

PRIMEIROS RESULTADOS DO TRATAMENTO DA LEPROA COM A KANAMICINA

D. V. A. OPROMOLLA(*)

S. C. DE ALMEIDA (**)

A terapêutica antileprótica conta hoje com o recurso de grande número de drogas, mas nenhuma delas conseguiu suplantar as sulfonas.

Estas, apesar de suas evidentes limitações, são ainda a medicação de escolha para os portadores da leprose.

Nesse já extenso arsenal terapêutico porém, existem drogas às quais não se tem dado a importância devida. É o caso dos antibióticos que, desde o seu aparecimento, têm sido ensaiados, na maioria das vezes de maneira precária e incompleta.

Destacam-se no uso destes agentes os seus efeitos clínicos bastante evidentes, num período notavelmente curto, principalmente em pacientes lepromatosos, cuja moléstia se acha em franca evolução.

Já há algum tempo vimos trabalhando com antibióticos tais como: cicloserina, rifamicina e tetraciclina e temos tido oportunidade de nos deparar com resultados que justificam o nosso entusiasmo nessa linha de pesquisas. Mas, ao lado dos bons resultados clínicos, a baciloscopia segue uma involução semelhante à dos quimioterápicos que temos experimentado, inclusive as sulfonas. Por isso ansiávamos experimentar um antibiótico que não fosse bacteriostático como os anteriores, mas que tivesse também uma ação bactericida evidente.

A kanamicina, isolada por Umezawa e colaboradores do *S. Kanamyceticus*, em 1957, possui as qualidades que julgamos necessárias para o emprego em lepra, pois além do efeito bactericida⁽¹⁰⁾, apresenta atividade antituberculosa evidente, equiparável à da estreptomina^(4,5,12). Aliando-se ao efeito sobre o *Mycobacterium tuberculosis* que tem norteado quase sempre o emprego das drogas na terapia antileprótica, há ainda os trabalhos de Yanagisawa e colaboradores e Kawaguchi na lepra murina^(6, 11) e o de Languillon, na lepra humana⁽⁸⁾. Este investigador, de méritos indiscutíveis, famoso pelas suas pesquisas em lepra, concluiu após o tratamento de 5 casos lepromatosos durante um ano, que a droga era um excelente medicamento antileprótico, particularmente eficaz sobre o bacilo de Hansen.

(*) Médico Leprologista do Sanatório Aimorés, Bauru, S. P. Instrutor de Micro-biologia da Faculdade de Odontologia, Bauru, S. P.

(**) Médico Otorrinolaringologista, Bauru, S. P.

Realizamos, por êsses motivos, um ensaio em pacientes lepromatosos, com duração de 3 meses, procurando cercar-nos dos cuidados disponíveis, tendo em vista a ototoxicidade e nefrotoxicidade que a droga apresenta.

MATERIAL E MÉTODOS

10 pacientes lepromatosos foram tratados com a kanamicina na dose de 1 grama diária durante 90 dias. Para o contróle dos pacientes utilizamos o mesmo esquema de tratamentos anteriores, ou seja:

- 1.º Exame clínico inicial e revisões mensais.
- 2.º índices baciloscópicos de muco e lesão cutânea iniciais e mensais.
- 3.º Exames histopatológicos de biopsias retiradas no início e no final da observação.
- 4.º Fotografias coloridas iniciais, no final da observação ou em qualquer época em que manifestações dignas de nota ocorressem.

Para o contróle da tolerância à droga foram utilizadas:

- a) Hematimetrias e leucometrias iniciais, na metade do período de experimentação e no final.
- b) Exames de urina realizados na mesma época dos do item 1 °, com dosagem de proteínas das 24 horas quando a proteinúria ocorresse.
- c) Exames otorrinolaringológicos iniciais e finais, inclusive com o contróle audiométrico dos pacientes.

CASO N.º 1 (M.B.) Pront. s/n °.

O paciente iniciou o tratamento em 20 de maio de 1967; era virgem de tratamento antileprótico.

Exame clínico inicial: Eritema e infiltração difusa, lesões tuberosas e nódulos na face e membros. Pernas infiltradas com úlceras extensas.

Baciloscopia inicial: IBM 3,0; IBL 3,0.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR +++.

Dose diária: 1,0 grama. *Dose total:* 98,0 gramas.

Evolução: Na primeira revisão já acusava melhora da obstrução nasal, e notava-se diminuição do volume e consistência dos lepromas na face e membros. Apresentava nódulos ENL raros nos membros. Nas revisões seguintes, as melhoras se acentuaram e no término do tratamento os lepromas na face apresentavam-se amolecidos, quase planos e observava-se atrofia nos

lóbulo auricular com discreta infiltração; lepromas amolecidos nos membros, com preguiamento cutâneo, mas ainda consistentes; úlceras cicatrizadas nas pernas; máculo-pápulas agudas reacionais no tronco.

Tolerância: Boa.

Baciloscopia final: IBM zero; IBL zero.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR + + +, granuloso.

Conclusão: Melhorado.

CASO N.º 2 (B. P.) Pront. 63.859.

Iniciou o tratamento em 23 de abril de 1967; não havia feito tratamento específico anterior.

Exame clínico inicial: Placas e lesões tuberosas na face e tronco. Lesões tuberosas e nódulos nos membros.

Baciloscopia inicial: IBM zero; IBL 3,3.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. SAAR + + +. *Dose diária:* 1,0 grama. *Dose total:* 92,0 gramas.

Evolução: Em junho de 1967 referia melhora da obstrução nasal e era notável a diminuição do volume e consistência dos lepromas na face, tronco e membros. No final da experimentação apresentava lepromas em regressão na face e orelhas; lepromas planos e atróficos, ou quase, no tronco; lepromas nos membros, alguns planos e atróficos, outros ainda elevados e com certa consistência mas com atrofia, e outros com certo grau de fibrose.

Tolerância: Boa.

Baciloscopia final: IBM 2,0; IBL 3,6.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR + + +, granuloso.

Conclusão: Melhorado.

CASO N.º 3 (J.G.O.) Pront. s/n.º.

Iniciou o tratamento em 1º de junho de 1967; não havia sido submetido a tratamento específico anterior.

Exame clínico inicial: Eritema, infiltração difusa e máculo-pápulas na face, tronco e membros. Lesões tuberosas no joelho esquerdo e nos calcânhares.

Baciloscopia inicial: IBM 3,0; IBL 3,6.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR + + +. *Dose diária:* 1,0 grama. *Dose total:* 101,0 gramas.

Evolução: Em julho de 1967 referia melhora da obstrução nasal, notava-se diminuição da infiltração difusa e as máculo-pápulas apresentavam-se planas e atróficas com raros elementos discretamente infiltrados. As lesões tuberosas do joelho esquerdo apresentavam-se em regressão. No final da terapêutica notava-se eritema e infiltração na face e orelhas, apenas raríssimas máculo-pápulas nas coxas e joelhos em franca regressão; as lesões tuberosas no joelho esquerdo e pernas achavam-se pouco elevadas e com atrofia acentuada.

Tolerância: Dor no lugar da aplicação do medicamento. Albuminúria transitória em junho de 1967.

Baciloscopia final: IBM zero; IBL 3,3.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR + + +, granuloso.

Conclusão: Melhorado.

CASO N.º 4 (B. F.) Pront. 63.983.

Iniciou o tratamento em 2 de junho de 1967; não havia sido tratado anteriormente.

Exame clínico inicial: Eritema de tom ferruginoso, placas infiltradas e tubérculos na face. Infiltração e nódulos nas orelhas. Eritema e infiltração difusa, nódulos e lesões tuberosas nos membros. Eritema e infiltração difusa e máculas ferruginosas no tronco.

Baciloscopia inicial: IBM zero; IBL 4,0.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR +++.

Dose diária: 1,0 grama. *Dose total:* 58,5 gramas.

Evolução: Em julho de 1967 referia melhora da obstrução nasal. Havia diminuição da infiltração na face e diminuição de volume de tubérculos; os tubérculos e nódulos dos membros apresentavam sinais regressivos evidentes, alguns já planos e atróficos. Em agosto de 1967, data da parada do medicamento, apresentava infiltração em regressão na face e orelhas e lepromas em regressão nessas localizações; infiltração em regressão no tronco e membros e persistência de nódulos nos membros superiores.

Tolerância: Constipação intestinal. Dor no local da injeção. Tontura, perda de equilíbrio, zumbido e surdez que motivaram a interrupção do tratamento em agosto de 1967.

Baciloscopia final: IBM zero; IBL 3,8.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR + + +, granulosos.

Conclusão: Pouco melhorado.

CASO N.º 5 (F.M.) Pront. s/n",

Iniciou o tratamento em 1.º de junho de 1967; não havia se submetido à terapêutica antileprótica anteriormente.

Exame clínico inicial: Eritema e infiltração difusa na face e orelhas. Máculas ferruginosas no tronco e lesões tuberosas nesta localização e nos membros. Pernas infiltradas com nódulos e placas.

Baciloscopia inicial: IBM 1,7; IBL 3,3.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR + + +. *Dose diária:* 1,0 grama. *Dose total:* 101,0 gramas.

Evolução: Em julho de 1967 apresentava melhora da obstrução nasal e notavam-se lepromas em regressão no tronco e membros. Em agosto notavam-se lepromas quase planos ou planos e atróficos no tronco e membros, e placa nodular violácea "reliquat" reacional na coxa direita. Em setembro de 1967 continuava o aspecto regressivo dos lepromas, quando surgiu erupção constituída por lesões eritêmato-papulosas e máculo-papulosas múltiplas com tendência a confluir e que comprometeu todo o tronco com invasão, inclusive do polígono de Michaelis e púbis. Na face anterior da coxa direita havia também lesões eruptivas com tom mais escuro e descamação central.

Tolerância: Dor no local da injeção. Proteinúria discreta durante a evolução e de dosagem impraticável (+) no final do tratamento.

Baciloscopia final: IBM 1,0; IBL 3,6.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR +++.

Conclusão: Melhorado.

CASO N.º 6 (J. F. M.) Pront. s/n.º.

Tem feito tratamento irregular desde 1960. Evadiu-se do Sanatório em 1963, não tendo tomado qualquer medicação dessa data em diante. Foi reinternado em junho de 1967, iniciando o tratamento em 2 de junho de 1967, com a kanamicina.

Exame clínico inicial: Lesões tuberosas, algumas ulceradas e outras confluinto, formando placas na face, tronco e membros. Nódulos apenas perceptíveis à palpação nos membros.

Baciloscopia inicial: IBM 1,0; IBL 4,0.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR + + +. *Dose diária:* 1,0 grama. *Dose total:* 110,0 gramas.

Evolução: Em julho de 1967 melhora da obstrução nasal, e já se notava diminuição evidente da infiltração das orelhas e tubérculos cicatrizados mas planos, muitos com atrofia evidente na face e membros. Diminuição da infiltração das extremidades. As melhoras se acentuaram, e no final da experimentação a regressão das lesões era notável, com diminuição grande da infiltração e dos tubérculos nas orelhas, planificação e atrofia total ou quase total dos epromas da face, tronco e membros. Persistiam grandes placas infiltradas e cicatriciais nos cotovelos e antebraços, com diminuição do volume e consistência. Não referia mais obstrução nasal.

Tolerância: Albuminúria (++) por ocasião do término do tratamento, quando deixou o hospital. Não foi dosada.

Baciloscopia final: IBM 3,5; IBL 3,1.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR + + +, granulosos.

Conclusão: Muito melhorado.

CASO N.º 7 (A. F.) Pront. 35.462.

Tem feito tratamento irregular desde 1951. Evadindo-se do Sanatório em setembro de 1955, reinternou-se em maio de 1957 e iniciou o tratamento com kanamicina em 19 de maio de 1961

Exame clínico inicial: Lesões tuberosas e nódulos na face e orelhas. Máculas e placas ferruginosas e lesões tuberosas no tronco. Lesões tuberosas e nódulos nos membros.

Baciloscopia inicial: IBM 1,5; IBL 4,0.

Ex. histopatológica inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR + + +.

Dose diária: 1,0 grama. *Dose total:* 92,5 gramas.

Evolução: Em junho de 1967 referia ainda obstrução nasal, mas já exibia discreta diminuição do volume e consistência dos lepromas. Notavam-se também nódulos de ENL raros, agudos, nos membros. Em junho apresentava lepromas na face em franca regressão e regredidos, ou quase, no tronco. Regular número das lesões no abdome também já apresentavam discreto pregueamento e diminuição de volume, o mesmo acontecendo nos membros superiores. Persistiam contudo os nódulos dos membros, e as pernas continuavam infiltradas; raros elementos de ENL. Em agosto, no final do tratamento, os lepromas apresentavam-se em regressão na face, tronco e membros e, se bem que muitas lesões ainda se achavam consistentes, de superfície lisa, evidenciavam nítida diminuição de volume; raros elementos de ENL.

Tolerância: Dor no local de aplicação da kanamicina.

Baciloscopia final: IBM zero; IBL zero.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR + + +, granulosos.

Conclusão: Melhorado.

CASO N.º 8 (B. S.) Pront. s/n.º.

Tem feito tratamento sulfônico desde 1949. Reativada a moléstia, foi internado no Sanatório em abril de 1967, iniciando o tratamento em 23 de abril de 1967, com a kanamicina.

Exame clínico inicial: Eritema, infiltração difusa, nódulos e lesões tube-rosas na face. Máculas ferruginosas, lesões tuberosas e nódulos nos membros. Alguns elementos apresentavam-se ulcerados.

Baciloscopia inicial: IBM zero; IBL 3,8.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR + + +.

Dose diária: 1,0 grama. *Dose total:* 80,5 gramas.

Evolução: Em junho de 1967 referia melhora da obstrução nasal e já se notava diminuição de volume e consistência de lepromas, com pregueamento cutâneo na face, tronco e membros. Em julho persistia a melhora da obstrução nasal, e os nódulos na face haviam desaparecido ou estavam em franca regressão. Dos lepromas no tronco, uns se achavam planos e atróficos, e outros elevados ainda, mas em regressão. Notava-se o mesmo aspecto nos membros mas persistiam alguns elementos inalterados nos antebraços; máculas ferruginosas nas nádegas, inalteradas. Em agosto, no término do tratamento, as lesões conservavam o mesmo aspecto regressivo verificado em julho.

Tolerância: Dor no local da injeção. Albuminúria transitória verificada em maio, no início do tratamento.

Baciloscopia final: IBM zero; IBL 4,0.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR ++ +, granulosos.

Conclusão: Melhorado.

CASO N.º 9 (W. J. R.) Pront. s/n.º.

Iniciou o tratamento com kanamicina em 1º de junho de 1967. Não havia sido tratado anteriormente.

Exame clínico inicial: Infiltração difusa na face e orelhas. Lesões tube-rosas disseminadas no tronco. Lesões tuberosas e nódulos nos membros. Infiltração acentuada nas pernas.

Baciloscopia inicial: IBM 3,0; IBL 3,8.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromatosa. BAAR +++.

Dose diária: 1,0 grama. *Dose total:* 96,0 gramas.

Evolução: Em julho de 1967 referia diminuição da obstrução nasal, e já se notavam lepromas em regressão na face, tronco e membros. Persistiam os nódulos dos membros e infiltração acentuada nas pernas. Em agosto de 1967 desaparecimento quase total da obstrução nasal e acentuação dos sinais regressivos. Em setembro notavam-se lepromas quase planos na face e tronco, raros, com alguma consistência. O mesmo aspecto se verificava nos membros, somente se notavam ainda nódulos em número regular, consistentes, alguns ligeiramente elevados, com pregueamento da superfície e outros perceptíveis pela palpação; persistia a infiltração nas pernas.

Tolerância: Dor no local da aplicação da injeção. Albuminúria discreta, que apareceu em junho; em agosto era de 324 mg/kg/dia e em setembro 120 ml/kg/dia.

Baciloscopia final: IBM zero; IBL 3,8.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão: BAAR +++ , granulosos.

Conclusão: Pouco melhorado.

CASO N.º 10 (O.M.S.) Pront. 33.083.

Doente desde 1950, recebeu alta hospitalar em 1955. Reinternou-se por reativação e depois de melhora parcial com o tratamento sulfônico, reativou em plena vigência do tratamento. Melhorou espetacularmente com a oxitetraciclina e quando foi interrompida um ano depois, ao reiniciar o tratamento sulfônico tornou a reativar. Iniciou o tratamento com a kanamicina em 20 de maio de 1967.

Exame clínico inicial: Discreta infiltração nas orelhas, lesões tuberosas disseminadas no tronco. Lesões tuberosas e nódulos nos membros. *Baciloscopia inicial:* IBM zero; IBL 3,8.

Ex. histopatológico inicial: Infiltração lepromaosa. BAAR + + +. *Dose diária:* 1,0 grama. *Dose total:* 80,5 gramas.

QUADRO 1 — Kanamicina

Casos	Dose Total	Duração do tratamento	Resultado	Toxicidade
1 (M.B.)	98 g	91 dias	M	—
2 (B.P.)	92 g	91 dias	M	—
3 (J.G.O.)	101 g	90 dias	M	Albuminúria (+)
4 (B.F.)	58,5 g	59 dias	PM	Tontura, perda de equilíbrio, surdez, zumbido
5 (F.M.)	101 g	90 dias	M	Albuminúria (+)
6 (J.F.M.)	110 g	90 dias	MM	Albuminúria (+ +)
7 (A.F.)	92,5 g	92 dias	M	—
8 (B.S.)	80,5 g	91 dias	M	Albuminúria (+)
9 (W.J.R.)	96 g	91 dias	PM	Albuminúria (+)
10 (O.M.S.)	80,5 g	91 dias	MM	Albuminúria

MM — muito melhorado

M — melhorado

PM — pouco melhorado

Evolução: Em junho de 1967 tôdas as lesões recentes haviam desaparecido ou se achavam planas e atróficas e raras apresentavam discreta infiltração no tronco e membros. Persistiam alguns nódulos subcutâneos, raros. Lesões de ENL agudas, raras nos membros. Em julho de 1967 persistiam lesões nos antebraços, planas, com discreta infiltração e notava-se o desaparecimento de nódulos. Ainda eram perceptíveis raros elementos de ENL. Em agosto não apresentava mais lesões elevadas no tronco e membros, a não ser algumas lesões fibrosas (específicas?); cicatrizes nas regiões dorsais e pápulas eritematosas agudas, claras (ENL).

Tolerância: Albuminúria em maio de 1967; em agosto era de 1312 mg/kg/dia e em setembro 158 mg/kg/dia.

Baciloscopia final: IBM zero; IBL zero.

Ex. histopatológico final: Infiltração lepromatosa em regressão. BAAR + + +, granuloso.

Conclusão: Muito melhorado.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

A — *Resultados clínicos dermatológicos*

Os 10 pacientes lepromatosos tratados pela kanamicina eram semelhantes do ponto de vista morfológico qualitativo, mas variavam na intensidade das manifestações cutâneas e no aspecto evolutivo da moléstia. Acreditamos que, por esse motivo, os resultados não tiveram a uniformidade que era de se esperar. Assim, os casos 6, 7, 8 e 10 eram pacientes longamente tratados pelas sulfonas e que reativaram na vigência desse tratamento, ou talvez por terem-no feito irregularmente. Dêstes 4, os casos 6 e 10 apresentavam lesões que apareceram em período relativamente curto, atestando a quebra da resistência que provavelmente o organismo oferecia ao germe. Os outros dois (casos 7 e 8) apresentavam lesões que se instalaram lentamente, como se as defesas orgânicas fôsem sendo vencidas devagar. Os demais casos, virgens de tratamentos antilepróticos, variavam na inten-

FOTO 1

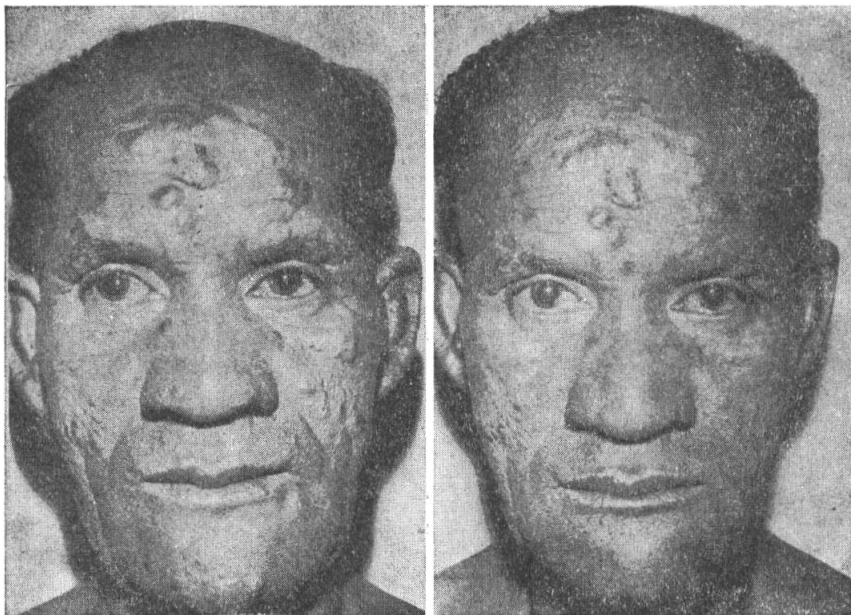


A

B

Caso 6 (J.F.M.): A — Paciente antes do tratamento. B — Paciente 90 dias após o início do tratamento.

FOTO 2



A

B

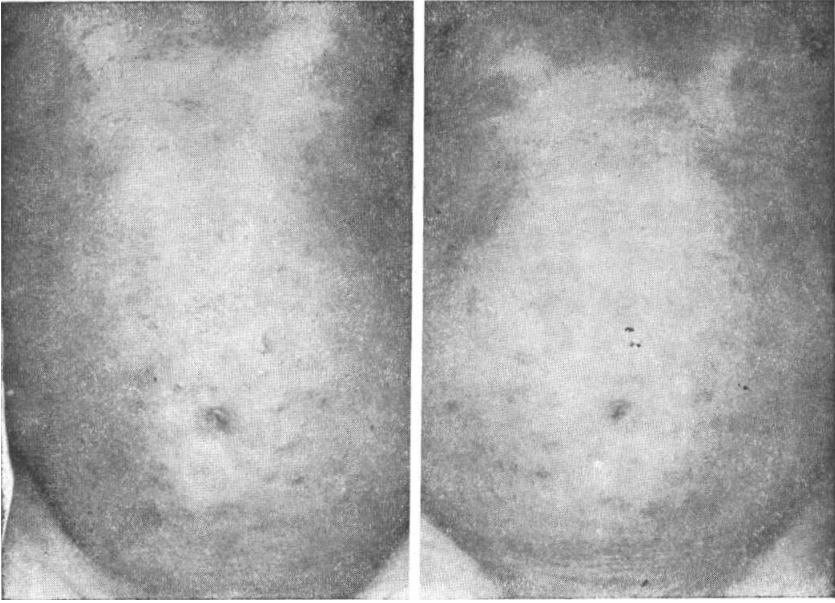
Caso 2 (B.P.): A — Paciente antes do tratamento. B — Paciente 90 dias após o início da kanamicina.

sidade das lesões, mas se achavam estabilizados em relação à doença, conto se houvesse um equilíbrio entre suas defesas e o *Mycobacterium leprae*.

Apesar disso, todos os pacientes melhoraram com o tratamento e podemos classificar as melhoras observadas como: muito melhoradas (casos 6 e 10), melhoradas (casos 1, 2, 3, 5, 7 e 8) e pouco melhoradas (casos 4 e 9) (Quadro 1). Como para as outras terapêuticas antilepróticas, as melhoras cutâneas se traduziram por diminuição de volume e consistência de tubérculos e nódulos, diminuição de infiltração, desaparecimento de pápulas, planificação e atrofia de pápulas e tubérculos e cicatrização de ulcerações.

Aqui também, como em tratamentos anteriores (foto 1: A e B e foto 2: A e B) com outros antibióticos, observaram-se resultados muito precoces, espetaculares mesmo, como os dos casos 6 e 10, em que os lepromas desapareceram ou sofreram planificação e atrofia na sua quase totalidade durante o primeiro mês da terapêutica. Nos casos considerados como melhorados (foto 3: (A e B) as melhoras também

FOTO 3

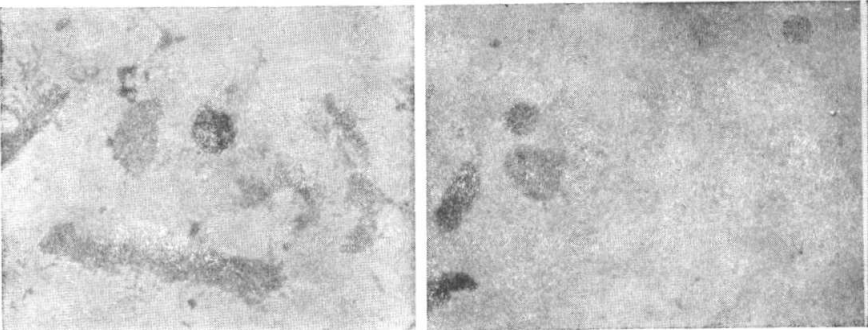


A

B

Caso 10 (O.M.S.): A — Paciente antes do tratamento. B — Paciente 30 dias após o início da kanamicina.

FOTO 4



A

B

Caso 1 (M.B.): A — Baciloscopia no início da terapêutica. B — Baciloscopia após 90 dias do tratamento com a kanamicina.

se observaram já na primeira revisão, somente em menor intensidade foram progressivamente se acentuando até o final da observação. Nos casos 4 e 9, *pouco melhorados*, a terapêutica teve que ser interrompida no segundo mês no caso 4, pelo comprometimento auditivo, apesar das melhoras clínicas já serem bem evidentes; o caso 9, portador de grande número de pápulas, tubérculos e nódulos bastante consistentes, apesar de grande número das lesões terem desaparecido ou mesmo se tornado planas e atróficas e os nódulos apresentarem certa diminuição no volume, foi dessa maneira classificado, por comparação com a intensidade das melhoras verificadas nos demais.

Chamou a atenção também o caso 5, que em setembro de 1967, quase no final da observação, com as lesões em franca regressão, apresentou surto eruptivo constituído por lesões eritemato-papulosas e máculo-papulosas comprometendo o tronco e membros. Posteriormente ao término da experimentação, o surto persistia, tendo se instalado também edemas e parestesias nas extremidades. Por ter sido êste surto rotulado como "pseudo exacerbação" o paciente também foi considerado melhorado.

Outro fato digno de nota foi a quase completa ausência de lesões reacionais tipo ENL. Somente os casos 1, 7 e 10 apresentaram raros elementos reacionais nos membros, e cuja intensidade nem sequer foi notada pelos pacientes. Contudo, estas lesões persistiram durante toda a evolução do tratamento.

B — Resultados otorrinolaringológicos

O critério de avaliação baseou-se na indagação dos sintomas antes e após a terapêutica, além das observações dos sinais obtidos pelo exame de bôca e orofaringe, rinoscopia e otoscopia com iluminação indireta. Os exames foram realizados pelo mesmo examinador e no mesmo local, com a mesma aparelhagem, antes e após o tratamento.

O resultado terapêutico pela kanamicina, em lepra avançada, foi bastante animador (Quadro 2), principalmente se considerarmos os resultados concernentes às lesões rinológicas onde houve melhora nítida e intensa da atrofia mucosa que, em alguns casos, pôde ser considerada como eutrófica ou tendendo para tal. Houve desaparecimento, diminuição e adelgaçamento das crostas pré-existentes de forma nítida e espetacular, chegando-se a ver, na maioria dos casos, através da rinoscopia, o rinofaringe do paciente. Juntamente com as crostas, diminuíram ou desapareceram os coágulos, a rinorréia purulenta e o mau cheiro que normalmente exala na rinite leprótica.

Três doentes que há muito tempo não espirravam, devido ao grau de lesão da mucosa nasal, voltaram a espirrar quando a mucosa tendeu para a regeneração; um deles apresentou melhora do olfato, também.

QUADRO 2 — ORL — Avaliação clínica.

CASO	ZUMBIDO		VERTIGEM		HIPOACUSIA		DROGAS OTOTÓXICAS		OBSTRUÇÃO NASAL		RINORRÉIA		EPITAXE		CIOSTAS		OLFATO		ESPIRROS		ATROFIA MUCOSA		LESÃO EM ATIVIDADE		LESÕES DE OROFARINGE		
	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	I	F	
1	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	++	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
2	+++	+	-	-	+	+	-	+	++	+	++	-	-	+	+	+	-	-	++	+	+	+++	+	+	+	+	-
3	++	-	-	-	+	+	+	+	++	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+++	+	+	+	+	-
4	+	-	-	-	+	+	-	-	++	+	++	-	-	+	+++	+	-	-	+	-	-	+++	+	+	+	+	+
5	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+++	-	-	+	++	+	-	-	+	-	-	+++	+	+	+	+	+
6	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	++	-	+	-	++	+	-	-	+	+	+	+++	+	+	+	+	+
7	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	++	-	+	+	++	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+++	-	+++	-	+	-	-	++	-	++	+	+	+	++	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-
9	+	-	-	-	++	++	-	-	++	+	++	-	-	-	+++	+	-	-	+	-	-	+++	+	+	+	+	-
10	+	+	+	+	++	++	-	-	++	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-

I = inicial
F = final

No (+) = intensidade de comprometimento

Em um caso, dada a evolução para a cura, houve intenso edema inflamatório da face e principalmente do nariz, com cicatrização e retração do vestíbulo nasal.

Com a melhora de todos estes sintomas e sinais nasais, os pacientes voltaram a ter boa ventilação nasal e, logicamente, houve melhor arejamento da trompa de Eustáquio e da caixa timpânica, o que se evidenciou através da melhora da audição referida, clinicamente para 7 e audiometricamente para 6 pacientes. Concomitantemente houve melhora ou desaparecimento, na maioria dos casos, do zumbido que acompanhava estas disacusias de condução, em virtude também do melhor arejamento do ouvido médio.

Apesar dessas melhoras, três pacientes apresentaram vertigem labirintica, assunto discutido no capítulo da ototoxicidade.

Em relação às lesões do orofaringe, pouco pudemos observar, pois o comprometimento destas estruturas além de discreto, só ocorreu em dois pacientes, sendo que os nódulos observados após a terapêutica apresentavam-se menos infiltrados, porém ainda presentes.

Quanto ao exame do pavilhão, conduto auditivo e membrana timpânica, pudemos observar que a melhora da infiltração do pavilhão acompanhou a melhora da infiltração da face; não houve alterações para com os condutos auditivos que estavam previamente normais e o aspecto e coloração das membranas timpânicas não apresentou alterações.

C — Resultados baciloscópicos

A evolução baciloscóptica dos casos tratados excedeu as nossas expectativas. Temos visto até agora, que o tratamento da lepra com os vários quimioterápicos e antibióticos conduz a uma melhora clínica, observada às vezes com bastante precocidade. A intensidade da baciloscopia porém, permanece inalterável durante, relativamente, longo período e o aparecimento das formas de degeneração bacilar se dá lenta e paulatinamente. As alterações morfológicas dos bacilos, índice real de eficácia da droga empregada, e que hoje, depois dos trabalhos de Rees e Valentine⁽⁹⁾ assumem importância fundamental, manifestaram-se com rapidez impressionante na vigência da terapêutica com a kanamicina (fig. 1). Essas alterações se traduziram por transformação dos bacilos em granulações e pela perda da álcool-ácido-resistência, chegando ao ponto de, em fases avançadas da terapêutica, observarem-se apenas granulações azuladas, agrupadas no interior, ou mesmo fora das células, em locais onde antes havia enorme quantidade de germes isolados ou formando grandes agrupamentos e globias dotadas de intensa álcool-ácido-resistência (foto 4: A e B).

Como conseqüência disso chegamos a ver três casos (caso 1, 7 e 10) se negativarem no final da observação.

Essa negatização, sabemos, não é total, é apenas uma negatização de várias colheitas de material numa determinada ocasião. É claro que ainda existem bacilos, e isto comprovam os cortes histológicos no final do tratamento, corados pelo Ziehl-Neelsen e hematoxilina. Mas, mesmo assim, tal achado demonstra diminuição bastante evidente do número de germes e isto somente conseguimos observar com os preparados clássicos, após longo período de tratamento.

Os demais pacientes não tiveram em nenhuma das revisões, negatização dos índices baciloscópicos (Quadro 3), mas logo no primeiro mês de terapêutica revelaram predomínio quase total das formas granulosas. Em todos eles também se notaram variações na intensidade das melhoras observadas, que podem ser perfeitamente correlacionadas com as melhoras clínicas. Assim, os pacientes que apresentavam lesões recentes no início do tratamento, possuíam grande quantidade de germes longos, isolados e agrupados, e foram os que apresentaram as modificações morfológicas mais precoces e mais intensas, da mesma maneira que melhora clínica.

Nos casos estabilizados, sem lesões recentes, como se houvesse um equilíbrio entre o organismo e os germes, estes, na sua maioria, apresentavam-se de tamanho curto e regular e nesses doentes as melhoras clínicas manifestaram-se menos exuberantemente.

BACILOSCOPIA QUALITATIVA

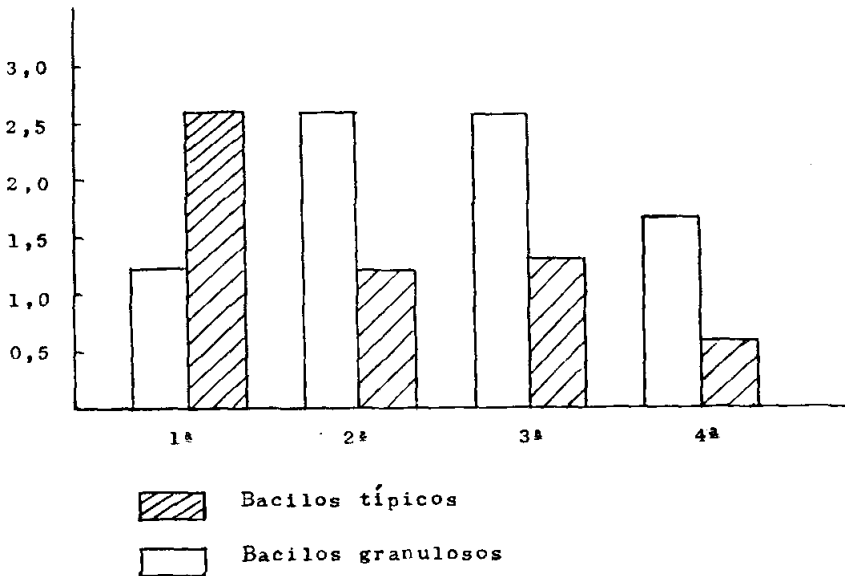


Fig. 1 — Kanamicina.

QUADRO 3 — *Kanamicina*

Casos	M u c o		L e s ã o	
	Inicial	Final	Inicial	Final
1 (M.B.)	3,0	zero	3,0	zero
2 (B.P.)	zero	2,0	3,3	3,6
3 (J.G.O.)	3,0	zero	3,6	3,3
4 (B.F.)	zero	zero	4,0	3,8
5 (F.M.)	1,7	1,0	3,3	3,6
6 (J.F.M.)	1,0	3,5	4,0	3,1
7 (A.F.)	1,5	zero	4,0	zero
8 (B.S.)	zero	zero	3,8	4,0
9 (W.J.R.)	3,0	zero	3,8	3,8
10 (O.M.S.)	zero	zero	3,8	zero

Outro fato digno de nota foi o encontro, algumas vezes, de células histiocitárias carregadas de germes íntegros, entre grande quantidade de germes extracelulares com alterações evidentes.

Num dos pacientes pouco melhorados (caso 9) que apresentava grande número de nódulos consistentes, a baciloscopia revelou modificações menos evidentes que nos demais, evidenciando ainda no final da observação número regular de germes, aparentemente típicos.

A vista desses resultados, poderíamos supor que a atividade maior da droga se fizesse nos bacilos em franca multiplicação, como na tuberculose⁽²⁾, ou seja, nos alongados, característicos dos casos em atividade evidente. Nestes casos em que as modificações bacilares predominam, o achado de histiócitos com bacilos íntegros no interior, levaria a crer que a droga não tivesse facilidade de exercer sua ação dentro da célula intacta, o que estaria de acordo com as observações de Daddi e colaboradores⁽¹⁾. A melhora mais lenta dos casos estacionários, estaria relacionada à proporção menor ou inexistência das formas bacilares em multiplicação. No caso pouco melhorado que apresentava nódulos consistentes, possivelmente o grau de fibrose nas lesões impediu que a droga atingisse concentração adequada dentro delas.

D — Resultados histopatológicos

O infiltrado encontrado nos exames histopatológicos realizados no final da experimentação apresentava aspecto regressivo e, conquanto os bacilos não exibissem variações aparentes de sua quantidade, morfológicamente comportaram-se, como é lógico, como os dos esfregaços.

O tamanho dos infiltrados, não pôde ser comparado porque, mesmo que fizéssemos biopsias de vários locais, ou em vários períodos de tratamento biopsiássemos a mesma lesão, tal comparação Obviamente não poderia ser feita. No caso 5 que apresentou surto eritrodérmico, o quadro histopatológico correspondeu aos encontrados nos casos dimorfos ou "Borderline".

Podemos dizer portanto que a kanamicina tem marcada atividade antileprótica, e seus resultados são equivalentes aos conseguidos com outros antibióticos já estudados, como a oxitetraciclina e a rifamicina SV, destacando-se o fato primordial de que a sua atividade contra o bacilo da lepra, parece ser maior do que qualquer outra droga até agora utilizada.

TOLERÂNCIA

Languillon em 1962 tratou cinco pacientes portadores de lepra lepromatosa durante um ano, com uma grama por dia durante três meses, e uma grama duas vezes por semana nos outros 9 meses, sem ter encontrado qualquer manifestação tóxica. Porém, farta literatura sôbre a kanamicina refere sua ação tóxica sôbre o ouvido e os rins (³, ⁷). Preconizam vários autores, com o objetivo de evitar êstes inconvenientes, o uso da droga por período curto, de preferência em pacientes jovens e em indivíduos sem lesão auditiva prévia. Sugerem ainda a possibilidade de, em todos os casos, se fazerem provas audiométricas e que a droga seja utilizada quando os germes forem comprovadamente sensíveis à sua ação. Os nossos casos não preencheram parte dos requisitos exigidos pela maioria dos que têm trabalhado com a kanamicina. A idade média dos pacientes foi de 47 anos; realizamos uma experimentação longa (90 dias) com uma grama diária, e não tínhamos certeza de sua atividade contra o bacilo de Hansen pelos motivos Obviamente conhecidos. Contudo, procuramos cercar-nos do máximo cuidado na percepção e contrôle das manifestações tóxicas que pudessem ocorrer, realizando, além de um contrôle clínico diário, exames hematológicos, audiometrias prévias ao tratamento, no seu final, ou quando isso se fizesse necessário, e exames de urina seguidos, para observar qualquer dano renal.

Do ponto de vista clínico, não houve queixa dos pacientes que pudesse ser imputada à ação da droga, a não ser os sintomas ORL apresentados pelo caso 4, que será discutido quando falarmos sobre o comprometimento auditivo.

A dor no local da aplicação do medicamento não foi referida por todos os pacientes e naqueles que a apresentaram, nunca foi tão intensa a ponto de exigir interrupção temporária do medicamento.

Do ponto de vista hematológico, as hematimetrias e leucometrias realizadas nada revelaram de anormal no decorrer do tratamento.

Apesar de não termos podido realizar provas mais eficazes para testar possível insuficiência do rim, um inquérito cuidadoso antes e durante o tratamento sôbre quaisquer sinais ou sintomas que revelassem dano renal, foi negativo.

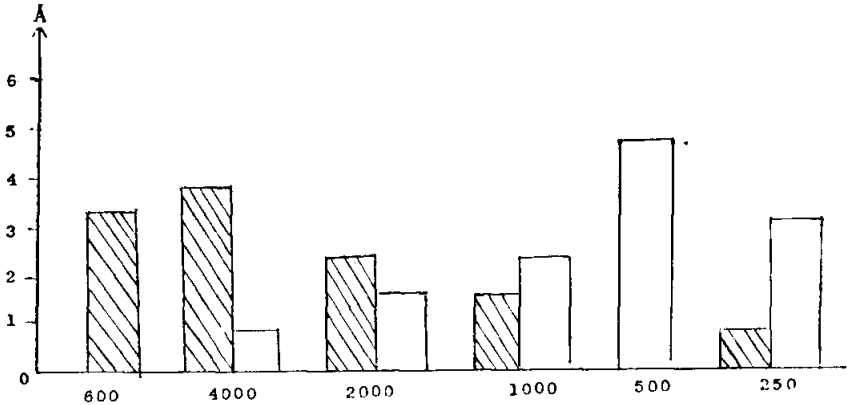
QUADRO 4 — *Kanamicina — Alterações das freqüências.*

Caso	Ganho — C.A.		Perda — C.O.	
	Freq. — dB		Freq. — dB	
1	500	10	4000	20
2	—	—	1000	20
			4000	15
3	250	15	6000	30
	500	20		
	1000	15		
	2000	20		
4	4000	10		
	250	10	4000	25
	500	10	6000	75
5	250	15		
	500	10		
	1000	10		
6	250	10		
	500	10		
7	500	10	250	10
	1000	20	4000	> 20
	2000	10	6000	45
8			2000	40
			4000	> 50
			6000	60
9			2000	20
10			1000	10
			2000	10
			4000	indet.
			6000	indet.



QUADRO 5 — Audiometria — Incidência de comprometimento e melhora

Dose Total Média	N.º Casos	Alterações	Perdas em		
			S.F. 4000-6000	M.F. 1000-2000	B.F. 250-500
	10	Audio-grama 8 casos	9x	5x	1x
"	"	melhora auditiva	A.F. 4000-6000	M.F. 1000-2000	B.F. 250-500
	10	6 casos	1x	5x	11x

A.F. — freqüências altas
M.F. — freqüências médias
B.F. — freqüências baixas



A = N.º de vezes em que cada freqüência foi atingida
B = freqüências estudadas audiometricamente

 freqüência lesada
 gan o auditivo

Nos exames de urina, a única modificação encontrada foi o aparecimento de albuminúria discreta nos casos 3, 5, 6, 8, 9 e 10 (Quadro 1) que em parte era indossável e na maioria das vezes foi transitória. No caso 6 somente o último exame, no final do tratamento, apresentou ++ de albuminúria, que não foi possível d, sar porque logo o paciente solicitou alta e saiu do Sanatório.

OTOTOXICIDADE

A lesão coclear foi medida através da curva óssea do ouvido mais lesado. Em virtude do audiometro não medir a curva óssea em 6000 Hz, usamos a queda da curva aérea como base, principalmente se abaixo de 60 dB.

O ganho auditivo foi considerado estudando-se a curva aérea do ouvido que melhor ganho apresentou.

Para avaliação das lesões vestibulares apresentadas pelos pacientes, baseamos-nos na observação clínica dos sintomas e sinais, inclusive exame neurológico.

Tomou-se como mínimo de diferença de ganho ou perda auditiva 10 dB, intensidade sonora facilmente perceptível pelas frequências do ouvido na voz social.

Na seleção dos pacientes visou-se apenas a ação terapêutica da kanamicina na lepra, por isso estão incluídos no grupo 7 indivíduos com lesões cocleares pré-existentes (casos 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8).

Através dos quadros 4, 5 e 6 observou-se a ocorrência de:

1 — Lesão coclear pela ação da kanamicina em 8 dos 10 pacientes examinados.

2 — Melhora da audição clinicamente em 7, e audiometricamente em 6 pacientes.

3 — Comprometimento vestibular em 3 pacientes.

A kanamicina lesou principalmente as frequências agudas, 4000 e 6000 Hz (9 vezes) (embora tenha atingido mais vezes 4000 Hz, a queda em intensidade em 6000 Hz foi maior). Em seguida atingiu médias de 1000 e 2000 Hz (5 vezes), principalmente a de 2000 Hz, e praticamente respeitou as frequências graves onde encontramos uma só vez pequena lesão.

Considerando que a voz humana social, isto é, a voz da conversação normal, está compreendida entre as frequências de 500 a 2000 Hz e avaliando os gráficos apresentados, e os audiogramas individualmente, verificamos que socialmente quase não se percebe o dano co-clear. As lesões, atingindo menos vezes as frequências médias do que as agudas e o dano restringindo-se a perdas de poucos decibéis, nestas frequências sociais, quase não foram percebidas pelos pacientes.

É por isso talvez, que no trabalho de Languillon com kanamicina em lepra, onde não foi feito controle audiométrico, não há referência de comprometimento coclear.

Tivemos o caso n.º 8 em que não pudemos concluir pela lesão ou não da cóclea, uma vez que o paciente já apresentava lesão prévia muito intensa não mensurável pelo audiograma. Por isso não pudemos fazer a análise estatística quanto ao comprometimento coclear.

Em relação ao ganho auditivo apresentado pelos pacientes, já o discutimos na avaliação clínica ORL.

Em relação à lesão vestibular, tivemos clinicamente 3 pacientes com queixa clínica de vertigem que consideramos, dados os aspectos, sintomas e sinais concomitantes, como lesão vestibular pela kanamicina.

Embora o caso 10 relate tonturas, não o consideramos com o labirinto lesado, pois faltam elementos de história clínica e objetiva que o afirmem.

O caso 3 relatava préviamente história de comprometimento cócleovestibular, inclusive queda audiométrica, porém a sintomatologia clínica desta lesão piorou muito com a terapêutica pela kanamicina, o que nos levou a pensar na ação lesiva da droga no vestíbulo também.

O caso 4, clinicamente, é típico de lesão cócleovestibular. Embora houvesse lesão coclear pré-existente, foi considerada como consequência de maior susceptibilidade cócleovestibular à ação tóxica da droga, pois a sintomatologia ocorreu logo no início da terapêutica com kanamicina (58,5 g no total).

O caso 8 já apresentava também história de comprometimento cócleovestibular antigo e intenso, comprovado audiometricamente, e após a terapêutica apresentou significativo aumento na intensidade dos sintomas vestibulares.

Consideramos portanto que:

a — Cóclea pré-lesada é mais susceptível à ototoxicidade pela kanamicina, apresentando não só comprometimento em maior número de frequências como também em maior intensidade sonora e que as frequências mais atingidas são as agudas.

b — A kanamicina administrada a pacientes com lesão coclear ou cócleovestibular pré-existente, ou a indivíduos com maior susceptibilidade cócleovestibular à ação da droga, pode determinar ou agravar a lesão vestibular de maneira intensa e provavelmente irreversível.

c — A melhora da audição social referida deve-se à melhora do arejamento da trompa e ouvido médio, não tendo nenhuma relação com a ação da droga na cóclea ou outra estrutura nervosa.

Como vimos, foi evidente o comprometimento auditivo, revelável sómente pela audiometria, e quase não foi notado pela maioria dos pacientes.

Apenas o caso 4, como foi referido, apresentou manifestações clínicas de tal monta que tornaram imperiosa a suspensão da terapêutica. Por isso julgamos que a kanamicina deva ser usada com cautela e sempre que possível, fazendo-se o controle audiométrico.

CONCLUSÕES

- a) Podemos concluir que a kanamicina é dotada de grande atividade antileprotica como provam os resultados clínicos apresentados.
- b) Os resultados baciloscópicos comprovam também esta afirmação e evidenciam uma atividade nítida e intensa da droga sobre o bacilo de Hansen.
- c) A histopatologia foi um dado também importante na confirmação da ação antileprotica da kanamicina.
- d) Os fenômenos reacionais tipo ENL são muito discretos, como já observamos com outros antibióticos.

É realmente uma droga dotada de alta toxicidade para o ouvido, devendo ser o seu uso sempre acompanhado de vigilância clínica cuidadosa e, sempre que possível, com controle audiométrico. Por outro lado é evidente que a droga não se prestaria para campanhas "de massa", mas seu emprego deveria ser recomendado para os casos que não respondem aos tratamentos clássicos ou se acham em franca piora clínica, até a remissão das lesões reativadas. O período de tratamento talvez não devesse ultrapassar 30 dias, quando a droga for usada isoladamente, porque foi dentro desse período que a melhora dos casos citados se instalou com mais intensidade.

Achamos que as experimentações devem prosseguir, com o objetivo de estabelecer doses e esquemas terapêuticos que possam minimizar ou mesmo abolir a ototoxicidade, e investigar, em maior escala, seus efeitos clínicos e sua notável ação sobre o *Mycobacterium leprae*.

RESUMO

Os autores apresentam seus resultados no tratamento de 10 pacientes lepromatosos com a kanamicina, na dose de 1,0 grama diária por um período de 90 dias. Tendo em vista a toxicidade da droga, realizaram exames hematológicos, de urina, e ORL (otorrinolaringológicos) durante a experimentação e observaram albuminúria transitória em 6 pacientes e comprometimento auditivo em 8, evidenciável pela audiometria. Apesar disto somente um paciente revelou sintomatologia aparente com tonturas, surdez, zumbido, sendo obrigado a suspender o medicamento. Nos demais pacientes, o dano cólceovestibular foi nas frequências mais altas fora dos limites da conversação social, não sendo percebido pelos mesmos. Os resultados clínicos foram idênticos aos observados com outros antibióticos tais como Rifamicina e Oxitetraciclina, sendo bastante evidentes nos primeiros 30 dias, os casos em franca piora clínica.

Os autores chamam a atenção sobre as alterações morfológicas precoces dos bacilos nos casos estudados e negatificação baciloscópicos

em 3 pacientes. Consideram ser a kanamicina dotada de atividade bactericida para o bacilo de Hansen, particularmente evidente nos germes alongados característicos dos casos piorados. Os exames histopatológicos confirmaram os resultados clínico-baciloscópicos por eles conseguidos. Os fenômenos reacionais tipo ENL foram descritos e não se manifestaram na maioria dos pacientes.

Concluem considerando a droga dotada de alta toxicidade para o ouvido, devendo o seu uso ser sempre acompanhado de vigilância clínica cuidadosa e sempre que possível com contrôlo audiométrico. Não sendo evidentemente um medicamento que se prestasse para "campanha de massa" o seu emprêgo contudo deveria ser recomendado para os casos que não respondem aos tratamentos clássicos ou se acham em franca piora clínica, até a remissão das lesões reativadas. O período de tratamento não deveria ultrapassar 30 dias quando a droga fôsse usada isoladamente, porque e foi dentro dêsse período que a melhora dos casos estudados se instalou com mais intensidade.

Acham ainda os autores que as experimentações devem prosseguir, com o objetivo de estabelecer doses e esquemas terapêuticos que possam minimizar ou mesmo abolir a ototoxicidade, e investigar em maior escala seus efeitos clínicos e sua notável ação sôbre o *Mycobacterium leprae*.

BIBLIOGRAFIA

1. DADDI, G.; BASILECO, F. & GRASSI, C. — Utilizzazione della monocito coltura nel controllo dell'attività dei farmaci antituberculari. G. Ital. Tuberc. Mal. Toraci, 13:128, 1966.
2. DYE, W. E. — Bacteriology of tuberculosis with special reference to Kanamycin and related drugs. Ann. NY Acad. Sci., 132:901-904, 1966.
3. FINEGOLD, S. M. — Toxicity of Kanamycin in adults. Ann. NY Acad. Sci., 132:942-956, 1966.
4. KANAI, K. & YANAGISAWA, K. — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. Ann. Rep. Jap. Ass. Tuberc., 3:72-81, 1958.
5. KANAI, K. & YANAGISAWA, K. — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. Jap. J. Med. Sci. Biol., 10:363-366, 1957.
6. KAWAGUCHI, Y. — Kanamycin in experimental mouse leprosy. Jap. J. Microb., 2:95-99, 1958.
7. KREIS, B. — Kanamycin toxicity in adults in Europe. Ann. NY Acad. Sci., 132:957-967, 1966.
8. LANGUILLON, J. — Note préliminaire sur le traitement de la maladie de Hansen à forme lepromateuse par la Kamycine. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang Franc., 7:409-412, 1962.
9. REES, R. J. W. & VALENTINE, R. C. — The appearance of dead leprosy bacilli by light and electron microscopy. Int. J. Leprosy, 30:1-9, 1962.

10. RUTEMBERO, A. M. — Status of Kanamycin in the treatment of surgical infections. *Ann. NY Acad. Sci.*, 132:824-833, 1966.
11. YANAGISAWA, K.; HISHIMURA, S.; TAKAHASHI, T.; OSHIMA, S. UEMURA, M. — The therapeutic effect of Kanamycin upon marine leprosy of rats. *Int. Cong. Lepr.*, 7th, Tokyo, 1958. *Transactions*, p. 320-323.
12. YANAGISAWA, K.; KANAI, T. S.; HASHIMOTO, T. & TAKAHASHI, H. — Effects of Kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pigs. *Ann. NY Acad. Sci.*, 76:363-371, 1958.