DESTINO DOS DOENTES DE LEPRA COM ALTA HOSPITALAR OU CONDICIONAL °

J. M. GOMES *

I

A lepra é doença antiga, mas seu tratamento médico é recente. Começou propriamente em 1941, com a introdução das sulfonas na prática experimental de laboratório.

Tudo o que se fizera antes foi mais ou menos empírico, e os resultados não iam além do exíguo número de casos considerados de cura espontânea.

Mesmo não sendo o ideal no tratamento da lepra, as sulfonas realizaram a maior revolução concebível no combate a esta velha endemia, transformando sua condição de doença de mero recurso asilo-hospitalar, agravada por um isolamento para o resto da vida, em entidade que caiu sob a alçada da saúde pública. Já é possível, pela administração precoce das sulfonas, evitar a evolução dos casos outrora chamados "incipientes" às formas graves e contagiantes.

Os últimos Congressos Internacionais de Lepra englobaram os casos "incipientes" sob a denominação de "incharacterísticos", "indeterminados" ou "indiferenciados" e, a seu respeito, estudando-os em nosso meio, escreve Lauro de Souza Lima ⁵ (1953): "No grupo indiferenciado, cerca de 90% dos casos apresentavam mutação, dos quais 20% para o tipo tuberculóide e 70% para o lepromatoso, que constituem as futuras fontes de contágio, alimentando a endemia; os 10% restantes regridem espontaneamente, desaparecendo, pelo menos aparentemente, a moléstia".

Vê-se, portanto, que a lepra, entre nós, segue linha ascensional: predomina a forma lepromatosa.

Felizmente os progressos da quemoterapia vieram modificar o curso deste traçado.

Poucas páginas adiante escreve o mesmo autor: "No grupo indeterminado, após tratamento, a mutação para o tipo lepromatoso fica reduzida a zero, e mesmo a tuberculóide fica reduzida a 1 ou 0,5%"

Recebido para publicação em 4-8-1955.

° Trabalho realizado na Cadeira de Venereologia e Leprologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

* Professor da Cadeira.

Sem contar com o contingente do fator tempo, associado aos recursos da civilização, a prática indefinida do isolamento, e mais o exame continuado dos "contactos" jamais evitaram que por decênios e decênios se fôsse perpetuando a mesma taxa de doentes, sem a esperança de uma ruptura nessa cadeia fatal. Tudo, entre nós concorria ao cerceamento de perspectivas de êxito. Até os casos leves, os casos de lepra tuberculóide, não ofereciam as garantias que sua benignidade lhes poderia assegurar, porque, dentro dos altos e baixos, que são moeda corrente no curso da vida, ninguém está a salvo de uma descaída. Bastam, para tanto, as doenças infecciosas que nos rondam, e a miséria, que é o pão cotidiano do grosso da população. São êsses os fatores de mutação de um caso benigno em caso grave e contagiante, com tôdas as suas conseqüências.

II

Há poucos anos, conseguimos² (1949) cultivar bacilos acido-resistentes de lepromas humanos e murinos, apresentando as colônias o aspecto típico das colônias dos outros *Mycobacteria*.

Antes de atingir à fase que denominamos — definitiva — (colônias cromogênicas secas, rugosas), há dois aspectos de passagem: o primeiro, apresentando coloração amarelo-canário, o segundo, salmão, ambas lisas e úmidas, e a baciloscopia é ao mesmo tempo ácido-resistente e ácido-sensível. Só depois que evolui, para o tipo sêco e rugoso é que se torna rigosamente ácido-resistente.

Inoculamos os 3 tipos culturais em ratos (culturas de lepromas murinos) e verificamos que o tipo salmão, liso, era o mais virulento.

Foi o único que determinou, não a lepra, com seus sintomas característicos, mas a morte dos ratos.

A 14-6-51, um de nós (J. M. G.) inoculou novamente 5 ratos com a cultura lisa (salmão). Um deles apresentou grande tumor num dos flancos e morreu a 14-10-52.

À necrópsia, observou-se que a histologia do tumor não correspondia à estrutura de leproma, mas foram encontrados abundantes bacilos ácido-resistentes típicos, como também no fígado, baço, e epiploom.

Trituramô-lo e inoculamos em nova série de ratos (2.^a passagem).

A 23-11-52 morre um deles. A causa-mortis foi tumor maligno do fígado.

Esfregaços dos gânglios, fígado e baço revelavam grande quantidade de bacilos ácido-resistentes em típicas glóbias.

Foi o único rato que apresentou generalização copiosa do material inoculado, com aspecto de disseminação infecciosa.

Nos outros, que foram sacrificados meses mais tarde, só se encontraram, “granulações escuras”.

Este trabalho não foi publicado.

III

A esta experiência de laboratório vieram juntar-se 3 casos observados em clínica.

O primeiro, dizia respeito a uma rapariga sofrendo de lepra e cujo tratamento se tornava muito difícil, em vista das “reações febris” de que era acometida com as menores doses de sulfonas.

Investigando quais as razões presumíveis dessa intolerância, verificamos a existência de um tumor no fígado, um câncer, de que mais tarde veio a falecer.

No outro caso, tratava-se de uma senhora, cuja baciloscopia cutânea era persistentemente positiva, não obstante as boas condições físicas da doente.

Passaram-se os anos. O tratamento persistia em doses elevadas e ótima tolerância. E os bacilos sempre presentes. Procedendo a um exame mais acurado, observamos no seio um tumor, a que ela, por medo, não fazia referência.

O 3.º caso é de um indivíduo que já deveria ter recebido alta no Departamento de Lepre, quando, a uma biópsia, foram encontrados bacilos.

O doente reside agora no Estado de Minas. Aqui retornando à consulta, antes de proceder ao exame especializado solicitei exame de urina e dosagem da glicose no sangue.

Estava diabético, e as pesquisas cutâneas, que anos a fio, vinham sendo sempre negativas, foram, desta vez, fortemente positivas.

Êstes poucos casos, que numa grande clínica de leprosário podem-se apresentar multiplicados, vêm mostrar que o futuro do indivíduo que tem ou teve lepra está sujeito a várias causas de agravamentos ou recidivas. A experiência vem mostrando que “as granulações escuras” bloqueadas nos tecidos, e capazes de prolongada latência, podem ser despertadas pela superveniência de estados que tenham a faculdade de afrouxar o bloqueio.

O ponto fraco do tratamento da lepra é ignorar-se até quando essas “granulações escuras” guardam virulência e a capacidade de evolução.

IV

Nas condições em que se encontra o problema da lepra entre nós, com a predominância absoluta dos casos malignos ou tendentes à malignidade, caindo, em contraposição a zero, pelo tratamento sulfônico, a possibilidade

da transformação dos casos indeterminados em lepromatosos, vai aos poucos desaparecendo a preocupação antiga, senão exclusiva, da luta contra a lepra: aumentar o número de leitos nos leprosários *ad infinitum*.

Mas se êsse problema se vai extinguindo, outros vão nascendo, e, entre êles, avulta o seguinte: qual é o destino do doente do tipo lepromatoso, em face da Saúde Pública?

No trabalho de Lauro de Souza Lima ⁵ (1953) e que retrata o fenômeno no ambiente brasileiro, 95% “viraram” para a estrutura indeterminada.

Voltamos, aparentemente ao ponto clínico inicial. Houve um retrocesso na marcha da doença, mas, quero supôr que essa marcha à ré deve ter características especiais, porque a medicação já andou criando situações diferentes.

Quando o paciente resvala para o grupo indetermindado, alcança logo a situação imposta pelo Regulamento, permitindo a alta hospitalar. Deixa, então, o leprosário e vai consolidar a cura no ambulatório.

Em trabalho apresentado à “*Sociedade Paulista de Leprologia*”, R. Quagliato ⁴ (1955), estuda as recidivas observadas na cidade de Campinas entre doentes — quase todos antigos lepromatosos transferidos para os ambulatórios, entre os anos de 1947-1953.

O total das recidivas foi de 26%, das quais 18% no primeiro ano, resultado muito diferente daqueles que outrora se tratavam pelo óleo de chaulmugra e cujas recidivas, no 1.º ano, andavam por 40% do total.

O trabalho dá margem a muitas considerações, mas queremos ficar apenas por aqui: se as recidivas são elevadas e dia a dia aumenta o número daqueles que vão sendo transferidos para os ambulatórios, parece-nos oportuno examinar alguns aspectos desta questão, a começar pelo critério da cura da lepra.

Êsse critério nunca é unilateral, baseia-se em:

- a) Exame dermatológico.
- b) Exame baciloscópico.
- c) Exame histopatológico
- d) Exame imunobiológico.

a) *Exame dermatológico:*

A lepra é um protêo sintomático. Não é possível esboçar aqui os sinais por onde ela se afirma, e portanto, denunciar se, num caso considerado, há certeza de inatividade. Tudo é muito vago e flutuante. Mais do que os livros, é a tarimba clínica, num leprosário, que vem ensinar ao técnico certos sinais, não de certeza, mas de probabilidade, se deve ou não existir alguma surpresa desagradável por detraz de aspectos aparentemente sãos.

b) *Exame baciloscópico:*

Se, em relação ao exame dermatológico não estamos em condições de afirmar um prognóstico sobre a possibilidade de se manter inativa uma lesão leprótica antiga, maiores são ainda nossas dúvidas quanto ao exame bacterioscópico.

A bacteriologia da lepra foi creada e desenvolvida por médicos cuja mentalidade não deveria afinar muito pelas normas da História Natural.

Pelo que se vê nos livros clássicos, o *Mycobacterium* anda descrito mais como partícula do que como célula viva, livre, um ser dotado de todos os atributos da vida, isto é, que nasce, cresce, prolifera, defende-se, envelhece e morre.

Em seu vasto ciclo de existência, sua capacidade agressiva é múltipla e variável. O organismo parasitado reflete em seu modo de reagir a morfologia do germe invasor. As formas filtráveis dos mycobacteria provocam um tipo de defesa; as formas bacilares, outro, muito diverso.

E, quando os tecidos oferecem condições pouco favoráveis à sua livre expansão, as próprias formas bacilares não logram desenvolver-se.

Em trabalho recentemente publicado¹, demos conhecimento de 171 indivíduos que viviam em irrestrita convivência com doentes de lepra. Eram todos “portadores” de bacilos, encontrados no tegumento cutâneo, nos gânglios linfáticos, muco nasal, e, passados mais de 20 anos, novamente examinados no Departamento de Profilaxia da Lepra, 69 foram considerados “comunicantes sãos”, sem que para tanto se houvessem tomado medidas de proteção.

Teriam eles passado incólumes de fatores desencadeantes em todo esse lapso de tempo, sujeitos, como estavam, em sua grande maioria, às contingências da miséria?

Não é crível.

Os bacilos é que vão perdendo, no correr dos anos, a capacidade multiplicativa, quando não lhes sobrevém, oportunamente, fatores eugênicos.

Eles podem estar presentes, mas sua presença não implica em vitalidade. São “sombras”, como lhes chama Hoffmann³ (1933), um dos mais argutos e completos bacteriologistas da lepra.

Entretanto, em face dos regulamentos das altas, e ninguém lhes tira certa razão, uma vez que nesse terreno andamos na penumbra, a presença de um bacilo no tegumento de um paciente candidato a alta invalida toda uma série de exames negativos, e ele terá de recommençar outra série de negativos, se a tanto chegar seu conformismo e paciência.

Os serviços de lepra têm o dever de estudar este assunto com a maior amplitude de espírito, de acordo, não só com a história natural, como também em conformidade com a psicologia humana.

Os leprologos costumam acompanhar a marcha da cura pela diminuição dos bacilos, e mal se dão conta que as “granulações escuras” que representam *fórmulas de resistência*. São elementos da maior gravidade, porque, além de insensíveis às doses terapêuticas das sulfonas, podem retornar às formas bacilares, com tôdas as conseqüências dos aspectos clínicos que caracterizam uma recidiva.

Há cerca de 20 anos tentamos uma pesquisa a respeito da sobrevivência das “granulações” nos tecidos e suas responsabilidades nas recidivas. Essa pesquisa, entretanto, não pôde ser terminada. Foi interrompida, por motivos alheios à minha vontade. De todo o acervo de material só puderam ser aproveitados os protocolos dos 3 primeiros casos.

Achava-se por esse tempo em São Paulo o Prof. Et. Burnet, então, Secretário do Bureau de Lepra da Liga das Nações, a quem mostrei algumas lâminas do trabalho em execução.

Tomei, ao princípio 3 indivíduos que haviam recebido alta do Departamento de Profilaxia da Lepra.

Procedi a várias biópsias em zonas onde houvera lesões. Fiz esfregaços dos tecidos em lâminas. Baciloscopia sempre negativa. Cortei cada fragmento de tecido em 3 porções, lançando-as em líquido de Ringer. Os tecidos foram retirados 24, 48 e 60 horas depois. Técnica rotineira para inclusão em parafina.

Cortados ao microtomo e corados (método Zielh-Neelsen), verificamos que num dos pacientes só se via o tecido, fracamente corado ou sem coloração. Nos outros 2, entre as fibras conjuntivas descoradas, grupos de bacilos ácido-resistentes e ácido-sensíveis, em disposição radiante, como se vê na ilustração abaixo:

Uma vez que não foi possível encontrar bacilos nos esfregaços, este resultado vinha denunciar a existência, no tecido, de formas viáveis, mas difíceis de serem reconhecidas.

Os meses que se seguiram vieram dar fôrça à importância destes achados.

Vendo que o *Mycobacterium* se desenvolvia no tecido, avisei a um dos doentes que elle não estava a salvo de uma recidiva, e seria conveniente, não abandonar o tratamento.

Mas o paciente sentia-se bem. Deu de ombros à minha recomendação e retornou ao antigo Serviço, na Estrada de Ferro Sorocabana onde trabalhava.

Poucos meses depois, dava entrada, novamente, no Sanatório Padre Bento.

Hoje está curado. Desta vez, com as sulfonas.

Dos outros pacientes, duas raparigas, uma teve também cultura positiva no tecido. Mais 2 anos, retornava ao Leprosário de S. Ângelo, onde faleceu.

A última, cuja cultura foi negativa, mais tarde se casou. Teve vários filhos e, como a gravidez tem o valor de um teste biológico sobre a existência ou inexistência de atividade, poderemos afirmar que está curada, e que a prova da cultura bacilar no tecido, segundo a técnica por nós empregada, teve nos 3 casos estudados uma demonstração cabal, não só quanto à persistência de formas não bacilares nos tecidos, como também que seu desenvolvimento cultural marcha paralelamente com a capacidade de provocar lesões, portanto, desencadear recidivas.

Anos depois, procurando conhecer a sobrevivência dos bacilos ácido-resistentes, lançamos uma alça de uma cultura velha, cujo meio já estava ressequido, em caldo adicionado de uma solução de promin, em dose terapêutica. Conservei a cultura no laboratório durante 5 meses. O material reduzia-se a um depósito amorfo no fundo do tubo de ensaio. Ao exame microscópico só se viam granulações escuras. Semeadas em meio de Petragani, surgiram colônias típicas, com bacilos ácido-resistentes.

Grande é a resistência das granulações escuras e sua transformação em formas bacilares é sempre possível, quando se apresentam condições favoráveis.

Portanto, quando se diz, comentando casos clínicos, que se não conhece sulfono-resistência, usa-se uma expressão pouco feliz: não é o bacilo que se habitua à droga; o que há, realmente, é a organização de uma forma de resistência universal, fisiológica, qualquer que seja o agente provocador, comparável à que se observa nos protozoários, que assumem aspecto cístico ao influxo de substâncias deletérias no meio ambiente.

O chamado "índice baciloscópico" tomado como critério de apreciação dos progressos da cura só tem valor relacionado ao "contágio atual".

c) *Exame histopatológico:*

Rath de Souza e Alayon (In L. de Souza Lima ⁵, 1953), estudaram a marcha progressiva da degradação que, sob o influxo do tratamento sulfônico, sofre a estrutura lepromatosa, ao volver ao tipo indeterminado.

Na seriação dos fenômenos, observou-se:

- a) invasão do infiltrado lepromatoso por feixes de tecido conjuntivo, dividindo-o em ilhotas;
- b) aparecimento de células gigantes, tipo corpo estranho;
- c) substituição das células de Virchow por linfócitos;
- d) transformação final em estruturas inflamatórias crônicas, sem caráter histológico específico.

Quanto à mutação de estrutura simples em tuberculóide, é fato excepcional, diz Souza Lima.

d) *Exame imunobiológico:*

A prova imunobiológica mais generalizada é a lepromino-reação de Mitsuda.

É positiva na lepra de tipo tuberculóide, na proporção de 70 a 100%; na de tipo lepromatoso é sempre negativa; na indeterminada pode ser positiva ou negativa.

Na “viragem”, do tipo lepromatoso em tuberculóide, nem sempre a acompanha em sua transformação; quando o lepromatoso reverte ao tipo indeterminado, geralmente continua negativa; e mesmo no tipo tuberculóide, em sua fase reacional, cai a positividade.

Por conseguinte, é muito relativa a ajuda que nos traz para firmar um prognóstico.

Entretanto, é o critério em que se baseia a administração do B. C. G. aos “contactos” com o fim de lhes reforçar a resistência.

A maioria dos autores considera a prova de Mitsuda uma reação inespecífica, isto é, a manifestação de uma resistência que se vem organizando vida a fóra, por intermédio de tudo o que participa de nossa constituição celular e humoral — os componentes hereditários, alimentares e infecciosos — uma “mutação” imperceptível para melhor resistir às idiosincrasias do meio ambiente.

Admitindo os acidentes infecciosos como fatores prováveis, não é possível excluir o *Myc. leprae* e, assim sendo, o fenômeno, neste caso, estaria talvez ligado a uma fase alérgica, como pensa Wade. Representaria um

dos anéis da cadeia imunitária, cujo primeiro elo seria a reação de Fernandez.

V

Parece que a defesa contra a infecção leprotica se faz pela reatividade celular.

Os germes só se dispersam no organismo, quando os tecidos não estão capacitados a retê-los *in loco*.

Acompanhando, histologicamente, a prova de Mitsuda, vê-se, que a positividade da reação já é perceptível no 4.º dia da inoculação, e o terreno onde se manifestam alterações é o tecido conjuntivo.

Ao mesmo tempo que se passam tais alterações, ocorre transudação vascular de fibrinogênio, material construtivo da fibrina, que se vai dispôr em torno do *inoculum*, bloqueando-o.

Do mesmo modo que na prova de alergia a “sensibilização” se caracteriza pela labilidade das ligações protéicas, com liberação da histamina, na reação de defesa inespecífica, no Mitsuda, por exemplo, sê-lo-á pelas propriedades inerentes às lipoproteínas.

Nem sempre uma experiência de laboratório se juxtapõe a um fenómeno que se passa no organismo humano ou animal. Não obstante, nunca é demais fazer apêlo a pesquisas que ofereçam pontos de contactos com o assunto em pauta, tanto mais que é na zona colágena que se observam alterações.

A proliferação de fibroblastos na cultura experimental de tecidos é delicada e só se realiza em determinadas condições.

As proteínas e amino-ácidos do sangue, por exemplo, não promovem a proliferação do tecido conjuntivo e células epiteliais. Os lipóides restringem sua multiplicação e, isolados, são tóxicos. Sômente o sôro sanguíneo de um animal de poucas semanas não inibe seu crescimento, porque é pobre em lipóides.

Entretanto, são as lipoproteínas que desencadeiam a defesa tuberculóide.

Há a impressão que essa defesa se processa pela grande riqueza de enzimas que as lipoproteínas encerram, promovendo reações sem as quais os tecidos ficam inertes. São poderosas armazenadoras de energia intra-celular. Algumas dessas enzimas não só realizam a análise, como também a síntese dos constituintes do protoplasma.

O crescimento dos fibroblastos deve-se à facilidade com que as proteínas podem ser transformadas em polipeptídios.

Algumas lipoproteínas são contidas na membrana celular e concorrem para sua permeabilidade.

A administração do B. C. G., com o fim de reforçar a defesa inespecífica, baseia-se nos componentes da estrutura destes bacilos, cujas lipoproteínas parecem oferecer a riqueza enzimática indispensável às reações teciduais.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Se, clinicamente, não podemos afirmar se uma lesão é de fato inativa; se, bacterioscopicamente, escapam-nos à visão as formas germinais de resistência; se, histologicamente, apenas ficamos sabendo ter havido mudança de estrutura; se, imunobiologicamente, raro se observa a "viragem" do Mitsuda nos tipos lepromatosos que regrediram a indeterminados, que fazer em benefício do paciente e no interesse da coletividade?

Aplicar aos casos em alta hospitalar ou condicional os ensinamentos da técnica sanitária, postos em prática em doenças infecciosas comparáveis, isto é, *vigilância e educação sanitária*.

Vigilância para prevenir as recidivas; *educação* para que o paciente colabore com o sanitarista, procedendo sempre a ligeiro auto-exame e mantendo contacto constante com o serviço médico do seu órgão de classe, que deverá, por força dos progressos da luta contra a lepra, estar articulado ao Departamento da Lepra.

A secção de *Vigilância e Educação sanitária*, sob o influxo da terapêutica sulfônica, passa hoje ao primeiro plano na organização do combate à lepra, e suas tarefas devem ser perfeitamente definidas, tendo em vista uma remodelação do serviço.

SUMMARY

The author reviews the examinations required for a patient with leprosy to be discharged from the hospital, and emphasises the importance of the Mycobacterium granulations in relapses of the disease.

He concludes:

- a) clinically, we can not state that a lesion is inactive;
- b) bacteriologically, it is hard to demonstrate the granulations responsible for the resistance of the disease;
- c) histologically, we know only the structure changes;
- d) immunologically, changes of the lepromine test in the lepromatous patients are unfrequent.

What to do, then, for the benefit of the patient and for the safety of society?

The A. asks for the same public health control measures employed in other infectious diseases, e. g. medical control and health education.

The medical control would prevent relapses and the health education would bring patients to a closer cooperation either with the Department of Leprosy or with other medical services.

It is the most important task in fighting leprosy.

REFERÊNCIAS

1. Gomes, J. M.: Vigilância sanitária e estrutura social. Arq. Fac. Hig. Saúde Públ. **8**:139-166, 1954.
2. ——— & Souza Lima, L. de: Culturas cromogênicas isoladas de lepromas murino e humano. Arq. Fac. Hig. Saúde Públ. **3**:3-28, 1949.
3. Hoffmann, W. H.: The granular forms of the leprosy bacillus. Internat. J. Leprosy, **1**:149-158. 1933.
4. Quagliato, R.: O problema das reativações nos dispensários de lepra, 1955. Trabalho ainda não publicado.
5. Souza Lima, L. de: Estado atual da terapêutica da lepra. São Paulo, S. N. L., 1953.