

CAPÍTULO 8. MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E CONSTITUIÇÃO GENÉTICA DO HOSPEDEIRO

As moléstias infecciosas devem ter começado a desempenhar um papel importante como agentes da seleção natural quando os seres humanos deixaram de constituir grupos nômades pequenos e passaram a se associar em aglomerados rurais e urbanos, mais ou menos sedentários, o que deve ter acontecido há 5.000 ou 7.000 anos. Desse modo, ao mesmo tempo que a disseminação das infecções era facilitada pelo aumento da contigüidade entre as pessoas, a seleção natural tinha oportunidade de operar, eliminando os indivíduos geneticamente suscetíveis e poupando aqueles que eram geneticamente resistente aos agentes infecciosos.

Nos países desenvolvidos as moléstias infecciosas perderam quase toda a sua importância como agentes da seleção natural. Entretanto, até há pouco tempo, numerosas populações da África, da Ásia e das Américas exibiam taxas de mortalidade antes da idade reprodutiva semelhantes às registradas na Europa do século 18. Nesse tempo, eram comuns as taxas de 200 óbitos por mil até a idade de um ano e cerca de 500 por mil até os 20 anos de idade, provocados, na maior parte, por moléstias infecciosas e carenciais.

Se tomarmos por referência a mortalidade até os 12 meses de idade, fica fácil demonstrar que nessas populações subdesenvolvidas a maioria dos óbitos na infância é conseqüência de doenças infecciosas intestinais, doenças imunopreveníveis, infecções respiratórias agudas, deficiências nutricionais, anemias carenciais e peso muito abaixo do normal ao nascer. De fato, sabendo-se, de há muito, que a incidência de anomalias genéticas graves varia de 1% a 5,5% (Neel, 1958; Stevenson, 1959; Saldanha *et al.*, 1963) pode-se estimar que, pelo menos, aproximadamente 10 por mil, isto é, 1% dos recém nascidos terão alterações patológicas constitucionais que poderão provocar óbito antes de um ano de idade.

Em outras palavras, a taxa esperada de óbitos antes de um ano de idade por causas exógenas que, no caso, são as moléstias infecciosas e carenciais, será tudo aquilo que exceder 10 por mil, pois nessa faixa etária os acidentes são raros. Por sinal, nos países desenvolvidos, bem como naqueles que, apesar de estarem em desenvolvimento, possuem

assistência médico-sanitária exemplar a taxa de óbitos até os 12 meses é menor, ainda, do que 10 por mil nascimentos.

Os dados oficiais brasileiros mostram grandes variações regionais da mortalidade de crianças até um ano de idade, as quais são um reflexo das diferenças sócio-econômicas entre as regiões do País. Assim, no ano 2000, a taxa de óbitos até os 12 meses de idade na região sul do Brasil era pouco menor do que a média geral dessa taxa no Brasil (cerca de 30 por mil nascimentos), enquanto que no nordeste do País essa taxa de óbitos era, praticamente, o dobro da observada no sul do Brasil. Apesar de a taxa de mortalidade infantil no Brasil mostrar uma forte tendência de queda, é constrangedor verificar que, em relação a esse importante indicador, ainda estamos distantes de países com economia muito inferior à do Brasil, como é o caso de Cuba e de Costa Rica, onde a taxa de mortalidade entre as crianças até um ano de idade varia entre 6 e 8 por mil. As diferenças regionais observadas no Brasil não são mantidas, entretanto, quando se analisam apenas as famílias com rendimento mensal acima de 10 salários mínimos, porque, nessas famílias, a proporção de partos institucionais é comparável à dos países os mais desenvolvidos, girando em torno de 99% em todas as regiões do Brasil (Faúndes *et al.*, 1987).

A ação seletiva das moléstias infecciosas, contudo, não tem se manifestado nos seres humanos apenas por intermédio da mortalidade antes da idade reprodutiva. No caso de infecções crônicas elas conseguem atuar como agentes seletivos por intermédio da diminuição da capacidade reprodutiva dos indivíduos por ela afetados, seja por causas de ordem biológica, que determinam esterilidade ou diminuição da fecundidade, seja por injunções sociais que restringem as possibilidades matrimoniais dos afetados. A hanseníase, por exemplo, além de poder provocar esterilidade masculina em consequência de orqui-epididimite (Beiguelman *et al.*, 1966), durante muitos anos manteve contra si grande preconceito, o que limitava as possibilidades matrimoniais dos hansenianos com pessoas sem hanseníase.

SUSCETIBILIDADE E RESISTÊNCIA GENÉTICA A INFECÇÕES

As investigações a respeito dos mecanismos genéticos que interferem na determinação da suscetibilidade e resistência a infecções esbarram em sérias dificuldades porque, em relação a elas, não se pode considerar o ambiente como constante, como se faz no caso de estudos genéticos sobre moléstias constitucionais e degenerativas. Por outro

lado, além da variação do ambiente e da variabilidade genética do organismo infectado, deve-se levar em conta a variação genética dos microrganismos infectantes. A simples consideração do binômio organismo infectado e microrganismo patogênico já torna o problema bastante complexo, pois sabemos que, dentre os microrganismos de uma determinada espécie, aqueles que provocam menos complicações patológicas serão selecionados favoravelmente, em virtude de sua benignidade favorecer a sobrevivência do organismo hospedeiro. O esquema tridimensional apresentado na Fig. 1.8 ilustra bem a complexidade do problema, quando se considera a taxa de sobrevivência do organismo hospedeiro como uma função do seu grau de resistência a uma bactéria patogênica que, por sua vez, apresenta diferentes graus de patogenicidade.

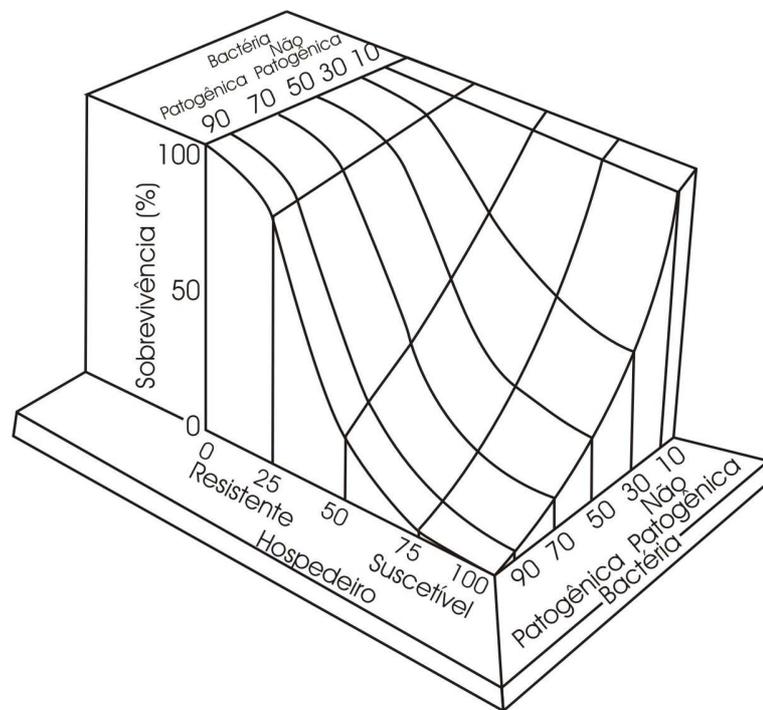


Fig. 1.8. Modelo ilustrativo do efeito da interação da constituição genética de uma bactéria infectante com a do organismo hospedeiro sobre a sua taxa de mortalidade em consequência da infecção (Adaptado de Gowen, 1952).

A validade do esquema da Fig.1.8 também se estende aos vírus, como se poderá concluir do relato sobre a mixomatose provocada nos coelhos australianos a partir de 1950, e que pode servir de modelo para a compreensão de situações semelhantes na espécie humana. A mixomatose é uma doença contagiosa e mortal no coelho europeu (*Oryctolagus cuniculus*). Ela é causada pelo ultravírus *Molitor mixomae*, que provoca edemas na cara do

animal infectado e inflamações purulentas das pálpebras, que o cegam. No coelho sul-americano (*Sylvillagus brasiliense*), que é o hospedeiro natural do vírus, a doença é benigna e caracterizada por nódulos cutâneos. Essa ação seletiva da mixomatose em coelhos europeus havia sido notada em 1898 pelo microbiologista italiano Giuseppe Sanarelli (1864-1940), quando ele trabalhou no Uruguai.

O coelho europeu, que foi introduzido na Austrália no século 19, proliferou tanto nessa região, que passou a constituir uma verdadeira praga para os agricultores e a preocupar seriamente a população. Em vista disso, o médico e pesquisador brasileiro Henrique Beaurepaire de Aragão (1879-1956), do Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, sugeriu que as autoridades australianas empregassem o vírus da mixomatose para controlar a multiplicação dos coelhos (Aragão, 1927). Tal conselho, dado antes de 1927, entretanto, somente foi seguido em 1950. Nessa ocasião, o vírus se espalhou rapidamente na Austrália, tendo o mosquito por vetor natural, e atingiu proporções panzoóticas, destruindo 95% dos coelhos infectados.

Após a instalação da mixomatose na Austrália verificou-se que, na região do lago Urana, na Nova Gales do Sul, passou a ocorrer, por ocasião de cada verão (setembro a novembro), uma epizootia espontânea, que incidia sobre os descendentes dos sobreviventes das epizootias anteriores. Analisando, anualmente, o efeito da mixomatose nos coelhos que, na Austrália, têm tempo médio de vida igual a um ano, pôde-se constatar um decréscimo da taxa de mortalidade por essa afecção, ano após ano. Tais estudos demonstraram que a diminuição da taxa de mortalidade decorria de duas causas, isto é, do efeito da seleção sobre o vírus, produzindo uma linhagem menos virulenta, e do efeito da seleção sobre os coelhos, produzindo uma linhagem mais resistente à infecção.

O efeito seletivo sobre os vírus pôde ser constatado pela comparação da virulência daqueles colhidos após cada surto, com o vírus-padrão, a qual mostrou, claramente, uma atenuação do efeito. Por outro lado, a seleção de uma linhagem resistente de coelhos ficou demonstrada pelos seguintes fatos:

a) houve uma relação inversa entre a taxa de mortalidade dos coelhos e o número de epizootias ocorridas entre os ancestrais desses animais;

b) os coelhos sobreviventes de cada epizootia, quando inoculados com o vírus-padrão da mixomatose, mostraram um aumento da resistência, proporcional ao número de surtos de mixomatose entre os seus ancestrais;

c) os cruzamentos entre os descendentes de ancestrais sujeitos a maior número de epizootias produziram prole mais resistente à mixomatose do que os cruzamentos entre descendentes de ancestrais sujeitos a poucas epizootias.

Uma outra fonte de dificuldades para os estudos dos mecanismos genéticos que interferem na determinação da suscetibilidade e resistência às infecções é consequência da falta de diferenciação, em numerosas situações, entre o que é *resistência genética* e o que é *resistência* ou *imunidade adquirida*. Tal problema adquire maior complexidade quando se lembra que é possível reconhecer a atuação de fatores genéticos que interferem no desenvolvimento da imunidade adquirida.

Em outras palavras, é difícil diferenciar a proteção total ou parcial contra determinada moléstia infecciosa, independentemente de contato prévio com seu agente causal (*resistência genética*) daquela adquirida permanente ou temporariamente, ativa ou passivamente (*imunidade adquirida*). A imunização ativa é aquela que depende de contato com o agente causador da infecção, enquanto que a imunização passiva é aquela adquirida pela simples introdução de anticorpos no organismo, como acontece, por exemplo, no caso das gestantes, que transmitem anticorpos a seus filhos.

QUANDO É PERMISSÍVEL SUPOR UM COMPONENTE GENÉTICO IMPORTANTE DO HOSPEDEIRO QUE CONDICIONA RESISTÊNCIA A UMA INFECÇÃO?

Já vimos no tópico anterior que a investigação de um mecanismo genético que interfere na determinação da suscetibilidade e resistência a uma infecção esbarra em sérias dificuldades. Menos difícil, porém, é a realização de pesquisas para saber se uma moléstia infecciosa satisfaz ou não a um conjunto de condições que permitam aceitar a hipótese de que os seres humanos possuem um componente genético importante que confere resistência ou suscetibilidade ao agente etiológico dessa doença. Essas condições, que analisaremos neste tópico, podem ser relacionadas como abaixo:

1. Ocorrência de indivíduos com resistência ao contágio.
2. Associação familiar da moléstia infecciosa.

3. Maior concordância da manifestação da moléstia infecciosa em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos.

4. Risco empírico de contrair a moléstia infecciosa correlacionado ao coeficiente de consangüinidade entre os comunicantes e o foco.

5. Variação racial da prevalência ou da incidência da moléstia infecciosa.

6. Possibilidade de sobrepor os resultados da experimentação em animais a observações na espécie humana

7. Associação entre polimorfismos e moléstias infecciosas.

É recomendável que, ao investigar a participação de um componente genético do hospedeiro na manifestação de uma moléstia infecciosa, essas condições sejam satisfeitas, pelo menos em parte, antes de submeter os dados familiares a respeito da doença em estudo a uma análise de segregação como a mencionada no tópico sobre “Análise familiar de caracteres complexos” (Lalouel *et al.*, 1983) do capítulo sobre “A análise familiar de polimorfismos”. De fato, se uma moléstia infecciosa não obedecer à maioria das condições aqui enumeradas, será pouco provável que a análise de segregação traga resultados indicadores da participação de um componente genético importante do hospedeiro na manifestação dessa moléstia.

1. Ocorrência de indivíduos com resistência ao contágio

Evidentemente, a primeira condição que deve ser satisfeita para poder supor a existência de indivíduos geneticamente suscetíveis e de outros geneticamente resistentes a uma infecção, seja ela crônica ou aguda, é o encontro de pessoas que, aparentemente, sem a interferência de fatores exógenos, não se contagiam, mesmo após exposição prolongada ao agente infeccioso.

A hanseníase é um bom exemplo para demonstrar a obediência a essa condição, mas, antes, é necessário que se faça um comentário, ainda que muito breve, sobre as diferentes formas dessa doença, pois ela não é monomórfica, apesar de depender de um único agente etiológico, o *Mycobacterium leprae*, descoberto por Hansen em 1874. Assim, dependendo do cortejo fisiopatológico que suceder a infecção por esse bacilo, o hanseniano poderá ser classificado em um dos dois tipos polares da moléstia, isto é, no ***tipo virchowiano*** (lepra lepromatosa) ou no ***tipo tuberculóide***, ou, ainda, em um dos dois grupos, isto é, no ***grupo indeterminado*** ou no ***grupo dimorfo***.

As lesões dos pacientes virchowianos mostram diferenças antitéticas em relação às dos pacientes tuberculóides, pois enquanto as primeiras são infiltrados nos quais predominam as células de Virchow, ricas em bacilos de Hansen, as lesões tuberculóides são infiltrados do tipo sarcóide ou folicular, freqüentemente bacteriologicamente negativos. Em outras palavras, os macrófagos dos indivíduos com hanseníase virchowiana transformam-se em células de Virchow porque são incapazes de destruir o *M. leprae* que fagocitam e permitem sua proliferação e acúmulo de gordura no interior da célula. Tal incapacidade está restrita especificamente ao *M. leprae* pois, regra geral, os macrófagos de pacientes virchowianos são capazes de destruir outras micobactérias após sua fagocitose (Beiguelman, 1968_b).

Em oposição, os macrófagos dos pacientes com hanseníase do tipo tuberculóide têm a capacidade de destruir os bacilos de Hansen que fagocitam, razão pela qual as lesões tuberculóides, quando examinadas ao microscópio, mostram-se abacilares ou paucibacilares. A diferença fundamental quanto à resistência tecidual à infecção hanseniana observada nesses dois tipos de hanseníase explica a contagiosidade dos pacientes virchowianos que, na ausência de tratamento, se tornam bacilíferos, bem como a falta de contagiosidade dos pacientes do tipo tuberculóide, que, regra geral, são abacilíferos. Foi por causa dessas diferenças e pelo fato de os pacientes virchowianos não poderem transformar-se em tuberculóides e vice-versa, isto é, pelo fato de eles se manterem estáveis, que essas duas formas de hanseníase foram denominadas **tipos polares**.

O grupo dimorfo inclui os pacientes que mostram similaridade com o tipo virchowiano ou com o tipo tuberculóide da hanseníase, mas não podem histologicamente ser classificados em um desses tipos polares, porque suas lesões mostram características tanto da hanseníase virchowiana quanto da hanseníase tuberculóide em reação. Os pacientes desse grupo interpolar oferecem risco de contágio porque são bacilíferos.

Alguns pacientes dimorfos, que manifestam episódios reacionais sucessivos, podem, ao final desses episódios, apresentar-se transformados clínica e histologicamente em pacientes virchowianos. Tais pacientes são os responsáveis pelo conceito de instabilidade atribuído à hanseníase dimorfa, o que faz considerá-la como um grupo e não como um tipo. Opromolla (1981), entretanto, é de opinião que os dimorfos também deveriam constituir um tipo porque, segundo suas observações, quando um paciente

dimorfo se transforma em virchowiano, essa transformação não é definitiva, pois, se depois de curados recidivarem eles voltarão a exibir lesões dimorfas e não lesões virchowianas.

O grupo indeterminado é composto por pacientes que apresentam as manifestações iniciais da hanseníase. Suas lesões são infiltrados inflamatórios simples, compostos basicamente por linfócitos, e localizados, geralmente, em torno dos pequenos filetes nervosos cutâneos e músculos *arrectores pilorum*. Nesses infiltrados os bacilos de Hansen são raros ou não demonstráveis. Quando não tratados, os pacientes indeterminados, regra geral, podem evoluir para um dos tipos polares de hanseníase ou para o grupo dimorfo, ao passo que aqueles sob tratamento podem sarar ou permanecer no grupo indeterminado durante anos. Como se vê, a designação *indiferenciado* para esse grupo, dada por Rabello (1976) parece mais adequada.

Em uma amostra de 430 cônjuges de hansenianos do tipo virchowiano, que conviveram com esses pacientes durante mais de cinco anos após o início da doença, o autor pôde constatar que apenas 4% manifestaram esse tipo de hanseníase. Dos cônjuges restantes, 86,7% não exibiram qualquer sinal dessa moléstia, enquanto que 9,3% manifestaram formas abacilíferas, pois 5,8% eram do tipo tuberculóide e 3,5% pertenciam ao grupo indeterminado (Beiguelman, 1971, 1972). Ora, tendo em mente que um indivíduo que se mantém sadio após cinco anos de contato íntimo com um hanseniano bacilífero tem pouca probabilidade de vir a se contagiar (Quagliato, 1957), os dados a respeito da manifestação da hanseníase em cônjuges de pacientes virchowianos são uma forte indicação de que a grande maioria das pessoas exibe uma resistência tecidual à proliferação do *M. leprae*. Realmente, além da alta porcentagem de cônjuges de hansenianos que não se contagiaram (86,7%), observou-se que 5,8% manifestaram o tipo tuberculóide de hanseníase. Dito de outro modo, ainda que todos os cônjuges com hanseníase indeterminada (3,5%) evoluíssem para o tipo virchowiano da doença, o que não é verossímil, poderíamos afirmar que 92,5 % das pessoas mostram, seguramente, resistência tecidual à proliferação do *M. leprae*.

Os insucessos das numerosas tentativas de infecção experimental de hanseníase em *anima nobile* realizadas no século 19 (Miguez-Alonso, 1966; Peterson e Skinsnes, 1973) falam, igualmente, a favor da hipótese de que a maioria dos seres humanos apresenta resistência à infecção pelo *M. leprae*. Nessas tentativas foram utilizados fragmentos de

hansenomas, sangue, exsudato pleural e pús de úlceras hansenóticas, que eram injetadas ou mantidos em contato com áreas escarificadas da pele de indivíduos submetidos ao experimento. De todas essas tentativas, a única inoculação que resultou em contágio foi feita em um indivíduo que era parente consanguíneo de hansenianos. Tratava-se de um assassino havaiano condenado à morte, de nome Keanu, que, aos 48 anos de idade, em 1864, optou por ser submetido a uma experiência de inoculação experimental de hanseníase, feita por Edward Arning (1854-1936), como alternativa para não ser executado. Em 1887 Keanu mostrou sinais de hanseníase virchowiana, vindo a falecer em 1892.

Muito ilustrativo da resistência tecidual que a maioria dos seres humanos oferece à proliferação do bacilo de Hansen são, também, os casos de inoculação acidental desse bacilo, que resultaram em hanseníase do tipo tuberculóide. Assim, por exemplo, é bem conhecido o relato a respeito de dois soldados norte-americanos, que haviam sido tatuados no antebraço esquerdo, num mesmo dia de junho de 1943, por um mesmo tatuador de Melbourne, Austrália (Porrit e Olsen, 1947). No período de janeiro a junho de 1946 apareceu no local das tatuagens dos dois soldados, uma lesão anestésica e eritematosa, com estrutura tuberculóide típica, sendo interessante ressaltar que um dos soldados já tinha outras tatuagens, mas a lesão tuberculóide somente apareceu naquela feita em Melbourne. Terencio de las Aguas (1967), por sua vez, descreveu a manifestação de hanseníase do tipo tuberculóide em um par de gêmeas com três anos de idade, que haviam recebido três transfusões de sangue de um doador virchowiano quando tinham a idade de 20 meses.

2. Associação familiar

A constatação de que uma moléstia infecciosa apresenta associação familiar não constitui argumento forte para apoiar a hipótese de existência de um importante componente genético dos seres humanos, responsável pela resistência ou suscetibilidade ao microrganismo infeccioso, visto que essa associação pode depender mais da exposição diferencial ao agente etiológico da doença do que de uma predisposição hereditária à infecção. Contudo, apesar de a associação familiar de uma doença infecciosa não ser condição suficiente, ela é necessária para poder supor a participação de um componente hereditário humano na sua manifestação.

Os dados da Tabela 1.8, extraídos de Stern (1960), com modificações, a respeito da frequência de tuberculose pulmonar em filhos de casais sem e com essa doença em um ou

nos dois cônjuges, mostra, claramente, que a tuberculose é uma doença familiar. De fato, a proporção de doentes entre os filhos de pai tuberculoso e mãe sadia (14%) não difere significativamente daquela observada entre os filhos de pai sadio e mãe tuberculosa (13,5%) porque $\chi^2_{(1)} = 0,106$; $0,70 < P < 0,80$. Contudo, a proporção de tuberculosos entre os filhos de casais com um dos cônjuges tuberculoso (13,5%) é significativamente maior $\chi^2_{(1)} = 16,229$; $P < 0,001$ do que a observada entre os filhos de casais sadios (8,3 %) e significativamente menor $\chi^2_{(1)} = 36,660$; $P < 0,001$ do que a observada entre os filhos de pai e mãe tuberculosos (35,7 %).

Tabela 1.8. Distribuição familiar da tuberculose pulmonar.

Genitor tuberculoso	Filhos	
	No.	Tuberculosos
Nenhum (327)	1.501	125 (8,3%)
Pai (88)	372	52 (14,0%)
Mãe (122)	492	65 (13,5%)
Pai e Mãe (27)	115	41 (35,7%)

O estudo do contágio intrafamiliar de hanseníase, quando um ou ambos genitores manifestavam o tipo virchowiano dessa doença, permitiu observar a distribuição apresentada na Tabela 2.8 (Beiguelman, 1971,1972). Nessas famílias somente foram incluídas pessoas com pelo menos cinco anos de coabitação com o foco virchowiano.

Tabela 2.8. Contágio em filhos e em cônjuges de focos virchowianos após pelo menos cinco anos de coabitação com o foco depois do início da doença. (V - virchowiano; T - tuberculóide; I - indeterminado; D - dimorfo). Dados de Beiguelman (1971, 1972).

Foco Virchowiano	Comunicantes	% de contagiados				
		V	T	I	D	Total
Pai (167)	Filhos (346)	11,0	1,2	4,9	0,3	17,4
	Filhas (334)	7,5	1,8	3,0	-	12,3
	Total (680)	9,3	1,4	4,0	0,2	14,9
Mãe (92)	Filhos (180)	11,1	1,7	3,9	-	16,7
	Filhas (176)	7,4	2,2	5,1	-	14,7
	Total (356)	9,3	1,9	4,5	-	15,7
Pai e Mãe (30)	Filhos (74)	25,7	5,4	8,1	-	39,2
	Filhas (55)	20,0	1,8	1,8	-	23,6
	Total (129)	23,2	3,8	5,4	-	32,4
Marido (271) Mulher (159)	Mulher (271)	2,9	6,3	3,7	-	12,9
	Marido (159)	5,0	5,0	3,1	-	13,8
	Total (430)	4,0	5,8	3,5	-	13,3

Na Tabela 2.8 fica logo evidente que, ao lidar com o risco intrafamiliar de contágio da hanseníase, devemos distinguir os tipos e grupos dessa doença. Realmente, se tal distinção não tivesse sido feita seríamos induzidos a concluir que a taxa de contágio da hanseníase entre cônjuges (13,3%), com contato íntimo e prolongado, não difere significativamente daquela observada em filhos de pai (14,9 %) ou de mãe (15,7 %) com o tipo virchowiano da doença. Entretanto, quando se levam em conta os tipos e grupos de hanseníase torna-se claro que os parentes consangüíneos de pacientes virchowianos têm maior probabilidade de mostrar o mesmo tipo polar de hanseníase (9,3 %) do que os cônjuges (não-consangüíneos) desses pacientes (4%), apesar do maior contato entre esses últimos. Essa conclusão foi confirmada por Smith *et al.* (1978), que observaram ser a hanseníase virchowiana, em famílias filipinas, cerca de três vezes mais prevalente em indivíduos com pai ou mãe virchowianos do que em filhos de pais sem hanseníase. Essa diferença não foi constatada quando os filhos de pacientes com outras formas de hanseníase foram comparados aos filhos de casais não-hansenianos.

Outra conclusão que pode ser extraída dos dados da Tabela 2.8 é que a freqüência de hanseníase virchowiana nos filhos de casais com um dos cônjuges afetado por esse tipo de hanseníase não depende do sexo do genitor hanseniano. Por coincidência, a proporção de indivíduos virchowianos nas famílias em que o pai manifestava hanseníase virchowiana foi exatamente a mesma observada nos casos em que o genitor virchowiano era a mãe (9,3%).

A freqüência significativamente mais alta de pacientes virchowianos entre os filhos de pai e mãe virchowianos (23,2%) está de acordo com a hipótese de que deve existir um componente genético do hospedeiro responsável pela proliferação do *M. leprae*. Entretanto, está claro que esses dados também podem ser usados para enfatizar a importância que a maior exposição ao *M. leprae* teria para a manifestação da hanseníase virchowiana.

A associação familiar de uma moléstia infecciosa, em uma população que habita uma região onde ela tem prevalência alta, também pode ser demonstrada pelo estudo de irmandades que incluem pelo menos um indivíduo com a doença (Beiguelman, 1968_a). Esse tipo de análise leva em conta que, nas irmandades, se a probabilidade de encontro de um indivíduo com a moléstia infecciosa em estudo for semelhante à prevalência dessa doença na população, então o número observado de irmandades com um e com mais de um

caso afetado por tal doença não deve diferir daquele esperado numa distribuição binomial truncada. Desse modo, em N irmandades com um determinado tamanho n , o número esperado daquelas com somente um doente será $S = \frac{N(np^{n-1}q)}{1-p^n}$, enquanto que o número

esperado de irmandades com mais de um doente será $M = \frac{N[1-(p^n + np^{n-1}q)]}{1-p^n}$. Nessas

fórmulas q é a probabilidade de ocorrência de um doente e $p = 1 - q$ é a probabilidade de isso não acontecer. Evidentemente, para conhecer o total de irmandades com somente um doente e com mais de um doente bastará obter os somatórios de S e de M , respectivamente.

Esse método foi aplicado em 1968, num estudo de 961 irmandades, que constituíam, praticamente, todas aquelas com 2 até 15 indivíduos residentes em Campinas, SP, que incluíam pelo menos um hanseniano (Beiguelman, Dall'Áglio e Silva, 1968). Depois de atribuir diferentes valores a q , constatou-se que a hipótese de recorrência familiar aleatória da hanseníase somente ficava satisfeita se a prevalência dessa moléstia tivesse um valor entre 80 a 100 por 1.000 habitantes (Tabela 3.8). Visto que isso é um absurdo, pois a prevalência da hanseníase em Campinas nunca havia atingido atingiu 3 por 1.000 habitantes, a hipótese de que a recorrência familiar dessa doença é aleatória teve que ser rejeitada, aceitando-se a hipótese alternativa de que ela apresenta associação familiar.

Tabela 3.8. Distribuição de 961 irmandades com pelo menos um hanseniano (n = tamanho da irmandade; N = número de irmandades; q = prevalência da moléstia). Dados de Beiguelman, Dall'Áglio e Silva (1968).

Irmandades		Nº. de hansenianos							Nº. esperado de irmandades com um único hanseniano		
N	N	1	2	3	4	5	6	7	$q = 0,003$	$q = 0,080$	$q = 0,100$
2	65	63	2	-	-	-	-	-	64,8*	62,3	61,6
3	109	92	10	7	-	-	-	-	108,3*	100,0*	97,7
4	132	109	19	4	0	-	-	-	130,8*	116,0	111,9
5	132	106	17	6	3	0	-	-	130,4*	111,0	105,7
6	140	107	26	5	2	0	0	-	137,9*	112,5	105,8
7	110	84	18	5	3	0	0	0	108,0*	84,4	78,4
8	108	74	18	9	4	2	0	1	105,7*	79,2	72,6
9	67	49	12	3	1	1	1	0	65,4	46,9	42,4*
10	61	44	6	4	2	2	2	1	59,4*	40,7	36,3*
11	18	15	2	1	0	0	0	0	17,5*	11,5	10,1
12	13	10	2	0	1	0	0	0	12,6*	7,9	6,8
13	4	2	2	0	0	0	0	0	3,8	2,3	2,0
14	1	0	0	1	0	0	0	0	1,0 *	0,5	0,5
15	1	1	0	0	0	0	0	0	1,0	0,5	0,4
Total	961	756	134	45	16	5	3	2	946,6*	775,8	732,2

* Desvios significativos.

Essa conclusão não pôde ser confirmada por Morton *et al.* (1972), que estudou irmandades do Atol de Pinguelape, na Micronésia, onde a prevalência da hanseníase era extremamente alta, pois, de acordo com Sloan *et al.* (1972) ela era de 66: 1.000 e, de acordo com Morton *et al.* (1972), ela atingia 81,6: 1.000. De fato, na Tabela 4.8 pode-se constatar que a hipótese nula de recorrência aleatória da hanseníase nas irmandades estudadas por Morton *et al.* (1972) tem que ser aceita, uma vez que as proporções observadas não se desviam significativamente, seja quando se emprega $q = 0,066$, seja quando se usa $q = 0,0816$, isto é, quando se tomam as prevalências citadas, respectivamente, por Sloan *et al.* (1972) e por Morton *et al.* (1972).

Tabela 4.8. Distribuição de 79 irmandades da Micronésia com pelo menos um hanseniano (n = Tamanho da irmandade; N = número de irmandades; q = prevalência da moléstia).
Dados de Morton *et al.* (1972).

Irmandades		Nº. de hansenianos		Nº. esperado de irmandades com um único hanseniano	
n	N	1	2	$q = 0,066$	$q = 0,0816$
2	15	15	0	14,49	14,36
3	11	8	3	10,26	10,08
4	9	8	1	8,10	7,88
5	13	12	1	11,29	10,89
6	10	8	2	8,38	7,99
7	7	5	2	5,65	5,34
8	8	6	2	6,22	5,83
9	2	0	2	1,50	1,39
10	1	1	0	0,72	0,66
11	2	1	1	1,39	1,26
12	1	0	1	0,67	0,60
Total	79	64	15	68,67	66,28

Essa discrepância decorre, evidentemente, do surpreendente número reduzido de irmandades com mais de um caso de hanseníase, no estudo de Morton *et al.* (1972). Aliás, numa população com tão alta prevalência de hanseníase, como a estudada no Atol de Pinguelape, chama a atenção não apenas esse fato, mas a constatação de que nas irmandades estudadas houve, no máximo, dois indivíduos afetados por essa moléstia.

Sabendo-se que:

1. à época das investigações dessas famílias, a freqüência de pacientes virchowianos entre os hansenianos do Atol de Pinguelape era, praticamente, a metade (22%, segundo Sloan *et al.*, 1972) da observada em hansenianos brasileiros (45%, segundo Mattos, 1964);

2. nas famílias de pacientes virchowianos a probabilidade de encontro daquelas com mais de um hanseniano é o dobro da estimada para hansenianos com outra forma da moléstia (Kapoor, 1963);

parece plausível supor que a discrepância entre os resultados observados em Campinas e no Atol de Pinguelape possam ser conseqüência da menor proporção de pacientes virchowianos na população dessa ilha da Micronésia.

De qualquer modo, atualmente, todos os trabalhos que se seguiram a esses aqui mencionados vieram a confirmar a existência de associação familiar na hanseníase.

3. Maior concordância da moléstia infecciosa em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos

Quando se constata que a proporção de pares de gêmeos concordantes quanto a uma moléstia constitucional é significativamente mais alta entre os monozigóticos do que entre os dizigóticos, aceita-se logo que tal doença depende de um componente genético importante. Essa conclusão a respeito da participação de um componente genético importante dos seres humanos também pode ser estendida a muitas moléstias infecciosas que apresentam maior concordância em pares monozigóticos do que em dizigóticos. Assim, por exemplo, em dados a respeito de 308 tuberculosos que tinham um irmão gêmeo verificou-se que 78 eram monozigóticos e 230 dizigóticos (Kallmann e Reisner, 1943). Ao constatar que 68 dos 78 pares monozigóticos (87,2%) eram concordantes quanto à tuberculose, enquanto apenas 59 dos 230 pares dizigóticos (25,6%) mostravam concordância quanto a essa doença, ficava fácil concluir que a suscetibilidade e a resistência ao *Mycobacterium tuberculosis* dependem de um componente genético importante dos seres humanos, porque $\chi^2 = 90,997$; 1 g.l.; $P \ll 0,001$.

Os dados a respeito da poliomielite paralisante em gêmeos (Herndon e Jennings, 1951) também permitem concluir a favor da importância de um componente genético humano para a manifestação dessa doença, pois a proporção de concordância de poliomielite paralisante em 14 pares monozigóticos foi de 35,7%, enquanto que em 33 pares dizigóticos apenas 6,1 % foram concordantes.

O método dos gêmeos não pode, entretanto, ser estendido a todas moléstias infecciosas, sem que sejam tomadas algumas cautelas. De fato, em relação a doenças como a hanseníase, que se manifestam sob diferentes expressões clínico-patológicas, os estudos de gêmeos não podem ficar restritos a uma simples comparação da proporção de

concordância da moléstia em pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos coletados aleatoriamente, sendo necessário que essa coleta obedeça algumas condições (Beiguelman, 1972, 1974, 1978)

A primeira dessas condições é a de que tanto os pares monozigóticos quanto os dizigóticos tenham as mesmas oportunidades de exposição ao agente infeccioso. A melhor maneira de satisfazer essa condição é, pois, averiguar os gêmeos a partir de pacientes que oferecem risco de contágio. Se a doença estudada fosse a hanseníase, os gêmeos deveriam ser averiguados a partir de pacientes bacilíferos. Os pacientes virchowianos são a melhor opção para servirem de caso-índice, porque os dimorfos são instáveis. Os pacientes com hanseníase tuberculóide em reação, apesar de poderem mostrar alto índice baciloscópico, também não podem ser considerados como caso-índice, porque muitos deles podem ficar bacteriologicamente negativos sem tratamento (Bechelli e Guinto, 1970).

Se a moléstia infecciosa ocorrer mais freqüentemente em indivíduos de um dos sexos, como é o caso da hanseníase, que, pelo menos em pessoas com mais 14 anos, incide mais freqüentemente naquelas do sexo masculino (Beiguelman, Silva e Dall'Aglio, 1968), deve-se comparar pares masculinos monozigóticos e dizigóticos separadamente dos femininos. Os pares de gêmeos dizigóticos de sexos diferentes não devem ser incluídos para comparação.

A terceira condição de importância fundamental é a de incluir somente pares informativos na amostra de pares monozigóticos e dizigóticos a serem investigados quanto à concordância da moléstia infecciosa. No caso da hanseníase, os pares de gêmeos que incluem pelo menos um paciente com hanseníase indeterminada ou dimorfa não podem ser considerados como informativos, porque a concordância ou discordância observada pode ser espúria, visto que tanto os pacientes indeterminados quanto os dimorfos são instáveis. Além disso, os pacientes com hanseníase indeterminada não podem ser incluídos entre os casos-índice para estudo de gêmeos, porque apresentam índice baciloscópico baixo, não sendo, por isso, contagiosos.

Os pares compostos por gêmeos com hanseníase tuberculóide também não podem ser utilizados para comparação da proporção de concordância da hanseníase, seja por causa de seu baixo índice baciloscópico, seja pelo viés que podem provocar. Realmente, pelo fato de que, às vezes, as lesões tuberculóides não são percebidas, os casos de hanseníase

tuberculóide que são esporádicos são menos freqüentemente detectados do que aqueles que ocorrem em famílias com mais de um hanseniano. Por isso, certas situações de amostragem poderiam propiciar um excesso de pares concordantes em um ou outro grupo de gêmeos, o que distorceria as conclusões em um ou outro sentido, sendo essa distorção impossível de ser avaliada.

A essa altura parece claro que, no caso da hanseníase, os gêmeos devem ser averiguados a partir de pacientes virchowianos, sendo incluídos para estudo apenas os pares que têm um gêmeo do mesmo sexo afetado por hanseníase virchowiana ou tuberculóide. Quando os dois elementos de um par são virchowianos eles são classificados como concordantes, sendo discordantes os pares compostos por um gêmeo virchowiano e outro tuberculóide. Também podem ser classificados como discordantes os pares de gêmeos que incluem um paciente virchowiano e um indivíduo sadio, desde que este último tenha convivido com o doente durante mais de cinco anos após o início da hanseníase. É claro que a inclusão desses pares para análise depende, também, da gravidade da hanseníase virchowiana e da regularidade do tratamento do paciente, visto que a contagiosidade depende desses fatores.

Lamentavelmente, os estudos de gêmeos para investigar a importância da variabilidade genética humana na determinação da suscetibilidade à infecção pelo *M. leprae*, além de poucos (Spickett, 1962; Mohamed-Ali, 1965; Mohamed-Ali e Ramanujam, 1966; Chakravarti e Vogel, 1973, 54), não levaram em consideração os requisitos aqui apresentados.

Antes de encerrar este tópico sobre estudo de gêmeos é importante assinalar que, se a proporção de concordância de pares monozigóticos for alta em relação a uma moléstia infecciosa, mas não diferir significativamente daquela observada nos pares dizigóticos, isso não servirá para concluir que não existe um componente genético importante na determinação dessa moléstia. Realmente, se a grande maioria dos indivíduos de uma população tiver um componente genético que confere suscetibilidade a um certo agente infeccioso, o fato de os gêmeos monozigóticos terem o mesmo genótipo terá pouca influência sobre os resultados, pois os dizigóticos também terão alta probabilidade de possuir o genótipo que determina suscetibilidade à infecção.

4. Risco empírico de contrair a moléstia infecciosa correlacionado ao coeficiente de consangüinidade entre o comunicante e o foco.

Se o *risco empírico* de um indivíduo contrair uma moléstia infecciosa, que é uma probabilidade calculada com base nas frequências observadas, for proporcional ao grau de parentesco consangüíneo entre ele e o foco, esse resultado poderá ser utilizado como um argumento a favor da existência de um componente genético importante que intervém no condicionamento da suscetibilidade à infecção em estudo. Contudo, não podemos ignorar que a consanguinidade próxima está quase sempre associada com a contigüidade estreita e com período mais longo de coabitação.

5. Variação racial da prevalência ou da incidência da moléstia infecciosa

Visto que as diferenças raciais decorrem da diversidade das frequências gênicas, a variação racial da prevalência ou da incidência de uma moléstia infecciosa poderá ser um indício da existência de um componente genético importante na determinação da suscetibilidade a seu agente etiológico, mormente se os diferentes grupos raciais analisados viverem em um mesmo habitat e não houver diferenças sócio-culturais e econômicas entre eles. Por isso, os dados a respeito da incidência média anual de poliomielite no Havaí, durante o período entre 1939 e 1947, juntamente com os estudos de gêmeos, falam a favor da existência de um componente genético determinante da suscetibilidade ao vírus causador dessa doença (Sabin, 1951). Assim, entre crianças que viviam na mesma vizinhança e frequentavam escolas sem segregação racial foram constatados os seguintes valores de incidência por 100.000: caucasóides = 10,2; parcialmente havaianos = 9,0; japoneses = 3,9; chineses = 2,7; filipinos = 1,6; havaianos = 1,3.

Em relação à tuberculose é bastante conhecido o fato de que os judeus asquenazitas (oriundos da Europa central) apresentavam menor taxa de mortalidade por tuberculose do que os não-judeus que com eles conviviam, apesar de os dois grupos mostrarem a mesma proporção de positividade à prova tuberculínica (Perla e Marmorston, 1941). O mesmo, entretanto, não ocorre com os judeus de origem iemenita, cuja alta suscetibilidade à tuberculose é atribuída ao fato de não terem estado sujeitos à pressão seletiva dessa doença, que grassou durante séculos nos guetos europeus (Dubos e Dubos, 1952).

Igualmente conhecida é a baixíssima resistência que as populações indígenas das Américas tinham à varíola, atribuindo-se a essa doença a responsabilidade pela dizimação de cerca da metade dos Aztecas. Acredita-se, inclusive, que a varíola tenha sido transmitida

a esse povo em 1520 por um dos soldados de Cortez e que um dos primeiros exemplos da guerra biológica tenha sido dado por colonizadores norte-americanos no século 19. Conhecendo a alta suscetibilidade dos índios à varíola, alguns desses colonizadores teriam distribuído, propositalmente, mantas infectadas por indivíduos variolosos aos indígenas, causando, com isso, o extermínio de grande número de índios Mandan, Assinboin e Crow (Motulsky, 1960).

A observação de que uma moléstia infecciosa ocorre com frequência elevada ou que ela causa maior taxa de mortalidade em populações que constituem pequenos isolados genéticos, não só pode falar a favor de que existe a intervenção de um componente genético na determinação da suscetibilidade à moléstia, mas que o mesmo pode ser recessivo. Isso porque nos isolados de pequeno tamanho o coeficiente médio de endocruzamento é elevado, proporcionando, assim, maior probabilidade de encontro de homozigotos. Os dados a respeito das altas taxas de contágio, de óbito e de paralisia causadas pela poliomielite em isolados canadenses da Groenlândia e em algumas ilhas vêm ao encontro das sugestões de recessividade da suscetibilidade ao vírus dessa enfermidade que foram apresentadas na literatura pertinente a partir de estudos familiares (Addair e Snyder, 1942; Aycock, 1942; Sabin, 1951).

Foi a observação de que entre os negros africanos era altíssima a proporção daqueles que mostram resistência completa à malária causada pelo *Plasmodium vivax* que conduziu à pesquisa da causa genética dessa resistência. Sabendo-se, também, que em caucasóides é um acontecimento raro o encontro de indivíduos sem os antígenos Fy^a e Fy^b do sistema sangüíneo Duffy, isto é, com o grupo sangüíneo $Fy(a-b-)$, decorrente do genótipo $FyFy$, e que em negros africanos a frequência desse grupo sangüíneo é muito alta, podendo atingir valores, muitas vezes até de 100%, como se pode constatar nos dados coletados por Mourant *et al.* (1976), passou a ser de crucial importância investigar a participação desse sistema sangüíneo na determinação da resistência ao *P. vivax*.

Graças ao trabalho de Miller *et al.* (1976) ficou-se sabendo que a presença dos antígenos Fy^a ou Fy^b ou de ambos na superfície das hemácias é condição necessária para que os merozoítos penetrem nessas células. Desse modo, os indivíduos com genótipo, $FyFy$, isto é, com grupo sangüíneo $Fy(a-b-)$ ficam preservados da malária por *P. vivax*, pois suas hemácias não oferecem receptores aos merozoítos. Essa proteção somente é

encontrada em indivíduos homocigotos $FyFy$, mas não em heterocigotos do gene Fy , conforme ficou demonstrado numa investigação dos grupos sanguíneos do sistema Duffy ao nível molecular em uma área de malária endêmica (Cavasini *et al.*, 2001).

Apesar de a infecção de indivíduos saudáveis pelo *P. vivax* raramente resultar em morte, pode-se supor que ela tivesse provocado óbito ao afetar crianças subnutridas e sujeitas a outras doenças infecciosas endêmicas, como é o caso, até hoje, de numerosas crianças africanas. Desse modo poder-se-ia explicar a eliminação dos genes Fy^a e Fy^b das populações negras da África e o aumento do alelo Fy , até o *P. vivax* desaparecer dessa região. É claro, porém, que esse fenômeno notado na África pode ter outra versão. Assim, pode-se supor que as populações negras africanas eram quase todas $Fy(a-b-)$ e que, por isso, não foi possível à malária causada pelo *P. vivax* tomar-se endêmica entre elas (Livingstone, 1984).

Aqui parece importante assinalar que o reconhecimento da explicação monogênica para a resistência dos seres humanos à infecção pelo *P. vivax* ajudou a abalar a tendência de generalizar a interpretação poligênica para todos os mecanismos de resistência e suscetibilidade às moléstias infecciosas, que existia entre os geneticistas. Por sinal, essa tendência era descabida, visto que os estudos de experimentação em animais, ao demonstrar que algumas infecções em mamíferos dependiam de sistemas monogênicos dos animais experimentais, permitiam supor que o mesmo mecanismo pudesse atuar nos seres humanos.

Realmente, de há muito já se sabia que a inoculação intracerebral do vírus da febre amarela em camundongos de quatro semanas provoca 100% de mortalidade nos da linhagem *Swiss* e nenhuma letalidade nos da linhagem *Pri* (Sabin, 1952). Tal inoculação também não provoca mortalidade nos camundongos obtidos por cruzamento *Swiss* × *Pri* (geração F_1), nem naqueles obtidos dos cruzamentos com os da linhagem *Pri*. Contudo, a inoculação da mesma dose provoca uma proporção de mortalidade que não se desvia significativamente de 25% nos filhos de híbridos de *Swiss* com *Pri* cruzados entre si (geração F_2), e de 50% nos híbridos de F_1 cruzados com *Swiss*. Como se vê, tais resultados, resumidos na Tabela 5.8, permitem aceitar que a suscetibilidade ao vírus da febre amarela nos camundongos é determinada monogenicamente e supor que uma situação semelhante exista na espécie humana.

Tabela 5.8. Resultados da inoculação intracerebral de 10.000 vírus de febre amarela (linhagem UD) em camundongos de quatro semanas (Sabin, 1952).

Camundongos		Mortalidade (%)		Genótipo	
Linhagem	No.	Obs.	Esp.	Pais	Prole
Swiss	300	100	100	<i>aa</i> × <i>aa</i>	<i>aa</i>
Pri	100	-	-	<i>AA</i> × <i>AA</i>	<i>AA</i>
F ₁	51	-	-	<i>aa</i> × <i>AA</i>	<i>Aa</i>
F ₂	213	28,2	25	<i>Aa</i> × <i>Aa</i>	<i>AA</i> : <i>2Aa</i> : <i>aa</i>
F ₁ × Pri	79	-	-	<i>Aa</i> × <i>AA</i>	<i>AA</i> : <i>Aa</i>
F ₂ × Swiss	90	50	50	<i>Aa</i> × <i>aa</i>	<i>Aa</i> : <i>aa</i>

Outro dado interessante obtido da experimentação animal e que pode ser estendido à espécie humana diz respeito ao fato de que certos fatores hereditários conferem resistência a vários microrganismos filogeneticamente relacionados. Assim, por exemplo, o gene que condiciona o fator depressor da multiplicação de vírus no camundongo protege-o contra todo um grupo de vírus afins (febre amarela, febre oriental do Nilo, encefalite St. Louis e encefalite tumoral primaveril), mas não lhe dá proteção a infecções por outros vírus que atacam o sistema nervoso central (encefalomielite oriental e ocidental, poliomielite, raiva, meningite linfocítica, herpes vírus e febre do Rift Valley (Sabin, 1954).

6. Possibilidade de sobrepor os resultados da experimentação em animais a observações na espécie humana

A possibilidade de sobrepor os resultados da experimentação em animais a observações feitas na espécie humana pode ser usada para indicar a existência de um componente genético importante relacionado à resistência e suscetibilidade a moléstias infecciosas. Aos exemplos mencionados acima podemos acrescentar as observações feitas na Índia, a respeito da taxa de mortalidade de ratos por peste bubônica (Sokhey e Chitre, 1937), as quais têm sido usadas como argumento falando a favor da existência de um componente genético que interviria na determinação da suscetibilidade à *Pasteurella pestis*.

Esses autores inocularam uma quantidade padrão de *P. pestis* em ratos capturados em diferentes cidades da Índia e verificaram que a taxa de mortalidade por peste entre esses animais era inversamente proporcional ao período de tempo em que a cidade esteve exposta à doença. De fato, nas cidades em que não havia sido assinalada a ocorrência de peste nos 30 anos anteriores à captura dos animais, a taxa de mortalidade dos ratos atingiu 91%,

enquanto que nas cidades onde a ocorrência de peste havia sido recente a taxa de mortalidade era de 10%.

Se essa conclusão for extrapolada para as populações humanas, as observações de que na África do Sul os descendentes de europeus são mais resistentes à peste pulmonar do que os negros, e estes mais resistentes do que os de origem asiática, poderiam ser interpretadas como uma decorrência de causas genéticas. Assim, os descendentes de europeus seriam aqueles cujos ancestrais passaram pelo crivo da seleção natural causada pela peste que, no século 14, exterminou, no mínimo, um quarto da população européia. Essa interpretação, entretanto, pode ser criticada, pois as condições sócio-econômicas das populações caucasóides e não-caucasóides da África do Sul são bem diferentes.

O trabalho de Lurie e de sua escola (Lurie *et al.*, 1952), a respeito da seleção de linhagens de coelhos resistentes e suscetíveis à tuberculose, permitem tomar os resultados dessa experimentação como modelo para interpretar a suscetibilidade à tuberculose no homem. De acordo com esses trabalhos, as linhagens de coelhos altamente resistentes ao *Mycobacterium tuberculosis* cruzadas com as linhagens altamente suscetíveis ao bacilo, produziram uma geração F₁ com resistência intermediária. O retrocruzamento dos indivíduos da geração F₁ com os da linhagem altamente resistente deu origem a indivíduos com resistência semelhante a essa última, enquanto que o retrocruzamento dos indivíduos da geração F₁ com os da linhagem suscetível deu origem a indivíduos mais resistentes do que os da linhagem ancestral suscetível. Lurie e seus colaboradores concluíram que na resistência natural à tuberculose intervêm fatores múltiplos, complexos e cumulativos, mas que os fatores que condicionam resistência à tuberculose podem ser interpretados como dominantes em relação àqueles que condicionam suscetibilidade.

7. Associação entre polimorfismos e moléstias infecciosas

A investigação de possíveis associações entre polimorfismos genéticos e moléstias infecciosas é uma linha de trabalho que já foi mais utilizada por geneticistas do que ela o é hoje. Nesse tipo de pesquisa, o objetivo principal pode ser o de investigar se uma determinada moléstia infecciosa estaria incluída entre as forças seletivas que, eventualmente, contribuem para a manutenção de um ou de mais polimorfismos, ou pode ser o oposto, isto é, o de averiguar se é possível explicar a suscetibilidade e a resistência a

uma certa moléstia infecciosa por intermédio da associação entre ela e um determinado polimorfismo genético.

Aparentemente, deveria dar na mesma ser um ou outro o objetivo principal desse tipo de trabalho, porque a metodologia de investigação é idêntica. Isso, porém, não é verdade, porque o nível de exigência em relação aos resultados difere muito segundo a finalidade da pesquisa. De fato, no primeiro caso, a detecção de uma associação, ainda que pequena, entre o polimorfismo e a moléstia, desde que significativa, já satisfaz o pesquisador, porque tal resultado pode contribuir para elucidar a manutenção do polimorfismo estudado. Entretanto, quando o objetivo principal é o encontro de uma explicação para a suscetibilidade ou resistência a uma moléstia infecciosa, a associação entre o polimorfismo que está sob análise e a doença deve, evidentemente, ser muito alta, para que tal associação possa ter valor diagnóstico e(ou) prognóstico.

As pesquisas que perseguiram esses objetivos mostraram um número apreciável de resultados negativos ou contraditórios (Beiguelman, 1967, 1982, 1983) porque, na maioria das vezes, os polimorfismos genéticos investigados foram escolhidos aleatoriamente, isto é, sem que houvesse qualquer indicação lógica de que a suscetibilidade à doença estudada pudesse depender dos genes polimórficos sob análise. Isso não significa, é claro, que mesmo quando se tem uma indicação lógica para investigar a associação entre um polimorfismo e uma doença infecciosa deve-se esperar, obrigatoriamente, o encontro de um resultado positivo.

Realmente, sabe-se, por exemplo, que muitos microrganismos têm especificidades serológicas semelhantes aos aglutinógenos A, B e H do sistema sanguíneo ABO. Seria lógico, pois, que as pessoas do grupo sanguíneo A ou AB fossem mais suscetíveis a infecções por microrganismos com antígenos A-símiles, porque elas são incapazes de produzir aglutinina anti-A e, dessa maneira, se defender dessas infecções. Por razões análogas, as pessoas do grupo sanguíneo B ou AB deveriam ser mais suscetíveis a microrganismos com antígenos B-símiles, e as do grupo sanguíneo O às bactérias com antígenos H-símiles. Essas hipóteses, no entanto, não puderam ser comprovadas, talvez porque os microrganismos têm múltiplas especificidades antigênicas dentre as quais as A, B e H-símiles não são, necessariamente, as mais importantes (Springer e Wiener, 1962).

Um outro tipo de abordagem, no campo de estudos aqui em discussão, é o de procurar averiguar se um dentre os vários caracteres que definem a norma de reação dos seres humanos a um agente infeccioso constitui um polimorfismo genético (Beiguelman, 1967). Esse enfoque, que requer o conhecimento da fisiopatologia da moléstia, deu certo na hanseníase, pelo estudo da distribuição familiar da reação de Mitsuda (Beiguelman, 1962, 1965, 1971, 1982, 1983; Beiguelman e Quagliato, 1965; Feitosa *et al.*, 1996), como tivemos oportunidade de verificar no capítulo sobre “A análise familiar de polimorfismos” ao estudarmos essa reação cuja positividade indica resistência à hanseníase virchowiana (Dharmendra e Chatterjee, 1955; Quagliato, 1962).

O ESTUDO DE ALGUNS MODELOS

As dificuldades existentes para investigar os mecanismos genéticos que interferem na determinação da resistência e suscetibilidade às infecções não devem impedir a análise de modelos a respeito da seleção natural, que levem em conta as moléstias infecciosas. Ao contrário, tal tipo de discussão deve ser estimulado, pois os genes que determinam anomalias constitucionais têm dinâmica bastante diferente daquela que apresentam os genes responsáveis pela suscetibilidade a infecções.

De fato, quando se estuda o efeito seletivo contra anomalias constitucionais, considera-se que elas sempre estiveram sujeitas a alto coeficiente seletivo, o que equivale a aceitar que os genes por elas responsáveis sempre tiveram baixa frequência na população. Contudo, em relação a genes que conferem suscetibilidade a infecções, pode-se aceitar que, em um determinado ambiente e durante um certo tempo, os caracteres determinados por tais genes não estiveram, praticamente, sujeitos a seleção, o que pode permitir que eles sejam encontrados com frequência elevada na população, pelo menos até o início do processo seletivo.

Iniciemos, pois, as discussões deste tópico supondo um par de alelos autossômicos A, a encontrados com frequências p e q iguais ($p = q = 0,5$), em uma população que está em equilíbrio de Hardy e Weinberg em relação aos genótipos AA, Aa e aa . Suponhamos, ainda, que o alelo A , tanto em homozigose quanto em heterozigose confere suscetibilidade a uma infecção por um microrganismo X , que provoca a morte dos indivíduos a ele suscetíveis, e que está ausente do ambiente onde vive a população de nosso exemplo.

Se o microrganismo X for introduzido no ambiente em que vive a população teórica em apreço, várias situações poderão ser vislumbradas. A mais extrema é aquela na qual todos os indivíduos AA e Aa são eliminados da população em uma única geração, após uma epidemia que exterminaria praticamente 75% dos indivíduos que a compõem, pois admitimos que os alelos A e a têm frequências idênticas ($p = q = 0,5$). Outras situações que podemos entrever levam em conta a possibilidade de o coeficiente seletivo contra os portadores do gene A não aumentar de $s = 0$ para $s = 1$, mas que s tome valores intermediários ($0 < s < 1$) em consequência de:

a) terapêutica que impeça a mortalidade de parte dos portadores do gene A , mas não impeça as seqüelas da doença provocada pelo organismo X em parte ou em todos os indivíduos AA e Aa ;

b) ocorrência de mutantes do microrganismo X, que provocam uma moléstia sem as características de malignidade do microrganismo original;

c) distribuição geográfica ou estratificação da população, capaz de proporcionar diferentes oportunidades de contágio aos portadores do alelo A .

Nessas condições, é evidente que a frequência do gene A diminuiria mais lentamente, sendo o processo seletivo sustado somente após a erradicação do microrganismo X ou pela vacinação de todos os indivíduos suscetíveis.

Consideremos, agora, que, na população de nosso exemplo, o gene a fosse o responsável pela suscetibilidade à infecção fatal provocada pelo microrganismo X. Nesse caso, admitindo seleção total de todos os indivíduos homozigotos aa , ter-se-ia, no momento em que se iniciasse o processo seletivo, que a eliminação do gene a seria feita com grande intensidade durante as primeiras gerações de seleção. Entretanto, à medida que esse gene diminuísse a sua frequência, o efeito da seleção seria menos intenso, como se pode verificar na Figura 2.8. Assim, duas gerações após a inicial a frequência do alelo a se reduziria à metade, pois passaria de $q = 0,5$ para $q_2 = \frac{q}{1+2q} = 0,25$. Já, por exemplo, a diferença da frequência do alelo a entre a 10^a e a 11^a geração sob seleção total dos indivíduos aa seria mínima porque $q_{10} = 0,0833$ e $q_{11} = 0,0769$, o que equivale a dizer que a frequência do alelo a na 11^a geração corresponderia a 92% da observada na geração anterior.

Se admitirmos a atuação de fatores que tornem a seleção dos indivíduos *aa* incompleta, concluiremos que tais fatores serão mais eficazes para a preservação do gene *a* do que para a preservação do alelo *A* quando os portadores de *A* estão sujeitos a processo seletivo. Em condições semelhantes, a seleção contra portadores de genes com efeito dominante é mais eficiente do que aquele que opera contra indivíduos com um fenótipo recessivo.

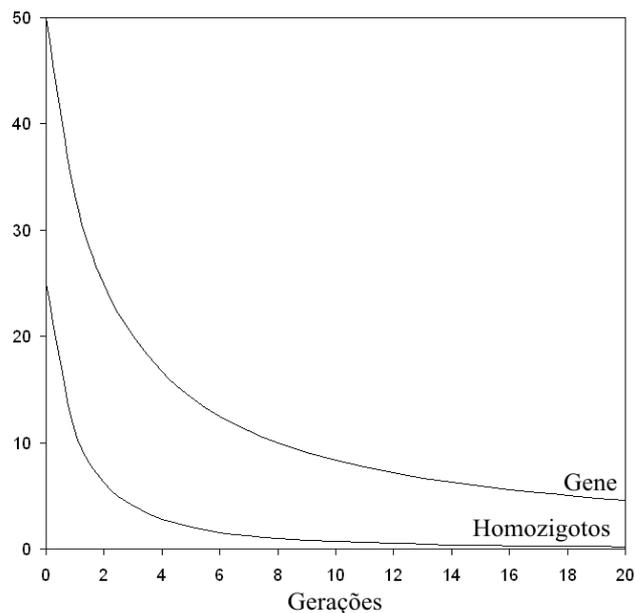


Figura 2.8. Efeito da seleção total, durante 20 gerações, contra um gene que somente se expressa em homozigose e que, na geração inicial, ocorre com alta frequência na população.

Consideremos, agora, o caso de a suscetibilidade à infecção pelo microrganismo X ter determinação poligênica. A título de exemplificação levemos em conta apenas dois pares de alelos (*A,a* e *Bb*), em uma população em equilíbrio genético em relação aos genótipos por eles determinados, e analisemos os resultados de duas situações alternativas, isto é, que somente os indivíduos com o genótipo *aabb* são suscetíveis ou que somente eles são resistentes à infecção pelo microrganismo X.

No caso de apenas os indivíduos *aabb* serem suscetíveis, o efeito seletivo seria comparável àquele em que o genótipo *aabb* determina uma anomalia constitucional sujeita à seleção. Em outras palavras, o processo seletivo contra o sistema poligênico será menos eficiente do que aquele que opera contra sistemas monogênicos. Por outro lado, em

decorrência da lentidão da eliminação dos genes de sistemas poligênicos, haverá mais tempo para o desenvolvimento de mutantes do microrganismo X que provocam infecções com características benignas.

Ao considerar a segunda alternativa, isto é, a de que somente os indivíduos *aabb* são resistentes à infecção fatal pelo microrganismo X, tem-se que, em uma população na qual os genes *A,a* e *B, b* ocorrem com a mesma frequência ($p_1 = q_1 = p_2 = q_2 = 0,5$) haveria uma verdadeira catástrofe quando esse microrganismo fosse introduzido na população. De fato, em uma única geração poderia haver a eliminação de 93,75% dos indivíduos, porque $1 - q^4 = 1 - 0,0625 = 0,9375$.

É óbvio que as conclusões a respeito de dois pares de alelos podem ser extrapoladas para situações em que se deve aceitar a participação de mais de dois pares. Desse modo, considerando a primeira alternativa, isto é, a de que somente os indivíduos homocigotos em relação a todos os pares de alelos estariam sujeitos a seleção, ter-se-ia que, em relação a um grande número de pares de alelos, a seleção seria tanto menos eficiente quanto maior fosse o número desses pares. Levando em conta a segunda alternativa, isto é, a de que somente os homocigotos em relação a todos os pares de alelos seriam preservados, ter-se-ia que os resultados seriam tanto mais catastróficos quanto maior fosse o número de pares de genes em jogo na determinação do fenótipo. Evidentemente, é possível vislumbrar outras situações que levam em conta a seleção contra vários estados heterocigóticos.

REFERÊNCIAS

- Addair, J. & Snyder, L.H. Evidence for an autosomal recessive gene for susceptibility to paralytic poliomyelitis. *J. Hered.* 33: 307-309, 1942.
- Aragão, H.B. Myxoma dos coelhos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 20: 225-236, 1927. (Myxoma of rabbits. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 20:237-247, 1927).
- Aycock, W.L. Familial aggregation in poliomyelitis. *Am. J. Med. Sci.* 203: 452-465, 1942.
- Bechelli, L.M. & Guinto, R.S. Some recent laboratory findings of *Mycobacterium leprae*. *Bull. W. H. O.* 43: 559-569, 1970.
- Beiguelman, B. Hereditariedade da reação de Mitsuda. *Rev Bras. Leprol.* 30: 153-172, 1962.
- Beiguelman, B. The genetics of resistance to leprosy. *Int. J. Lepr.* 33: 808-812, 1965.
- Beiguelman, B. Leprosy and Genetics. A review of past research with remarks concerning future investigations. *Bull. W.H.O.* 37: 461-476, 1967.

- Beiguelman, B. *Dinâmica dos genes nas populações e nas famílias*. EDART S. Paulo Livraria Editora Ltda., 1968a.
- Beiguelman, B. Some remarks on the genetics of leprosy resistance. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 17:584-594, 1968b.
- Beiguelman, B. Lepromin reaction. Genetic studies including twin pair analysis. *Acta Leprol.* 44: 5-65, 1971.
- Beiguelman, B. An appraisal of genetic studies on leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 21: 21-52, 1972.
- Beiguelman, B. Um programa multinacional de investigação leproológica utilizando o estudo, de gêmeos. *Ciência e Cultura* 26: 459-468, 1974.
- Beiguelman, B. *Genetics in leprosy*. Em Chatterjee, B.R. (Ed.) *A window on leprosy*, Gandhi Memorial Leprosy Foundation, The Statesman Commercial Press, Calcutta, India: 71-81, 1978.
- Beiguelman, B. Lepra e Genética. *Ciência e Cultura* 34: 1121-1146, 1982.
- Beiguelman, B. Leprosy and Genetics: a review. *Rev. Bras. Genet.* 6: 109-172, 1983.
- Beiguelman, B. & Quagliato, R. Nature and familial character of the lepromin reactions. *Int. J. Lepr.* 33: 800-807, 1965.
- Beiguelman, B., Dall'Aglio, F.F. & Silva, E. da Análise da recorrência familiar da lepra. *Rev. Paul. Med.* 72: 105-110, 1968.
- Beiguelman, B., Silva, E. da & Dall'Aglio, F.F. Lepra e sexo. *Rev. Paul. Med.* 72:120-129, 1968.
- Beiguelman, B., Marchi, A., Hama, T., Amin, C.C., Godoi, M.N.C. & Baptista, T.A. Fecundidade e lepra. *Rev. Paul. Med.* 66: 207-213, 1966.
- Cavasini, C.E., Pereira, F.J.T., Ribeiro, W.L., Wunderlich, G. & Ferreira, M.U. Duffy blood group genotypes among malaria patients in Rondônia, Western Brazilian Amazon. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 34: 591-595, 2001.
- Chakravarti, M.R. & Vogel, F. *A twin study on leprosy*. Geord Thieme Publisliers, Stuttgart, 1973.
- Dharmendra & Chatterjee, B.R. Prognostic value of the lepromin test in contacts of leprosy cases. *Leprosy in India* 27: 149-152, 1955.
- Dubos, R. & Dubos, J. *The white plague: tuberculosis, man and society*. Little, Brown & Co., Boston, 1952.
- Faúndes, A., Cecatti, J.G., Silva, J.L.C.P. & Pinotti, J.A. O problema da mortalidade materna. *Femina* 15: 25-31, 1987.
- Feitosa, M., Krieger, H., Borecki, I., Beiguelman, B. & Rao, D.C. Genetic epidemiology of the Mitsuda reaction in leprosy. *Hum. Hered.* 46:32-35, 1996.
- Gowen, J. Humoral and cellular elements in natural and acquired resistance to typhoid. *Am. J. Hum. Genet.* 4: 285-302, 1952.
- Herndon, C.N. & Jennings, R.G. A twin-fainily study of susceptibility to *poliomyelitis*. *Am. J. Hum. Genet.* 3: 17-46, 1951.
- Kallmann, F.J. & Reisner, D. Twin studies on significance of factors in tuberculosis. *Ann. Rev. Tuberc.* 47: 549-574, 1943.

- Kapoor, P. Epidemiological survey of leprosy in Maharashtra State (India). *Leprosy in India* 35: 83-89, 1963.
- Lalouel, J.M., Rao, D.C., Morton, N.E. & Elston, R.C. A unified model for complex segregation analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 35: 816-826, 1983.
- Livingstone, F.B. The Duffy blood groups, vivax malaria, and malaria selection in human populations: a review. *Hum. Biol.* 56: 413-425, 1984.
- Lurie, M.B., Zappasodi, P., Dannenberg Jr., A.M. & Weiss, G.H. On the mechanism of genetic resistance to tuberculosis and its mode of inheritance. *Am. J. Hum. Genet.* 4: 302-314, 1952.
- Mattos, O. Campanha nacional contra a lepra. Relatório da Assessoria Técnica. *Bol. Serv. Nac. Lepra* 24: 239-275, 1964.
- Miguez-Alonso, A. *Lepra dimorfa. Fundamentos de sua conceituação*. Editora Livro S.A., Rio de Janeiro, 1966.
- Miller, L.H., Mason, S.J., Clyde, D.T. & McGinniss, M.H. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in Blacks. The Duffy-blood-group genotype *FyFy*. *N. Engl. J. Med.* 295: 302-304, 1976.
- Mohamed-Ali, P. Genetic influence in leprosy. *Leprosy in India* 37:252-267,1965.
- Mohamed-Ali, P. & Ramanujam, K. Leprosy in twins. *Int. J. Lepr.* 34: 405-407,1966.
- Morton, N.E., Lew, R., Hussels, I.E. & Little, G.F. Pingelap and Mokil Atolls: historical genetics. *Am. J. Hum. Genet.* 24: 277-289,1972.
- Motulsky, A.G. Metabolic polymorphisms and the role of infectious diseases in human evolution. *Human Biol.* 32: 28-62, 1960.
- Mourant, A.E., Kopec, A.C. & Domaniewska-Sobczak, K. - *The distribution of the human blood groups and other polymorphisms*, 2a. ed., Oxford University Press, London, 1976.
- Neel, J.V. The study of major congenital defects in Japanese infants. *Am. J. Hum. Genet.* 10: 398-445, 1958.
- Opromolla, D.V.A. *Noções de Hansenologia*. Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, Hospital Lauro Souza Lima, Bauru, SP, Brasil, 1981.
- Perla, D. & Marmorston, J. *Natural resistance and Clinical Medicine*. Little, Brown & Co., Boston, 1941.
- Peterson, L.W. & Skinsnes, O.K. Photographic gallery of contributors of the century. *Int. J. Lepr.* 41: 156-176,1973.
- Porrit, R.J. & Olsen, R.E. Two simultaneous cases of leprosy developing in tatoos. *Am. J. Pathol.* 23: 805-817,1947.
- Quagliato, R. Lepra conjugal. *Rev. Bras. Leprol.* 25: 59-68, 1957.
- Quagliato, R. Interpretação das reações limítrofes ou duvidosas do teste lepromínico. *Bol. Serv. Nac. Lepra* 21: 13-34, 1962.
- Rabello, F.A. The indeterminate group of hanseniasis, and its basic connotation: the polar concept. An evaluation and a refutation of the so-called "spectral" approach. *Hansen. Int.* 1: 111- 119, 1976.

- Sabin, A.B. Paralytic consequences of poliomyelitis infection in different parts of the world and in different population groups. *Am. J. Publ. Health.* 41: 1215-1230, 1951.
- Sabin, A.B. Genetic, hormonal and age factors in natural resistance to certain viruses. *Ann. N. Y Acad. Sci.* 54: 936-944, 1952.
- Sabin, A.B. Genetic factors affecting susceptibility and resistance to virus diseases of the nervous system. Em Hooker, D. & Hare, C.C. (Eds.) *Genetics and the inheritance of integrated neurological and psychiatric patterns*. Williams & Wilkens Co., Baltimore, 1954.
- Saldanha, P.H., Cavalcanti, M.A. & Lemos, M.L. Incidência de defeitos congênitos na população de São Paulo. *Rev. Paul. Med.* 63: 211-229, 1963.
- Sloan, N.R., Worth, R.M., Jano, B., Fasal, P. & Shepard, C.C. Acedapsone in leprosy treatment: trial in 68 active cases in Micronesia. *Int. J. Lepr.* 40: 48-52, 1972.
- Smith, D.G., Blumberg, B.S., Guinto, R.S. & Wittenstein, FS. Genetics in Leprosy. Em Chatterjee, B.R. (Ed.) *A window in leprosy*, Gandhi Memorial Leprosy Foundation, The Statesman Commercial Press, Calcutta, India: 82-102, 1978.
- Sokhey, S.S. & Chitre, R.B.G.D. L'immunité des rats sauvages de l'Inde vis-à-vis de la peste. *Bull. Off. Int. Hyg., Publ.* 29: 2093-2096, 1937.
- Spickett, S.G. Genetics and the epidemiology of leprosy. II - The form of leprosy. *Lepr. Rev.* 33: 173-181, 1962.
- Springer, G.F. & Wiener, A.S. Alleged causes of the present-day world distribution of the human ABO blood groups. *Nature* 194: 444-451, 1962.
- Stern, C. *Principles of Human Genetics* W.H. Freeman and Co., San Francisco, USA, 1960.
- Stevenson, A.C. The load of hereditary defects in human population. *Radiat. Res. (Suppl. 1)*: 306-325, 1959.
- Terencio De Las Aguas, J. Inoculación accidental de la lepra por transfusión sanguínea en gemelos univitelinos. *Fontilles* 6: 603-611, 1967.