos de vista sorológico, imuno-alérgico, clínico e epidemiológico. (Veja, por exemplo, Simpósio sobre "Fundamentos para a utilização do BCG na profilaxia da lepra, 1957"). Os resultados discordantes obtidos por Akesson (1959) serão discutidos mais adiante.

Os fatos acima apontados permitem concluir que os sensíveis à PTC devem ser mais freqüentes não só em pacientes com tireotoxicose, mas também em indivíduos que possuem grande atividade tireoideana, embora dentro dos limites da normalidade, isto é, naqueles que biotipologicamente são classificados como ectomorfos mesomórficos, e que os insensíveis à PTC devem ser mais freqüentes não só em pacientes com bócio e cretinismo atireóideo, mas também nos tipos endomorfos mesomórficos, isto é, com atividade tireoideana menor. Pode-se concluir ainda, que, além de mais grave, a incidência de lepra e de tuberculose deve ser maior em indivíduos com atividade tireoideana maior, o que explicaria a alta freqüência de sensíveis à PTC em doentes de lepra e de tuberculose.

Estas indicações permitem explicar os resultados discordantes que La-tapi & Beirana (1962) obtiveram em relação aos de O'Byrne (1960), tra-tando 10 doentes de lepra, com tapazol, visto que a atividade tireoideana maior não deve implicar em tireotoxicose.

Por outro lado, pode-se também explicar porque Saldanha (1956) encontrou alta freqüência de sensíveis nos tuberculosos de Campos do Jordão (SP), enquanto que Akesson (1959) não encontrou tal excesso na Suécia. Ninguém põe em dúvida que o controle da tuberculose é muito mais eficiente na Suécia do que no Brasil, mesmo porque ali ela não constitui uma endemia, e, assim, a pequena amostra colhida por Akesson deveria ser com-pasta por doentes nos mais variados estados de gravidade, enquanto que a amostra de Saldanha compreendeu, na sua quase totalidade, doentes das formas graves. Desde que as formas mais graves de lepra e tuberculose devem ocorrer nos indivíduos com atividade tireoideana maior, que são mais freqüentemente sensíveis à PTC, a pequena amostra de Akesson foi incapaz de evidenciar um excesso na freqüência de sensíveis, o que foi possível para Saldanha, não só pelo grande tamanho da amostra como pelo tipo de doentes que a constituía.

Todos os fatos relacionados até agora permitem também a formulação de uma hipótese para explicar a manutenção das diferentes freqüências de insensíveis nos, assim chamados, "grandes" grupos raciais humanos.

Visto que a freqüência de insensíveis a PTC é extremamente alta em cretinos atireoídeos e em pacientes com bócio nodular, é permissível aceitar-se a hipótese de que os homozigotos recessivos (tt), insensíveis à PTC, seriam mais suscetíveis aos efeitos das drogas anti-tireoideanas (Kitchin et al., 1959; Shepard II & Gartler, 1960; Fraser, 1961). Assim, numerosas drogas bocígenas, tais como as tiocarbamidas (Richter & Clisby, 1942), que ocorrem abundantemente em a natureza em muitos vegetais comestíveis (Greer & Deeny, 1959), agiriam contra o genótipo tt, operando uma seleção negativa, desde o estado embrionário até o pós-embrionário, tornando pos-sível desde uma drástica tireoidectomia embrionária até o bócio eutireoídeo. Ao mesmo tempo, lepra, tuberculose e tireotoxicose seriam menos prevalen-tes nos indivíduos de genótipo tt.

Pelo contrário, o genótipo homozigoto dominante (TT) seria o menos suscetível as drogas de efeito anti-tireoideano. Isso o levaria a maior sus-cetibilidade não só à tireotoxicose, mas também a lepra e tuberculose. O genótipo heterozigoto (Tt) teria maior valor adaptativo que ambos os ho-mozigotos (TT e tt) desde que teria uma suscetibilidade menor que os in-sensíveis (tt) as drogas anti-tireoideanas, bem como daria respostas menos intensas aos estímulos hipofisários e hipotalâmicos que os homozigotos do-minantes (TT). Em conseqüência, esta situação daria aos heterozigotos, ao mesmo tempo, menor suscetibilidade a hipotireoidismo, hipertireoidismo, lepra e tuberculose. Em suma, o caráter reação gustativa a PTC apresen-taria polimorfismo balanceado, uma vez que os heterozigotos teriam maior valor adaptativo em relação aos respectivos homozigotos (TT e tt).

Quando um caráter apresenta polimorfismo balanceado, as suas fre-qüências gênicas atingem, depois de um certo número de gerações, o nível de equilíbrio em que a eliminação de cada gene alelo se compensa. Nessa situação, os genótipos homozigotos, menos viáveis (no caso TT e tt) não são totalmente eliminados porque são produzidos principalmente pelo acasa-lamento dos heterozigotos mais viáveis (no caso Tt). As freqüências de-penderão tão sômente, das fôrças seletivas atuando sôbre cada genótipo ho-mozigoto em cada geração. (Para detalhes, veja Li, 1962).

Existem provas indiretas de que o dimorfismo da reação gustativa PTC nas populações humanas data de milênios, conforme analisou Saldanha (no prelo). Os documentos históricos indicam também que os fatores sele-tivos: lepra, tuberculose e tireotoxicose, são igualmente problemas milenares.

Por outro lado, a distribuição geográfica da alta incidência de lepra (Dharmendra, 1960) está correlacionada com a baixa frequência de insensíveis PTC (tabela 5). Existe um gradiente de incidência de lepra que aumenta no sentido de brancos < mongolóides < negros, isto é, no sentido oposto ao do gene para a insensibilidade gustativa à PTC. Mesmo dentro de um mesmo país, com populações racialmente diferentes, como é o caso do Brasil, a distribuição da incidência de lepra está de acordo com a baixa frequência de insensíveis. Assim, na Amazônia, onde a miscigenação com o índio é maior, encontram-se os valores mais altos para a incidência de lepra no Brasil (Bechelli & Rotberg, 1956), e é sabido que o índio brasileiro apresenta a menor frequência de insensíveis encontrada para as populações humanas (1,23% 0,86) (Kalmus, 1957). A mesma relação pode ser feita para o caso do Paraguai e Guianas.

Entretanto, se os fatores seletivos que apontamos acima são milenares, e se a nossa hipótese é verdadeira, devemos esperar que, com o afastamento da lepra e tuberculose endêmicas, ocorrido em países como os da Europa, deveria suceder um deslocamento do equilíbrio a favor de um aumento gradativo da frequência de sensíveis à PTC nessas populações, visto que o bócio continua sendo nessas regiões um fator seletivo contra o genótipo tt. Entretanto, é ainda muito cedo para se observar tal modificação do equilíbrio, visto que nem dois séculos decorreram da extinção da lepra como problema grave nos países europeus, e isto ocorreu justamente quando a tuberculose constituiu grande preocupação.

Por outro lado, se a nossa hipótese é verdadeira, em populações onde a lepra é endêmica, dever-se-ia esperar, já que é um problema antiquíssimo, havendo perfeitas descrições clínicas da doença no século VII na China (Chronique OMS, 1960a), que o equilíbrio se deslocasse para uma diminuição dos sensíveis à PTC e não o que acontece, isto é, um gradiente de incidência de lepra que aumenta no sentido oposto ao do gene para a insensibilidade à PTC. Esse paradoxo, entretanto, é aparente, pois o bócio endêmico atua como fator seletivo muito importante contra os homozigotos recessivos (tt) nessas regiões. Não só isso, mas o bócio deve ser um agente seletivo muito mais poderoso, e constituir um problema muito mais grave do que a lepra, tuberculose e tireotoxicose com seus efeitos somados. Realmente, basta ver o caso do Brasil: nas regiões onde a lepra constitui problema gravíssimo, ela não atinge 0,4% da população (Bechelli & Rotberg, 1956) enquanto que a estimação da frequência média de indivíduos com bócio no Brasil, atinge 18% da população (Chronique OMS, 1960b). Mesmo no Japão, onde o uso de algas que fornecem alto teor de iodo na alimentação é bastante generalizado, em certas regiões 61% das crianças têm bócio (Chronique OMS, 1960b). Como se pode notar, a nossa hipótese não tem as contradições das de O'Byrne (1960), pois não só nos permite explicar a incidência, ao mesmo tempo, de bócio e lepra endêmicas, mas julga essencial, para explicar a manutenção da alta frequência do gene para a sensibilidade 5. PTC (T) em populações como a dos negros africanos e mongolóides, há muito tempo sujeitas à ação seletiva da lepra, a existência concomitante de bócio e lepra. E mais, como já vimos há pouco, indica que o problema do bócio endêmico requer muito mais atenção das autoridades sanitárias do que o da lepra, tuberculose e tireotoxicose reunidos. Por essa hipótese estaria explicada a baixíssima frequência de insensíveis em índios brasileiros, já que estariam sujeitos à seleção efetuada pelo bócio, mas não pela lepra e tuberculose. No momento, entretanto, em que aparece um foco de tuberculose ou de lepra entre os índios, o que se espera é o observado, isto é, o desencadeamento de uma dizimação dificilmente controlável, pois a população mantém uma frequência altíssima do gene T.

Visto que demonstramos não haver diferença entre lepromatosos e tuberculóides quanto à frequência de insensíveis à PTC, nossa hipótese de polimorfismo balanceado do caráter reação gustativa à PTC pode explicar

também a freqüência exagerada da forma tuberculóide nas populações onde a freqüência do gene T é alta, e, com lepra endêmica ha muito tempo. Assim, por exemplo, nas populações negras africanas ou nas asiáticas haveria, por um lado, a manutenção do equilíbrio de freqüências dos genótipos TT, Tt e tt, com baixa freqüência de insensíveis (tabela 5), já que o bócio é problema mais grave que a lepra, atingindo em certas regiões africanas 70% dos indivíduos, e, por outro lado, a manutenção de alta incidência de lepra, já que se pode calcular um valor médio de 66% para o genótipo TT nas populações negras da África e 50% nas populações mongolóides, a partir dos dados da tabela 5. Essa alta incidência durante milênios selecionaria negativamente os leprominonegativos, proporcionando, por isso, em certas regiões, freqüências extraordinariamente altas de doentes de lepra da forma tuberculóide.

Embora tôdas as evidências, até o momento, sejam favoráveis à aceitação de nossa hipótese, ela está na dependência de uma série de trabalhos que servirá para pô-la à prova, os quais pretendemos realizar tão pronto quanto possível. Como vimos, ela decorre de que os genes T e t têm efeito pleiotrópico sôbre o funcionamento da tireóide, o que parece ser verdadeiro desde que Shepard II & Gartler (1960) observaram baixa freqüência de insensíveis à PTC em familiares de cretinos atireóideos. Devemos, porém, inicialmente, pôr á prova outra hipótese, qual seja a de que a sensibilidade à PTC depende dos genes T e t, mas seria também influenciada pela atividade da tireóide, como já foi aventado por Hoymes (1955).

Porém, mesmo que se demonstre um efeito pleiotrópico do locus dos genes T e t, poder-se-á estar diante de um polimorfismo devido à ação se-letiva contra um genótipo num determinado nicho ecológico, e, contra outro genótipo, noutro nicho, não havendo a superioridade do heterozigoto, num mesmo nicho, sôbre os dois homozigotos ao mesmo tempo. Nesse caso, o polimorfismo também se mantém e pode mascarar-se em polimorfismo balanceado (Levene, 1953 apud Li, 1962). Mas aí, os resultados obtidos com a PTC terão apenas interêsse genético e epidemiológico, não resultando em interêsse especial para o clínico, além do teórico, evidentemente.

SUMMARY

The incidence of non-tasters for phenyl-thio-carbamide (PTC) was investigated among 1,699 leprous subjects with both polar forms of the disease. No significant difference was found between lepromatous and tuberculoid forms, with respect to the incidence of non-tasters. However, when the incidence of non-tasters among the White sample (No. = 1,559; non-tasters 19.5%) was compared with data obtained among healthy samples, the value among the hansenians was found to be significantly lower. The increase of tasters among leprous patients is explained as due to natural selection. Data on thyroid diseases, ciclic changes in hormonal equilibrium, antithyroid drugs effect, geographical distribution and racial variations of high incidence of leprosy, leprotic reaction, and tuberculosis, were discussed in connection with PTC taste-ability. An hypothesis for explanation of the polymorphism for taste-sensitivity and high incidence of leprosy in some regions is proposed.

* * * *

Este trabalho, foi auxiliado, em parte, pela Rockefeller Foundation e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

AGRADECIMENTOS

Mesmo ferindo a modéstia do Dr. Oswaldo Frota-Pessoa e do Dr. Pedro Henrique Saldanha, respectivamente, da Faculdade de Filosofia e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, desejo aqui agradecer-lhes a valiosa leitura crítica do presente trabalho, bem como as excelentes sugestões.

REFERÊNCIAS

- AKESSON, H. O. — Taste sensitivity to phenyl-thio-urea in tuberculosis and diabetes mellitus. *Ann. Hum. Genet.*, **23**:262-265, 1959.
- ALLISON, A. C. & NEVANLINA, H. R. — Taste-deficiency in Lappish and Finnish populations. *Ann. Eugen.*, **17**:113-114, 1952.
- ALLISON, A. C. & BLUMBERG, B. S. — Ability to taste phenylthiocarbamide among Alaskan Eskimos and other populations. *Hum. Biol.*, **31**:352-359, 1959.
- BARNICOT, N. A. — Taste-deficiency for phenylthiourea in African Negroes and Chinese. *Ann. Eugen.*, **15**:248-254, 1950.
- BECHELLI, L. M. & ROTBERG, A. — *Compêndio de Leprologia* 2ª ed. Rio Janeiro, S.N.L., 1956.
- BEIGUELMAN, B. — Taste sensitivity to PTC among Japanese immigrants in Brazil. *Rev. Brasil. Biol.*, **22**:93-97, 1962b.
- BEIGUELMAN, B. — O emprêgo da fenil-tio-carbamida (PTC) em Genética Humana. *Cultus*, **7**(1,2):39-51, 1962b.
- BUCKWALTER, J. A. — Diseases associations of the ABO blood groups. *Acta genet. stat. med.*, **6**:561-563, 1956/1957.
- BUCKWALTER, J. A. — A study in Human Genetics. *Arch. Internal Med.*, **107**:558-567, 1961.
- CARNEIRO, J. F. — *Imigração e colonização no Brasil*. Publ. avulsa n° 2, Cadeira de Geografia do Brasil, Fac. Nac. Filos. Univ. do Brasil. Rio de Janeiro, 1950.
- CHRONIQUE OMS — Action Internationale contre la lepre, **14**:3-39, 1960.
- CHRONIQUE OMS — Le goitre endémique Répartition géographique du goitre endémique, **14**:342-349, 1960.
- CUNHA, A. X. & ABREU, M. D. A. — A sensibilidade gustativa da fenil-tio-carbamida em portugueses. *Contribuições para o estudo da Antropologia Portuguesa*, **4**:85-96, 1956.
- DHARMENDRA — *Notes on Leprosy*. New Delhi, Min. Health, 1960.
- FOX, A. L. — The relationship between chemical constitution and taste. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **18**:115-120, 1932.
- FRASER, G. R. — Cretinism and taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Lancet*, May 6, 964-965, 1961.
- FRASER-ROBERTS, J. A. — Blood groups and susceptibility to disease: a review. *Brit. J. Prey. Soc. Med.*, **11**:107-125, 1957.
- FRASER-ROBERTS, J. A. — Some associations between blood groups and disease. *Brit. Med. Bull.*, **15**:129-133, 1959.
- FREIRE-MAIA, A. & QUEICE-SALGADO, A. — Taste sensitivity to PTC in samples from three Brazilian populations. *Ann. Hum. Genet.*, **24**:97-102, 1960.
- FREIRE-MAIA, A.; FREIRE-MAIA, N. & QUELCE SALGADO, A. — Genetic analysis in Russian immigrants. *Amer. J. Phys. Anthropol.* **18**:235-240, 1960.

- GLASS, G. B. J.; ISHIMORI, A. & BUCKWALTER, J. A. — ABO(H) blood group substances of the gastric juice in peptic ulcer, cancer of the stomach, and atrophic lesions of the gastric mucosa. *Gastroenterology* **42**:443-454, 1962.
- GREER, M. A. & DEENY, J. M. — Antithyroid activity elicited by ingestion of pure proglotrin, a naturally occurring thioglycoside of the turnip family. *J. Clin. Invest.* **38**:1465-1474, 1959.
- HARRIS, H. & KALMUS, H. — The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea (PTC). *Ann. Eugen.* **15**:24-31, 1949.
- HARRIS, H.; KALMUS, H. & TROTTER, W. R. — Taste sensitivity to phenylthiourea in goitre and diabetes. *Lancet*, Dec. 3, 1038, 1949.
- HOYME, L. E. — Genetics, Physiology and Phenylthiocarbamide. *J. Hered* **40**:167-175, 1955.
- INNES, J. R. — Induced leprotic reaction (Editorial). *Leprosy Rev.* **28**:136-138, 1957.
- KALMUS, H. — Defective colour vision, PTC tasting and drepanocytosis in samples from fifteen Brazilian populations. *Ann. Hum. Genet.* **21**:313-317, 1957.
- KITCHIN, F. D.; HOWEL-EVANS, W.; CLARKE, C. A.; McCONNELL, R. B. & SHEPPARD, P. M. — PTC taste response and thyroid disease. *Brit. Med. J.* **1**:1069-1074, 1959.
- LATAPI, F. & BEIRANA, L. — Tapazol en lepra. Resultado negativo en diez casos. Nota previa. *Dermatologia (Méx.)* **5**:157-158, 1961.
- LI, C. C. — Population genetics. 30 ed. Chicago, Univ. Chicago Press, 1962.
- MATSUNAGA, E.; SUZUKI, T.; ITOH, S. & SUGIMOTO, R. — Individual difference of taste ability for phenyl-thio-carbamide. *Sapporo Med. J.*, **6**:245-249, 1954.
- MEMÓRIA, J. M. P. — Bócio endêmico e sensibilidade à feniltiocarbamida (PTC) Anais da 1ª Reunião Brasileira de Genética Humana: 74-76, 1959.
- MERTON, B. B. — Taste sensitivity to PTC in 60 Norwegian families with 176 children. Confirmation of the hypothesis of single gene inheritance. *Acta Genet. Stat. Med.* **8**:114-128, 1958.
- MOHR, J. — Taste sensitivity to phenylthiourea in Denmark. *Ann. Eugen.* **113**:282-286, 1951.
- O'BYRNE, A. — Antithyroid substances in the treatment of leprosy. *Internat. J. Leprosy* **28**:401-407, 1960.
- PONS, J. — Taste sensitivity to phenylthiourea in Spaniards. *Hum. Biol.* **27**:153-160, 1955.
- RICHTER, C. P. & CLISBY, K. H. — Toxic effects of the bitter-tasting phenylthiocarbamide. *Arch. Path.* **33**:46-57, 1942.
- SALDANHA, P. H. — Apparent pleiotropic effect of genes determining taste thresholds for phenylthiourea. *Lancet* **271**:74, 1956.
- SALDANHA, P. H. — Significação genética do polimorfismo da sensibilidade gustativa à fenil-tio-uréia. *Ciên. Cult.* (no prelo).
- SALDANHA, P. H. — Taste thresholds for phenylthiourea among Japanese. *Ann. Hum. Genet.* **22**:380-384, 1958.
- SALDANHA, P. H. & GUINSBURG, S. — Taste thresholds for phenylthiourea among students in Rio de Janeiro. *Rev. Bras. Biol.* **14**:285-290, 1954.
- SALDANHA, P. H. & BECAK, W. — Taste thresholds for phenylthiourea among Ashkenazic Jews. *Science* **129**:150-151, 1959.
- SALDANHA, P. II.; FROTA-PESSOA, O.; EVELETH, P. & col. — Estudo genético e antropológico de uma colônia de holandeses no Brasil. *Rev. Antropol.* **8**:1-42, 1960.

- SCHUJMAN, S. — Reacción leprosa provocada. II Conf. Panam. Leprol. B. Aires, 1951. Mem. **1**:162-166, 1953.
- SHEPARD, II, T. H. & GARTLER, S. M. — Increased incidence of nontasters of phenylthiocarbamide among congenital athyreotic cretins. *Science*, **131**:929, 1960.
- SILVESTRONI, E. & BIANCO, I. — Ricerche sulla sensibilità gustativa del microcitemici sani e dei soggetti normali alla feniltiocarbamide. *La Ricerca Sci.* **20**: 1856-1860, 1950.
- SIMPÓSIO SOBRE "FUNDAMENTOS PARA UTILIZAÇÃO DO BCG NA PROFILAXIA DA LEPROA". R. Janeiro, 1957. *Rev. Brasil. Leprol.* **25**:223-414, 1957.
- TERRY, M. C. — Taste-blindness and diabetes in the colored population of Jamaica. *J. Hered.* **41**:306-307, 1950.
- TERRY, M. C. & SEGALL, G. — The association of diabetes and taste-blindness. *J. Hered.* **38**:135-137, 1947.
- TSUJI, T. — Individual differences and inheritance of taste ability for phenylthiocarbamide and related compounds. *Jap. J. Hum. Genet.* **2**:96-117, 1957.
- WILLIAM, R. H. & BAKKE, J. L. — The thyroid. In Robert H. Williams, ed. — *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1962, pp. 96-281.