

Formação de raça do hematozoario do impaludismo resistente á quinina

PELO

Dr. Arthur Neiva,

Assistente.

Ueber die Bildung einer chininresistenten Rasse des Malariaparasiten

VON

Dr. Arthur Neiva,

Assistenten am Institute.

Raras vezes terá havido ocasião de se observar cuidadosamente em material humano tão abundante e, em condições correspondentes quasi ás de uma pesquisa de laboratorio, como a que nos levou a fazer esta comunicação. Assim é, que, durante 11 mezes, em localidade eminentemente palustre ligada por estrada de ferro á cidade do Rio de Janeiro, onde essa molestia raras vezes se manifesta, observámos durante o espaço de 20 mezes a media mensal de 3.000 operarios, que por aí passaram, vindo quasi todos desta cidade e aí permaneceram mais ou menos tempo. Desses individuos, era uma parte submetida obrigatoriamente ao uzo da quinina.

Do que foi observado, e que abaixo descrevemos mais detidamente, reléva o seguinte :

1. *As dozes de quinina e a frequencia da sua administração, que a principio eram suficientes para combater o impaludismo, tornam-se mais tarde insuficientes, de modo a ser indispensavel aumental-as para atin-jir o mesmo fim.*
2. *Os individuos que, graças á quini-zação regular, permaneciam nessa localidade sem ter um só acesso de impaludismo, contraíam-no ao voltar para a cidade livre da malaria, quando julgavam poder cessar o uzo da quinina. (Entre outros ca-zos, o nosso).*

3. *As dozes de quinina que a princi-pio eram eficazes como meio tera-peutico, tornaram-se incapazes, mais tarde, de produzir o mesmo efeito.*

Em Janeiro de 1907, foram iniciados sob a direção do DR. SAMPAIO CORRÊA trabalhos em zonas do Estado do Rio de Janeiro denominadas Xerém e Mantiquira, com o fim de utilizar e transportar as aguas dos rios destes nomes, para o abastecimento da cidade do Rio de Janeiro. Estas zonas que distam da cidade 60 qm., são acces-siveis em 3 horas de estrada de ferro.

A epoca da exacerbação epidemica co-meça em Outubro, atinje o auge em Janeiro e Fevereiro, e em Maio está em pleno de-clinio.

A temperatura de Dezembro a Março é representada por uma media mensal que varia de 23° a 24° C..

Sendo uma localidade essencialmente pantanoza e, não havendo na exploração da Estrada de Ferro, serviço de profilaxia conveniente, os trabalhos anteriormente executados eram interrompidos nos mezes epidemicos, adoecendo de malaria 96 % dos individuos empregados nesse serviço, sendo muito elevada a mortalidade.

Mais tarde, foi então iniciado com intensidade, o serviço da captação das aguas, e o nosso Instituto, encarregado do serviço da campanha antipaludica, tendo sido o DR. CHAGAS e nós em Fevereiro de 1907 designados para dar começo a esse serviço.

A zona sob nossa fiscalização, era representada por uma faixa de terreno desde a localidade Pavuna, zona limitrofe com a cidade do Rio de Janeiro, até a fazenda do Galvão por um lado, e, por outro, compreendia os trabalhos de colocação de encanamentos e construção da estrada de ferro, que se efetuavam nos rios Rejistro, João Pinto e Xérem, o que dava a extensão de 70 km. aproximadamente.

Muitos pontos eram completamente alagados e de tal modo que os operarios, trabalhavam mergulhados na agua até á cintura. A duração do trabalho era no minimo de 11 horas, havendo ainda os serões de 12 horas, divididos em 2 turmas; geralmente, os operarios executavam o trabalho do dia e mais $\frac{1}{4}$ de serão, isto é, um total de 14 horas de trabalho penozissimo.

Os operarios dormiam em ranchos cobertos de sapê sem a menor proteção mecânica, em numero que a principio de 350 apenas, atinjiu a perto de 4.000 operarios em trabalho quotidiano.

Nas condições referidas, só pareceu indicada a profilaxia quinica, contra a qual, porem, findo algum tempo, se rebelaram os trabalhadores, já por natural ignorancia, já por pertencerem á uma classe infima composta de elementos heterojenios, oriundos de todos os paizes, indisciplinados por indole e que só aí se juntaram por falta de trabalho em outra parte.

Como medida de coerção, só era possível demittir áquelles que se não queriam submeter ás nossas prescrições. A distribuição da quinina era feita por auxiliares de toda a confiança, que observavam cada individuo até a deglutição da doze da quinina, e consequente verificação de que a capsula não tinha sido empalmada, atirada dentro da roupa ou escondida debaixo da lingua, para ser em seguida deitada fóra.

Logo que se observava uma infração, se o operario se obstinava em recusar a capsula, era o infrator *in-continenti* despedido.

Este trabalho embora penozissimo foi feito com todo o rigor devido á dedicação dos nossos auxiliares e principalmente do DR. RUY LADISLÁU, permitindo assim, que, as nossas deduções se não bazeiem em suposições, mas, em fatos bem observados.

Alem dos operarios, existiam as familias de muitos delles que os acompanhavam e com as quais nada se podia fazer, pois que se recusavam a tomar a quinina.

Assim, tinhamos no mesmo lugar, duas sortes de individuos em condições opostas, uns quinizados e outros não quinizados.

De Fevereiro a meados do mez de Agosto, a profilaxia feita, administrando-se 50 centigramas de cloridrato de quinina de MERCK de 3 em 3 dias, deu os melhores resultados, conforme se vê no trabalho do DR. CHAGAS (*Zeitschr. f. Hygiene* S. 321—334) (1908).

Em fins de Agosto, continuando baixo o numero de cazos de impaludismo, começámos a observar numero relativamente grande de cazos de primeira infeção, para os quais, havia certeza de não terem escapado á profilaxia em vigor e, que a principio, explicavamos por uma maior receptividade individual. Até este momento, os cazos de impaludismo eram fornecidos por individuos, que haviam transgredido ás nossas determinações.

Em Setembro, o mesmo fenomeno nos chamava a atenção, principalmente, pelo bom exito em geral do serviço profilático, visto como aumentava o numero de operarios que então atinjiu a 3.520, sendo a cifra de morbidade representada por 0.59 % ao passo que, nas familias destes, que também muito tinham aumentado e que se não submetiam ás medidas profiláticas, o numero de cazos de impaludismo era extraordinariamente grande e crecia sempre.

Assim, tinhamos diante de nós duas populações oferecendo perfeito contraste; de uma parte, pessoas afanando-se em trabalhos exaustivos e em magnificas condições de saude, de outra, população pouco menos numeroza e que era constituída por mulheres, crianças, negociantes, e forasteiros, totalmente atacados de impaludismo.

A morbidade entre os operarios quinizados, era observada, não só no local, onde rezidiamos, como em varios outros.

Por essa epoca, chamou-nos também a atenção, o fato de operarios perfeitamente

quinizados e que nunca tinham tido acessos no Xerém, indo ao Rio de Janeiro e permanecendo aí alguns dias sem tomar quinina, serem acometidos de febre palustre. Deste mez em diante, estes fatos começaram a se tornar de tal modo frequentes que afastavam qualquer duvida.

No mez de Outubro, resolvemos modificar a quinização, estreitando mais o prazo, administrando-se daí por diante, 50 centigramas de 2 em 2 dias. Esta medida já estava sendo empregada com vantagem desde o mez anterior, entre os trabalhadores que construíam a Ponte de Iguassú, fóco dos mais perigosos, e onde os trabalhos se executavam dia e noite, trabalhando os operarios dentro d'agua.

Esta modificação trouxe uma melhoria geral, cessando os cazos de 1.^a infecção nas localidades, que seguiam a risca a quinização mais intensa. Isto, porem, de modo algum, modificou a frequencia cada vez maior, do fato que acima assinalámos, isto é, do adoecimento de individuos que passavam alguns dias no Rio de Janeiro sem o uzo da quinina.

De maneira que, uma situação absolutamente imprevista, se estava estabelecendo entre os trabalhadores e, era constituída, por esses individuos que, de volta do Rio de Janeiro, formavam elementos perigosos para o rancho onde habitavam, não só por estarem infetados, como principalmente, por serem estes, portadores de parasitos que, durante tempo mais ou menos longo, haviam sofrido a ação constante da quinina, que os tinha impedido de se multiplicarem e á qual se poderiam ter habituado.

Em meados de Novembro, começaram a aparecer cazos de acessos palustres, em individuos quinizados de 2 em 2 dias e, como isto se repetisse, resolvemos administrar 50 centigrammas, diariamente, o que fez cessar por completo os ataques de malaria; entretanto, nesta rejião, o impaludismo atacava quem quer que fosse que se submetesse a dozes menores.

A quinização diaria só poude ser feita com rigor em um local: o quilometro 54 que se achava sob as nossas vistas imediatas, e com os trabalhadores submetidos a este rejimen, ainda se observava do mesmo modo, o fenomeno do adoecimento quando

iam ao Rio, embora tomassem quinina, pessoalmente por nós distribuida ainda no dia da partida. Este fato foi tambem observado com toda a evidencia, entre os medicos que adoeceram ao voltar ao Rio de Janeiro, apesar de um delles ter tido a cautela de continuar sob o mesmo rejimen durante 12 dias apoz a saída do Xerém; comtudo, 9 dias depois de ter cessado o emprego da quinina, foi acometido de impaludismo.

Uma unica dedução se impunha como concluzão aos fatos que vimos aduzindo: os hematozoarios do impaludismo tinham adquirido uma rezistencia especial á quinina.

Ao começar a profilaxia, o numero de infetados era grande; e iniciada a quinização, facilmente se debelou o parasito entre a população operaria. Com o correr do tempo e com a chegada das familias dos trabalhadores que se iam infetando aos poucos, porquanto não estavam submetidas á quinização, as anofelinas transmissoras, alimentando-se, ora nos habitantes que representavam os depositarios de virus, ou nos recémchegados não quinizados ou ainda, nos operarios quinizados de 3 em 3 dias, e que por isso possuíam o sangue em variavel gráo de riqueza quinica, dependente das horas decorridas da injeção do alcaloide, criaram para os hematozoarios, uma oportunidade de adaptação, que terminou por lhes dar a rezistencia que os capacitou, atravez das suas gerações, a se diferenciar claramente em raças rezistentes á quinina.

Em Janeiro de 1908, o numero de operarios elevava-se a 4.000 homens que eram quinizados, em alguns logares, diariamente, em outros de 2 em 2 dias; em algumas localidades nunca conseguimos, por varios motivos, uma organização regular, que permitisse segura quinização.

Assim, por esta epoca, para algumas ranchões que abrigavam de 80 a 140 homens, 8 a 10 % dos seus moradores tinham se tornado gametoforos, e, como a quinização era em igual doze para estes e para os não infetados, os transmissores, que sanguesugassem um gametoforo, sempre que repetissem as refeições, encontravam presente no sangue uma quantidade de alcaloide mais ou menos igual para todos os operarios. Deste modo, passando de gametos acostumados a viver em meio onde a quinina

estava sempre presente, os hematozoários, continuavam já em outro ciclo, de ooquinetos até á refeição final que lançasse o esporozoito na circulação, a se desenvolver ainda na presença da quinina.

E foi assim que, com o tempo, passando dos depositários de vírus para as famílias dos operários, destas para os trabalhadores quinizados insuficientemente de 3 em 3 dias, aos poucos, se foi formando uma raça de parasitos de crescente resistência ao alcaloide, circunstância, que nos obrigou a estreitar a distribuição para cada 2 dias em lugares onde, mezes antes, a quinização mais espaçada era perfeitamente suficiente.

Estes fatos não se observavam em todas as localidades, onde se executava a profilaxia, porém, em lugares já designados acrecidos do local quilometro 43, onde se formou uma raça altamente resistente. Aos indivíduos que ali trabalhavam, quando se infetavam tornava-se necessário aumentar a dose terapêutica e, apesar disto, permaneciam doentes maior numero de dias que os impaludados das outras localidades.

Em Janeiro, vimos um dos médicos, o DR. RUY LADISLÁU, que se quinizava desde Junho, com 50 centigramas diários, interromper por 2 dias esta observância, recommençando findo este prazo a se quinizar nas mesmas doses, e logo ser acometido de violento acesso de terçã maligna. Tinhamos conhecimentos de fatos mais ou menos analogos, porém, por não o podermos asseverar seguramente, temíamos errar, tomando-os em consideração. Finalmente, não havia mais motivos para duvida. Os fatos isolados, a principio surpreendentes, foram-se acumulando.

Em certos lugares, devido ao conjunto de circunstancias já referidas, a unica quinização que ainda lograva dar resultados, era a de 50 centigramas tomados sem exceção de um só dia.

Com estas doses diarias nunca observámos irromper acessos; mas o que verificámos e afirmamos é que varios indivíduos quinizados diariamente alguns, nos primeiros mezes com 30 centigramas e depois com 50 centigramas durante o espaço de 8 mezes a mais de um ano e um delles com 11 mezes de quinização diaria a 50 centigramas, não tendo havido sequer uma falta (nosso caso),

ao abandonarem definitivamente a rejeição e o uso do profilático, depois de 9 a mais de 30 dias foram acometidos de impaludismo. Houve numerosos casos de individuos, que, quinizados diariamente com 30 centigramas, máo grado esta dose, se infetaram; mais raros os que em uso diario de 50 centigramas, interrompendo por um a dois dias somente o emprego da quinina foram presas da malária.

O que avultou e complicou de muito a profilaxia foi o numero de pessoas quinizadas intensamente durante mezes sucessivos que, ao se afastar temporariamente dos focos onde a malária reinava intensa, ao deixar o medicamento se surpreendiam com impaludismo.

Para nós ficou patenteado, que, em certos nucleos de operários, os plasmodios se cultivavam quer nos homens, quer nos transmissores, sempre num meio quinizado e, devido a esta circunstância, formaram-se raças resistentes á quinina.

Os fatos acima apontados não condemnaram a profilaxia quinica, em trabalhos da natureza dos que a Inspeção Geral de Obras Publicas levou a cabo.

As raças resistentes não se formaram simultaneamente em toda a zona submetida á quinização; mas somente nos nucleos de população, onde concomitantemente existiam os já referidos fatores eficientes da resistência.

No quilometro 54 onde estes fatos eram mais constantes e onde a profilaxia existia ha mais tempo, por isso mesmo, tinhamos a raça mais resistente; para esta localidade, já havia uma raça que *evolvia dando acessos, em individuos quinizados diariamente a 30 centigramas*. Aí a quinização de 2 em 2 dias a 50 centigramas já era insufficiente para prevenir, a interrupção de 2 dias num individuo quinizado a 50 centigramas, embora recommençasse o uso do alcaloide findo este prazo, já era incapaz de impedir o acesso, que se dava 2 ou 3 dias apoz se ter recommençado a injerir os 50 centigramas.

Foi entre os trabalhadores residentes neste quilometro que, com segurança, pudemos afirmar que apesar de serem quinizados diariamente nas doses de 50 centigramas, operários até então imunes, depois de perma-

nencia de 4 mezes a mais, máo grado termos tomado a precaução de não excetual-os da quinização, nem no dia da partida, verificámos o impaludismo acometer a muitos delles quando, já na cidade do Rio de Janeiro, algum tempo depois de terem abandonado o uzo da quinina.

Até na enfermaria, observámos que os doentes das zonas citadas, ofereciam maior rezistencia ao especifico, principalmente os

do quilometro 54 e 47, havendo necessidade de empregarmos maiores dozes que as do geral dos doentes de outras proveniencias.

Das nossas verificações concluimos que a quinização constante entre populações impaludadas, quando não atinjr de uma só vez á massa total de habitantes, acabará por dar aos hematozoarios os meios de ir adquirindo uma rezistencia ao especifico a ponto de se diferenciarem em raças.