

TRABALHO FEITO NO INSTITUTO ADOLFO LUTZ E NO HOSPITAL
DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO.

PENICILINA G — PROCAÍNA: NÍVEIS SANGUÍNEOS E AÇÃO TERAPÊUTICA

DECIO DE OLIVEIRA PENNA

Médico Interno do Hospital das Clínicas

HASSIB ASHCAR

Médico do Instituto Adolfo Lutz

MURILLO R. VIOTTI

Acadêmico Estagiário da Clínica Dermatológica e Sifiligráfica,
Serviço do Prof. Aguiar Pupo

INTRODUÇÃO

Desde a introdução da penicilina como arma valiosa no tratamento de numerosos processos infecciosos encontradiços na prática clínica diária, vinha sendo sentida a incômoda necessidade de injeções múltiplas e a intervalos relativamente curtos, sem o que não se conseguia obter a manutenção de níveis sanguíneos satisfatórios. De fato, a não ser em doentes hospitalizados, a administração de injeções cada 3 horas transforma-se num problema de difícil solução, especialmente naqueles casos em que é necessário tratamento prolongado. Sob este aspecto, o problema torna-se quase insolúvel quando se trata de pacientes residentes em localidades do interior, muitas vezes desprovidas de pessoal habilitado a levar a cabo o programa terapêutico. Temos ainda a lembrar quão incômodas para o paciente se tornam as injeções repetidas, mais ou menos dolorosas, perturbando o repouso que muitas vezes é indispensável ao tratamento. Tôdas estas considerações se aplicam ainda com maior justeza quando se trata da aplicação da penicilina

em crianças. Mesmo em hospitais, as injeções repetidas representam gasto enorme em material e enfermagem.

Por essas razões, vem sendo notada uma nítida tendência no sentido de procurar meio pelo qual sejam obtidos níveis satisfatórios, estáveis, com aplicações a intervalos maiores. É verdade que certos autores⁸ têm recentemente posto em dúvida o princípio clássico de que o tratamento penicilínico eficiente exige a manutenção de nível constante e afirmam que, com administrações de doses altas de penicilina em solução aquosa, a intervalos longos (12 ou mais horas), obtêm resultados comparáveis aos conseguidos com o método clássico de aplicação, ou seja, cada 3 horas. Entretanto, até que estudos mais rigorosos sejam feitos, continua de pé a necessidade de manter nível penicilínico tanto quanto possível constante.

Vários foram os meios propostos com a finalidade de conseguir bons níveis com aplicações a maiores intervalos. Assim é que, por exemplo, foi tentado o retardamento da absorção do antibiótico no local injetado com auxílio da refrigeração^{15, 16}, tendo os resultados referidos sido satisfatórios; trata-se porém de um método excessivamente incômodo e que não entrou na prática comum. Outro meio que vem sendo estudado é o emprego de drogas como a caronamida que agem evitando a eliminação renal do antibiótico². O meio que melhores resultados forneceu até data recente foi, entretanto, o da administração da penicilina cálcica como suspensão num veículo composto de óleo de amendoim e cera de abelhas, a assim chamada fórmula de Romansky. Com tal preparação foram obtidos bons resultados na prática, uma vez que a injeção diária única de 300 000 ou 600.000 unidades da preparação era capaz, na grande maioria dos casos, de manter nível satisfatório por 24 ou mais horas^{3, 10, 11}. Apesar de tudo, não se tratava ainda da forma ideal de resolver a questão, pois como tem sido assinalado por vários autores^{1, 4, 5, 7, 12, 13, 17}, havia casos de reações locais (dôr, endurecimento) ou gerais (atribuídos principalmente à cera de abelhas) que, embora pouco freqüentes, o eram suficientemente para que a preparação não pudesse ser considerada a ideal. Também a possibilidade de embolias oleosas deve ser levada em linha de conta. Embora com êsses inconvenientes, a fórmula de Romansky teve uma rápida expansão e sem dúvida representou um passo adiante na terapia com antibióticos.

Mais recentemente uma nova solução do problema foi apresentada. Trata-se de uma preparação constituída da suspensão, em veículos diversos, de uma combinação de penicilina e procaína, correspondendo a cristais com solubilidade aquosa de aproximadamente 7.000 unidades por ml; a potência teórica é de 1.041 unidades por mg e a real de 940 unidades por mg. O preparado deve conter, no mínimo, 90% de penicilina G e pelo menos 50% do seu peso deve ser dado por cristais com 50 ou mais micra¹³.

Na generalidade dos preparados, tem-se em 1 ml da suspensão cerca de 300.000 unidades de penicilina em combinação com aproximadamente 125 mg de procaína. Como veículos têm sido usados óleos vegetais (amendoim, semente de algodão, sésamo), água destilada, solução fisiológica, etc. A suspensão, injetada intramuscularmente, liberta lentamente o antibiótico na corrente circulatória, permitindo assim níveis terapêuticos prolongados.

Quanto aos veículos usados, pouca diferença individual tem sido encontrada quanto aos níveis obtidos e todos tem sido muito bem tolerados, sob o ponto de vista de possíveis reações locais ou gerais¹². A presença de procaína na preparação torna possível o aparecimento de reações em indivíduos sensíveis, sendo mesmo a toxicidade da preparação, experimentalmente, proporcional à quantidade de procaína que chega à circulação⁶. Entretanto, na prática, não têm sido observados casos de reação tóxica à procaína¹²; nos casos em que for temida uma possível reação deste tipo, pode facilmente ser feita uma prova prévia pela injeção intradérmica de procaína a 1 ou 2%.

Quando são usados os veículos oleosos torna-se fundamentalmente importante evitar a administração endovenosa, sob risco de acarretar embolia oleosa, como ocorre aliás com todas injeções oleosas. Já com as preparações que usam o veículo aquoso, embora seja preferível evitar a administração por veia, o risco é certamente menor. De fato, Stollerman e colaboradores¹² administraram, por via venosa, a cães 1 ml da preparação em veículo aquoso sem observar qualquer manifestação desagradável; em animais sacrificados observou-se que as partículas maiores de penicilina procaína haviam se assentado em capilares pulmonares, não havendo porém qualquer evidência de reação tissular ou interferência com a circulação pulmonar. Isto levou mesmo aqueles autores a estabelecer como rotina no Mount Sinai Hospital de New York

que penicilina-procaína em óleo apenas é administrada por médicos, enquanto que os preparações aquosas são aplicadas pela enfermagem. Outra desvantagem do veículo oleoso é a necessidade de usar para a aplicação seringa absolutamente seca, bem como o uso de solventes para a limpeza do material após a aplicação. Tudo isto leva à tendência a admitir como veículo de escolha a água destilada¹⁷.

Quanto aos resultados obtidos com a aplicação da penicilina G — procaína, são êles plenamente satisfatórios. Herrell, Nichols e Heilman⁴ administraram a 10 indivíduos sãos uma dose de 300.000 unidades (1 ml) da suspensão oleosa; ao fim de 24 horas havia nível dosável de penicilina circulante em todos os casos, excepto em 1. Em 4 dos casos, em que foi pesquisado nível após 27 horas, havia penicilina dosável. Das 3 amostras colhidas 30 horas após a aplicação, uma tinha ainda penicilina na taxa de 0,06 unidade por ml de sôro. Esses mesmos autores, embora sem entrarem em detalhes, referem bons resultados clínicos no tratamento de processos infecciosos diversos; nenhuma complicação local ou geral foi observada.

Sullivan e colaboradores¹³ administraram a 21 pacientes hospitalizados a penicilina G — procaína suspensa em óleo de semente de algodão. Apenas 1 dos casos deixou de apresentar taxa de 0,062 unidade/ml após 24 horas, tendo muitos dos pacientes nível superior a 0,124. Num dos pacientes, no qual foram administrados 3 ml do preparado (900.000 unidades), após 36 horas havia nível dosável; outro que recebeu 1.200.000 unidades mostrou nível de 0,124 após 48 horas. Ainda aqui não é referida qualquer reação em toda série de experimentos.

Boger e outros¹ dão os resultados obtidos com a aplicação de 300.000 unidades em 9 pacientes ambulatórios e em 11 casos de pneumonia. A manutenção de níveis de 0,039 unidades ou mais variou entre 6 e 30 horas nos casos ambulatórios e entre 7 e 70 horas nos pneumônicos. Outros 12 pacientes com pneumonia receberam como tratamento uma dose inicial única de 600.000 unidades. No total de 23 casos de pneumonia, 18 foram curados apenas com a injeção inicial.

Whittlesey e Hewitt,¹⁷ usando a mesma preparação que nós ("Despacilina") ou seja a suspensão aquosa de penicilina G — procaína, obtiveram também resultados plenamente satisfatórios. Assim é que após aplicação de 300.000 unidades (1 ml) em 46

indivíduo hígidos, observaram que após 1/2 hora todos tinham nível de, pelo menos, 0,2 unidade por ml de sôro e 30% chegaram a 0,32; após 4 horas, a concentração ia de 0,04 a 1,28 por ml; após 12 horas, todos tinham nível dosável e 46% atingiam pelo menos 0,08. Com 24 horas havia nível dosável em 92% dos casos. Usando 600.000 unidades como dose única, os mesmos autores observaram que após 1/2 hora havia níveis de 0,08 a 1,28; os níveis máximos apareceram após 4 horas (0,04 — 2,5). Com 12 horas, os níveis obtidos oscilavam entre 0,04 e 1,28. Após 24 horas, todos tinham nível dosável e 72% chegavam a, pelo menos, 0,08. Após 36 horas, 94% dos casos apresentavam nível determinável.

Hewitt, Whittlesey e Keefer,⁵ usando como veículo o óleo de sésamo na grande maioria dos seus casos, referem também resultados semelhantes aos já referidos e afirmam que, em mais de 300 injeções do preparado, apenas em 1 paciente observaram a formação de um nódulo persistente, devido à provável administração subcutânea. Esses mesmos autores compararam os níveis obtidos com a penicilina G — procaína e com a fórmula de Romansky e concluem que embora esta última dê níveis máximos mais altos, é inferior à primeira no que diz respeito à ação prolongada. Ainda no mesmo trabalho referem que a administração de 600.000 unidades por injeção, além de elevar os níveis, principalmente prolonga-os.

Stollerman e colaboradores¹² que têm grande experiência com a administração de penicilina G — procaína com vários veículos, concluem que uma dose única de 300.000 unidades dará nível de 0,05 ou maior em 100% dos casos após 12 horas e em mais de 80% após 24 horas. Com a administração de 600.000 unidades, praticamente 100% dos casos terão nível de 0,05 ou maior após 24 horas.

Como vemos, resultados satisfatórios são referidos por todos autores que têm experiência com a penicilina G — procaína. Mais recentemente, está sendo introduzido como veículo um gel de óleo de amendoim e monoestearato de alumínio^{14, 12}. Tal preparação permite níveis estáveis e extraordinariamente prolongados (72, 96 ou mais horas), após administração de apenas 300.000 unidades.

O presente trabalho tem por fim apresentar os resultados por nós obtidos com o emprego da penicilina G — procaína em suspensão aquosa ("Despacilina" Squibb), em diversos pacientes do Hospital das Clínicas (Serviço de Pronto Socorro e Clínica Dermatológica e Sifiligráfica).

MATERIAIS E MÉTODOS USADOS

Foi utilizada penicilina G — procaína para suspensão em veículo aquoso ("Despacilina" Squibb),* apresentada em frascos-ampolas contendo 1.500.000 unidades ou 3.000.000 de unidades. A suspensão foi preparada pela adição de água destilada estéril na quantidade de 4,3 ml nos frascos de 1.500.000 unidades e de 8,5 nos de 3.000.000, seguida de agitação prolongada. Dessa maneira obteve-se preparação em que 1 ml representava 300.000 unidades de penicilina. Em grande número de vezes a suspensão foi feita alguns minutos antes da aplicação, ao passo que nas demais usou-se sempre preparação com não mais de 1 semana à temperatura ambiente, conforme recomendação do fabricante.

As injeções foram feitas com a técnica recomendada ou seja a seguinte: retirada da quantidade desejada do frasco, após agitação enérgica do mesmo, usando agulha grossa; mudança da agulha por outra longa e com 8 ou 9 décimos de mm de calibre e administração imediata do preparado por via intramuscular profunda, de preferência na região glútea.

Sempre que tal maneira de proceder foi usada, não houve qualquer dificuldade para a retirada ou administração do material. Em todos os casos em que isto foi possível, os pacientes foram interrogados quanto à dôr produzida pela injeção; desde já podemos dizer ter sido ela de grau mínimo. Aos pacientes também foi recomendado não fazer massagens no local injetado.

A administração foi levada a cabo em 21 pacientes distribuídos em 3 grupos, indicados adiante como grupos I, II e III. Após períodos diversos, conforme referido adiante, foram colhidas assépticamente amostras de sangue para dosagem de níveis peni-

(*) Desejamos apresentar nossos agradecimentos ao Dr. Francisco Caldeira Algodoadal, Chefe do Dep. Médico de E. R. Squibb & Sons do Brasil, Inc. por cujo intermédio obtivemos a penicilina G — procaína usada no presente trabalho e que gentilmente nos facilitou o acesso à bibliografia especializada.

cilínicos, as quais foram imediatamente recolhidas a refrigerador enquanto aguardavam o momento das dosagens. Estas foram feitas pelo método biológico das diluições seriadas em tubos, processo de Fleming³. Foi usada como germe de prova a cultura padrão de *Staphylococcus aureus* H. Pelo método usado, a taxa mínima dosável no sôro é de 0,04 unidades/ml.**

Os resultados obtidos são os que passaremos a referir.

OBSERVAÇÕES FEITAS e RESULTADOS CLÍNICOS

O grupo I abrange uma série de 10 observações feitas ao começarmos o presente estudo sobre Penicilina G — Procaína. Tratando-se de preparação cuja aplicação em clínica era ainda por demais reduzida, foi julgada prudente, antes de seu uso como agente terapêutico, a verificação prévia do comportamento quanto aos níveis sanguíneos, lançando mão para tanto de indivíduos sãos ou de pacientes nos quais a penicilina não seria aplicada com finalidades de tratamento. Tais observações serviriam de base para ulterior aplicação terapêutica da droga.

Nos 7 (sete) primeiros casos, correspondentes a pacientes internados na Clínica Dermatológica e Sifiligráfica, procedeu-se à administração de 300.000 unidades — 1 ml do preparado, sendo em seguida colhidas amostras de sangue para dosagens dos níveis penicilínicos a intervalos diversos, conforme pode ser visto nos gráficos correspondentes.

Os 3 (três) casos restantes dêste grupo correspondem a acadêmicos de medicina que receberam doses repetidas da preparação, conforme está referido adiante.

A seguir, daremos alguns dados referentes a cada uma destas observações, acompanhados de gráficos dos níveis obtidos e seguidos de algumas considerações sobre cada caso em particular.

Nos gráficos dêste grupo (de 1 a 10) estão lançadas como abcissas as horas decorridas após a aplicação da Penicilina G — Procaína e como ordenadas o nível penicilínico do sôro, em unidades. Como T, está referido o nível obtido nas amostras testemu-

(**) Aos auxiliares da Subseção de Micologia do Instituto Adolfo Lutz, Dna. Lúcia Penteado Schomburg e Sr. Milton Xavier, nossos agradecimentos pela colaboração na parte técnica.

nhas, colhidas antes de cada experimento; aliás, deve ser notado que todas as testemunhas foram negativas, quanto à presença de substâncias bacteriostáticas circulantes.

OBSERVAÇÃO N.º 1

J. F. A., masculino, 24 anos, branco, brasileiro, 68 kg e 1,60m — Registro hospitalar 102002.

Às 17 horas e 55 minutos de 31/8/48 foram aplicadas 300.000 unidades de Penicilina G-Procaína — (1 ml), via intramuscular profunda na região glútea direita.

Os níveis penicilínicos obtidos podem ser vistos no gráfico 1:

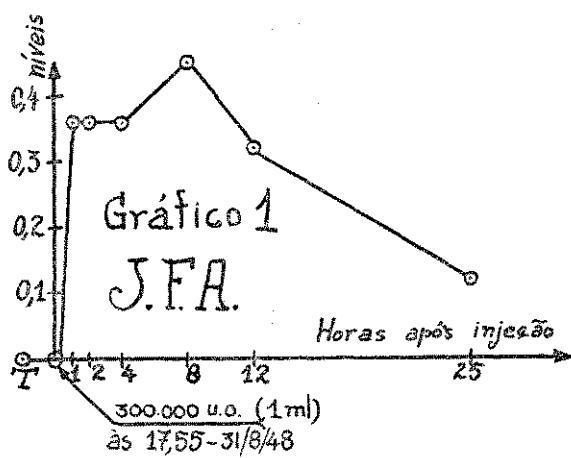


GRÁFICO 1

Considerações: O paciente apresenta leishmaniose cutâneo-mucosa, tratada. Estado geral, bom. As duas primeiras colheitas após a aplicação foram feitas com o paciente em período de movimento, andando pela enfermaria; as três (3) dosagens seguintes correspondem ao período de repouso noturno e as demais a período em que o paciente manteve-se em atividade moderada, própria de enfermaria.

Não houve qualquer queixa durante ou após a aplicação e não foi notada qualquer manifestação anormal que corresse por conta do medicamento administrado.

OBSERVAÇÃO N.º 2

A. S., masculino, 34 anos, branco brasileiro, 55 kg e 1,60m — Registro hospitalar 81337.

Às 18 horas e 10 minutos de 31/8/1948 foram aplicadas 300.000 unidades da preparação na região glútea direita.

Os níveis obtidos de penicilina são os seguintes — (gráfico 2):

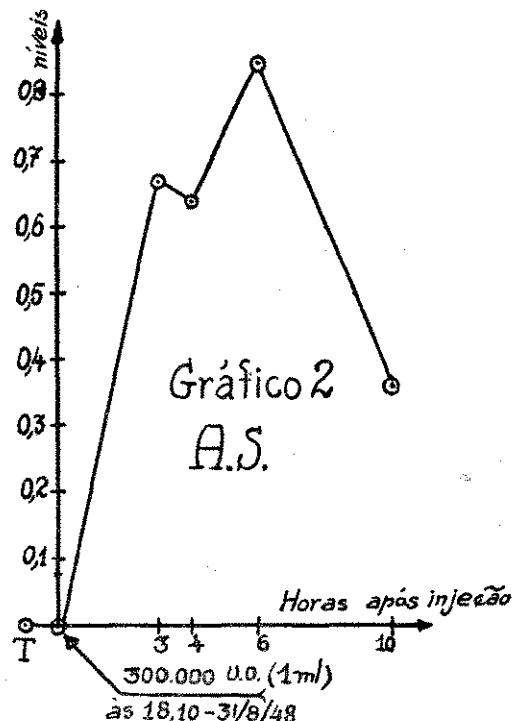


GRÁFICO 2

Considerações: O paciente é portador de sífilis terciária que já foi tratada e encontra-se em período de observação. Tem ainda fratura do fêmur esquerdo. O estado geral é mau, o que levou à colheita de apenas 4 (quatro) amostras após a aplicação. O paciente permaneceu acamado durante toda a prova, tendo sido todas as colheitas feitas à noite.

Não se queixou de dôr local durante ou após a injeção e não foi observada qualquer reação sistêmica.

OBSERVAÇÃO N.º 3

F. V. B., masculino, 24 anos, branco, brasileiro, 62 kg e 1,64 m — Registro hospitalar 40587.

Às 15 horas e 15 minutos de 13/9/1948, 300.000 unidades (1ml) de Penicilina G — Procaína na região glútea direita.

O gráfico 3 demonstra os níveis obtidos.

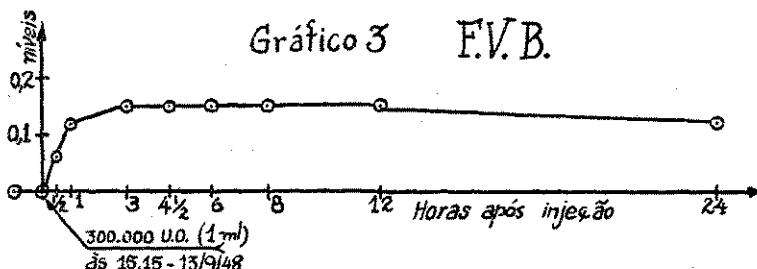


GRÁFICO 3

Considerações: O paciente apresenta úlcerações nas pernas e crisipela. Estado geral, bom. As cinco primeiras dosagens correspondem às colheitas feitas com o paciente movimentando-se livremente pela enfermaria; as duas seguintes correspondem ao período noturno e a última a material colhido às 15 horas do dia imediato, com o paciente novamente em atividade.

Nenhuma reação local ou geral foi verificada durante o período da observação; o paciente não se queixou de dôr durante a aplicação.

OBSERVAÇÃO N.º 4

J. P. S., masculino, 28 anos, branco, brasileiro, 74 kg e 1,80m — Registro hospitalar 108008.

Às 15 horas e 20 minutos de 13/9/1948, aplicação na região glútea esquerda de 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína.

Níveis obtidos, no gráfico 4:

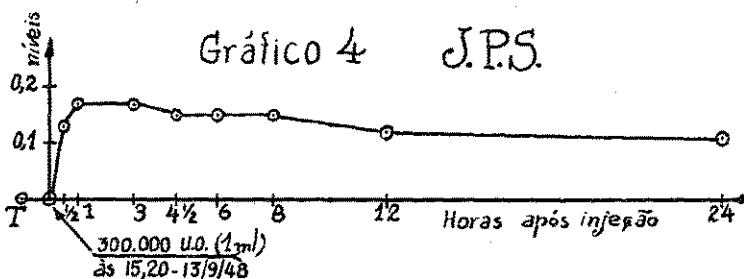


GRÁFICO 4

Considerações: Portador de leishmaniose tegumentar americana. Estado geral relativamente bom.

No mais, podemos fazer as mesmas considerações feitas a propósito do caso 3.

OBSERVAÇÃO N.º 5

J. M., masculino, 20 anos, branco, brasileiro, 60 kg e 1,70 m — Registro hospitalar 114274.

No dia 21/9/1948, às 11 horas e 45 minutos, administrou-se por via intramuscular profunda (nádega esquerda), 300.000 unidades da preparação.

Os níveis de penicilina obtidos foram os seguintes (gráfico 5):

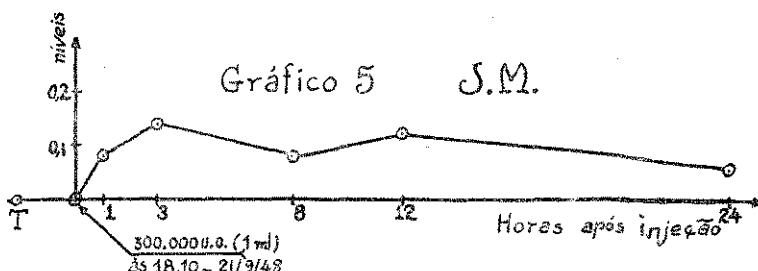


GRÁFICO 5

Considerações: Trata-se de um paciente portador de sífilis secundária, cancro venéreo simples e blenorragia. Estado geral bom.

Todas as dosagens, com exceção da última, correspondem a colheitas feitas com o paciente acamado, devido à ocorrência que relataremos a seguir.

Antes da aplicação o paciente já vinha acusando dôr ao nível da articulação escápulo-umeral direita, descontínua, não muito intensa, aparecendo apenas aos movimentos. Meia hora após a aplicação o dôr intensificou-se, assumiu o caráter de pontadas que acompanhavam o pulso e dentro de poucos minutos tornou-se poli-articular, com os mesmos caracteres referidos. O paciente queixou-se de sensação de frio e cefaléia, apresentando tremores. Surgiram ainda dôres musculares nos membros superiores.

A temperatura, normal antes da aplicação, subiu progressivamente, atingindo 39,1°C às 17:30 horas e 39,3 às 18:25. Dessa hora em diante a temperatura decinou, regrediu aos poucos a sintomatologia e na manhã seguinte o paciente encontrava-se bem, sem qualquer queixa.

Interrogado, o paciente informou que em outras ocasiões da sua vida em que fizera tratamento com injeções de penicilina, apresentava também manifestações semelhantes e mesmo mais intensas que essas.

Procurando apurar a natureza do quadro apresentado por este paciente, foram feitas pelo Dr. A. Rotberg, do Serviço de Alergia do Hospital das Clínicas, provas alérgicas, cujo relatório é o seguinte:

“1. Penicilina G Procaína — restante da penicilina do mesmo frasco, na diluição terapêutica adotada:

face anterior { “Patch”
braço direito { Escarificação

2. Penicilina aquosa — diluída a 1:10 (1 ml = 10.000 unidades).

face anterior { “Patch”
braço esquerdo { Escarificações

Leitura imediata da escarificação: negativa com ambos.

"Patch" — leitura após 48 horas: negativa com ambos.

Intradermorreação com as penicilinas 1 e 2.

Leitura imediata: negativa com ambos

Leitura 24 e 48 horas após: negativa com ambas".

Em vista disso, no dia 29/9/48 foi feita nova aplicação de Penicilina G — Procaína por via intramuscular, não tendo o paciente nessa ocasião apresentado qualquer manifestação anormal.

O quadro apresentado não pode ser considerado como uma reação à Penicilina G — Procaína, especificamente.

OBSERVAÇÃO N.^o 6

O. S., masculino, 13 anos, branco, brasileiro, 48 kg e 1,52 m — Registro hospitalar 109257.

Em 21/9/1948 foram aplicadas 300.000 unidades de penicilina G — procaína na região glútea esquerda.

Os níveis de penicilina obtidos são os indicados no gráfico 6.

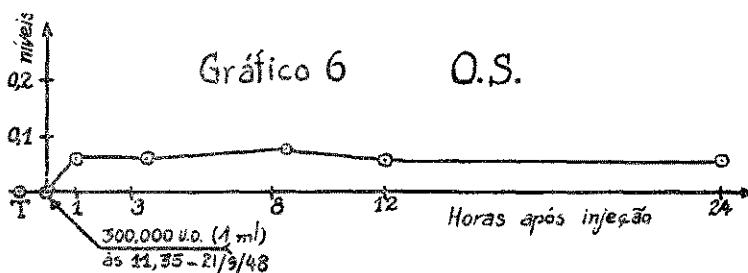


GRÁFICO 6

Considerações: O paciente é portador de esporotricose, já tratada continuando em observação. Estado geral bom. Apenas a colheita de 12 horas após a aplicação da penicilina foi feita à noite; as demais dosagens correspondem a colheitas feitas com o paciente em atividade na enfermaria.

Durante e após a aplicação, nada foi notado que pudesse ser interpretado como reação ao preparado.

OBSERVAÇÃO N.^o 7

E. J. J., masculino, 30 anos, branco, brasileiro, 67 kg e 1,81 m — Registro hospitalar 113580.

Foram aplicadas 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína, às 11 horas e 40 minutos do dia 21/9/1948, na região glútea direita.

Os resultados das diversas dosagens da penicilina circulante feitas estão lançados no gráfico 7:

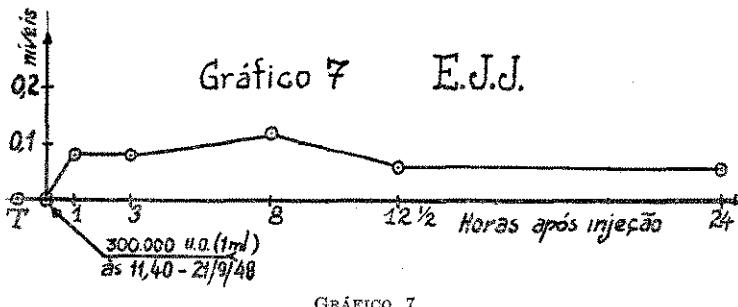


GRÁFICO 7

Considerações: O paciente apresenta úlceras varicosas em ambas as pernas. Estado geral relativamente bom. O sangue correspondente à 4.ª dosagem após a aplicação foi colhido no período da noite. Durante toda a prova o paciente conservou-se acamado.

Não foi notada nenhuma reação local ou geral.

OBSERVAÇÃO N.º 8

C. V. P., masculino, 22 anos, branco, brasileiro, 63 kg e 1,65 m — Estudante de medicina:

Às 20 horas e 10 minutos do dia 27/9/1948 foram aplicadas, por via intramuscular profunda na região glútea direita, 300.000 unidades de Penicilina G — Procaina. Ulteriormente foram aplicadas novas doses da preparação, conforme está indicado no gráfico 8 que demonstra também os níveis penicilínicos encontrados.

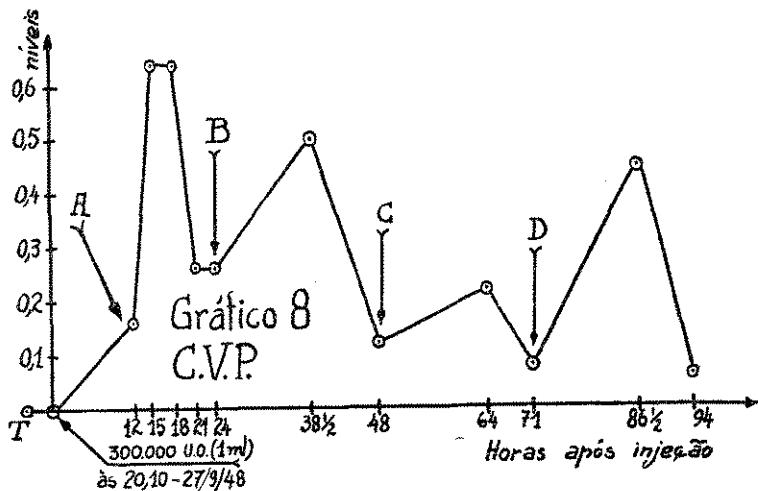


GRÁFICO 8

(A, B, C, D, indicam aplicações de novas doses de 300.000 unidades de Penicilina G-Procaina).

Considerações: Trata-se de paciente gozando boa saúde e em pleno exercício de suas funções: estudos, esportes, divertimentos, etc.

Não acusou dôr local durante ou após as aplicações (em número de 5), não apresentou também qualquer sintomatologia que traduzisse sensibilidade ao preparado.

OBSERVAÇÃO N.º 9

N. S., masculino, 24 anos, branco, brasileiro, 66,5 kg e 1,79 m — Estudante de medicina.

Às 20 horas e 10 minutos do dia 27/9/1948 foi aplicada a dose inicial de Penicilina G — Procaína (300.000 unidades), na região glútea direita. Após 12 e 24 horas, foram feitas novas aplicações de doses idênticas. Os resultados obtidos são os mostrados no gráfico 9.

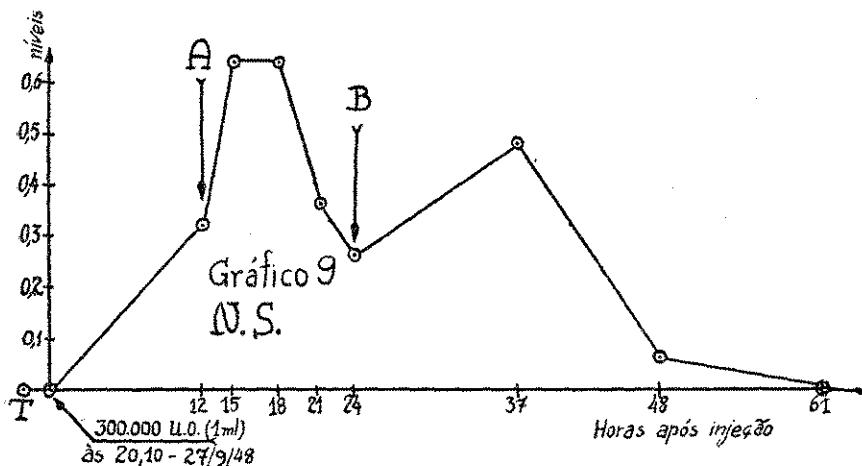


GRÁFICO 9

(A e B indicam novas aplicações de 300.000 unidades de penicilina).

Considerações: Paciente com boa saúde. Além das ocupações habituais, idênticas às dos casos 8 e 10, este paciente trabalha ainda mais 6 horas à noite, em serviço moderado.

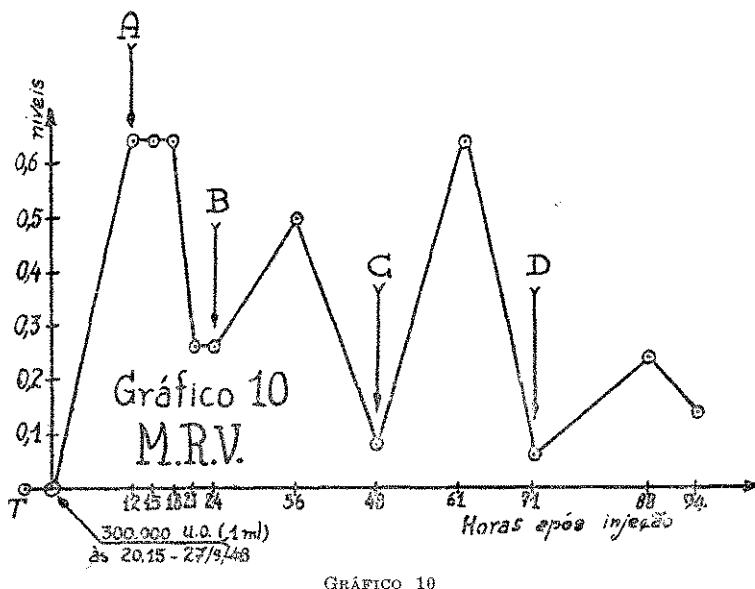
Não acusou dôr local durante ou após qualquer das aplicações e não surgiu sintomatologia alguma pela qual fosse possível responsabilizar a penicilina.

OBSERVAÇÃO N.º 10

M. R. V., masculino, 23 anos, branco, brasileiro, 68 kg e 1,83 m — Estudante de medicina.

Em 27/9/1948, às 20 horas e 15 minutos, foi aplicada a dose inicial de Penicilina G — Procaína (300.000 unidades) na região glútea direita. Fo-

ram feitas novas aplicações de dose idêntica 12, 24, 48 e 71 horas após a dose inicial, conforme indicado no gráfico 10 no qual estão referidos os níveis penicilínicos encontrados.



(A, B, C, D, indicam novas aplicações de 300.000 unidades de penicilina).

As mesmas considerações feitas em relação ao caso 8 podem ser repetidas aqui.

Examinando os resultados obtidos com os pacientes do Grupo I, o primeiro fato que chama a atenção é o de que todos os casos nos quais aplicou-se apenas a dose inicial de 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína (7 casos) demonstraram, no fim de 24 horas, nível dosável de penicilina no sôro, tirante o caso 2 em que a última dosagem feita corresponde a 10 horas após a aplicação. Os níveis obtidos após 24 horas são os seguintes:

0,12 — 2 casos (1 deles após 25 horas)
0,11 — 1 caso
0,06 — 3 casos

Nota-se de um modo geral que os níveis obtidos, embora bastante estáveis no decurso das 24 horas, são relativamente baixos se comparados com os encontrados nos pacientes dos grupos II e III.

Assim é que apenas os casos 1, 2, 9 e 10 demonstraram nível atingindo ou ultrapassando 0,20 com a injeção inicial de 300.000

unidades, ao passo que, como veremos posteriormente, no grupo III todos os casos tiveram níveis superiores a 0,40 e 6 dentre os 7 chegaram a mais de 0,60. Vemos, pois, que apesar dos dois grupos compreenderem um número relativamente pequeno de casos, a diferença entre êles é certamente significativa e merece consideração especial; voltaremos a esta questão ao analisarmos os resultados do grupo III.

Quanto aos casos nos quais procedeu-se a injeções múltiplas (3 casos), os níveis obtidos mostram que apesar de administrações repetidas com intervalos de 12 horas, é suficiente uma pausa de 24 horas para que os níveis caiam novamente às cifras encontradas 24 horas após a injeção única de 300.000 unidades. Entretanto, as injeções repetidas permitem a obtenção de ápices muito mais elevados que com a dose única de 300.000 unidades (vide gráficos 8, 9 e 10).

O grupo II compreende alguns casos entrados no Serviço de Pronto Socorro do Hospital das Clínicas, tratando-se de pacientes em estado de coma. Nos três primeiros casos dêste grupo, tratava-se de indivíduos vitimados por hemorragia cerebral, ao passo que o último caso era o de uma paciente em coma provavelmente por ingestão de dose excessiva de barbitúrico e portadora também de um processo pneumônico.

A escolha dêstes casos teve em vista verificar qual a influência que poderia ter sobre os níveis penicilínicos a manutenção do paciente em imobilidade absoluta no leito; ao mesmo tempo, a penicilina era aplicada como medida profilática contra infecções pulmonares, complicação temível e comum dos pacientes em coma. Tratava-se de casos graves e de mau prognóstico, com exceção da paciente M. L. L. Realmente, os demais vieram a falecer em número variável de horas após a internação, pelo que apenas num deles foi possível a colheita de amostras de sangue 24 e 36 horas após a aplicação de Penicilina G — Procaína. Mesmo no caso de M. L. L. só foram colhidas amostras até 9 horas após a aplicação, dada a dificuldade que se encontrou a partir de então para a punção venosa.

Daremos a seguir um breve resumo do prontuário de cada um dos casos, podendo os níveis penicilínicos obtidos serem verificados no quadro 1.

CASO 1

D., 48 anos, feminino, preta, brasileira, prendas domésticas, internada em 29/10/1948.

Anamnese — Trata-se de paciente encontrada por uma vizinha em estado de inconsciência. Nada mais se conseguiu apurar.

Exame Físico — Paciente em coma profundo.

Pulso: 50; Pr. Art: 260×140; Resp: 26; Temp: 35,0°C.

Punção lombar: liquor francamente hemorrágico.

Tratamento — Além do habitual em tais casos, a paciente recebeu aplicação de 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína na nádega direita, às 19 horas e 30 minutos do dia 29/10/1948.

Evolução — Óbito às 15 horas e 45 minutos do dia seguinte. Necrópsia: hemorragia cerebral (lobo parietal esquerdo).

CASO 2

J. D., 45 anos, masculino, branco, brasileiro, chapeleiro, internado em 14/11/1948.

Anamnese — Não foram conseguidas quaisquer informações.

Exame Físico — Paciente em coma, respiração estertorosa.

Pulso: 104; Pr. Art: 240×150; Resp: 36; Temp: 37,0°C

Sinal de Babinski bilateral, reflexos patelares vivos.

Punção lombar: liquor hemorrágico.

Tratamento — Por ocasião da internação recebeu 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína na região glútea esquerda.

Evolução — Embora chegassem a apresentar algumas melhorias, faleceu 3 dias após a internação.

CASO 3

Dm., dados de identificação não conseguidos.

Anamnese — Encontrado inconsciente na via pública.

Exame Físico — Coma carótico. Cianose.

Pulso: 115; Pr. Art: 220×130; Resp: 34; Temp: 37,5°C.

A punção lombar revelou liquor fortemente hemorrágico.

Evolução — Óbito 5 horas após a internação. A necrópsia confirmou o diagnóstico de hemorragia cerebral.

CASO 4

M. L. L., 16 anos, feminino, branca, brasileira, doméstica, internada em 16/12/1948.

Anamnese — A paciente entrou em estado de coma, informando a família que estava em tal estado há aproximadamente 10 horas. Foi negado encontro de frascos vazios de hipnóticos ao lado da paciente em coma.

Exame Físico — Paciente em estado comatoso, apresentando ausência de reflexos ósteo-tendinosos. Os reflexos córneo-palpebrais estão presentes, embora diminuídos.

Pulso: 108; Pr. Art. 90×50; Resp: 29; Temp: 38,8°C.

O exame de tórax revela estertores bolhosos e leve sopro tubário na base direita. A radiografia mostra opacidade leve, homogênea, na base direita.

Apesar da falta de informação precisa, foi diagnosticada intoxicação barbitúrica acompanhada de processo pneumônico na base pulmonar direita.

Tratamento — Foram aplicadas 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína na região glútea direita e administrou-se oxigênio, soro glico-fisiológico e picrotoxina por via endovenosa. Como se faz de regra nos casos de intoxicação por barbitúrico, forçou-se a diurese pela administração contínua de fluidos endovenosos.

Evolução — Por cerca de 24 horas, a paciente conservou-se em coma, voltando em seguida à consciência lentamente. Por 30 horas a temperatura manteve-se acima de 38°. Aproximadamente 15 horas após a primeira injeção, administrou-se nova dose de 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína, e com 24 horas de internação, passou-se ao uso da penicilina em solução comum, cada 3 horas, uma vez que o controle da evolução do processo pulmonar pela curva térmica não era viável, pois tem sido observada ascensão de temperatura em todos os casos de coma barbitúrico, independentemente de qualquer processo infecioso evidenciável. A curva térmica foi um tanto irregular, tendo havido queda definitiva de temperatura na tarde do 5.º dia de internação. O quadro semiológico pulmonar desapareceu desde o 2.º dia, continuando porém uma tosse leve por mais alguns dias. A paciente, após recobrar a consciência, negou a ingestão de qualquer tóxico, apesar do que o diagnóstico foi mantido, baseado no quadro clínico.

QUADRO 1

GRUPO II		HORAS APÓS A APLICAÇÃO							
N.º	INICIAIS	0	3	6	9	12	18	24	36
1	D.	0	2,2	3,4	>4	>4	2,2		
2	J. D.	0	0,55	0,64	0,36	0,36	0,32	0,30	0,22
3	Dm.	0	0,55						
4	M. L. L.	0	0,18	0,12	0,08				

Como vemos no quadro 1, os níveis obtidos foram bastante altos, o que é especialmente evidente no caso 1, em que pelo espaço de 18 horas não houve queda abaixo de 2,2 unidades por ml de soro. No caso 2 também é digna de nota a manutenção de um nível de 0,22 após 36 horas de aplicação. Já no caso de M. L. L.,

n.º 4, temos pelo contrário uma tendência à queda rápida, bastante nítida apesar do número pequeno de dosagens feitas. Atribuímos esta queda ao regime de diurese forçada a que foi submetida a paciente, o que evidentemente facilitou a excreção do antibiótico. Aliás, temos aqui um indício de que a hidratação excessiva levada a cabo no tratamento dos processos infecciosos agudos pode se tornar maléfica ao acarretar a baixa dos níveis de antibiótico na circulação; por outro lado, esta observação sugere o uso de doses maiores de penicilina nos casos em que, por um motivo ou por outro, torna-se necessário administrar doses maciças de fluidos. Claro está que trata-se apenas de uma sugestão, pois um caso apenas não pode servir de base definitiva; trata-se porém, sem dúvida, de um assunto merecedor de estudos futuros.

Nos casos 1 e 2, os níveis altos poderiam ser explicados pela oligúria que os pacientes apresentavam, uma vez que não estavam em condições de ingerir qualquer alimentação e as condições circulatórias contraindicavam a administração parenteral de quantidades apreciáveis de líquidos. Um outro fator provável, tratando-se de pacientes hipertensos, é um grau maior ou menor de insuficiência renal.

Quanto ao fator imobilidade, que foi inicialmente o que nos levou à escolha destes casos, parece-nos que se torna secundário em relação aos outros apontados.

No grupo III procedemos à administração da Penicilina G — Procaína a uma série de 7 pacientes com o diagnóstico de pneumonia lobar, tendo em vista avaliar a eficácia da preparação no tratamento daquela moléstia. Os casos de pneumonia prestam-se de maneira especial a esta prova de avaliação terapêutica, uma vez que trata-se de casos que na sua grande maioria reagem rapidamente à terapêutica penicilínica, servindo a curva térmica como excelente índice do resultado obtido. Por outro lado, graças à extensa experiência que se tem no Serviço de Pronto Socorro do Hospital das Clínicas do tratamento de pneumonia pelo método classico (penicilina aquosa cada 3 horas e sulfadiazina), mais fácil se torna a comparação dos resultados obtidos em relação ao esperado, servindo assim de base para uma eventual mudança da rotina terapêutica em casos semelhantes.

O diagnóstico do processo foi baseado nos dados de anamnese e exame físico, bem como nos exames radioscópicos que foram feitos em todos os casos e estão esquematizados no gráfico 11.

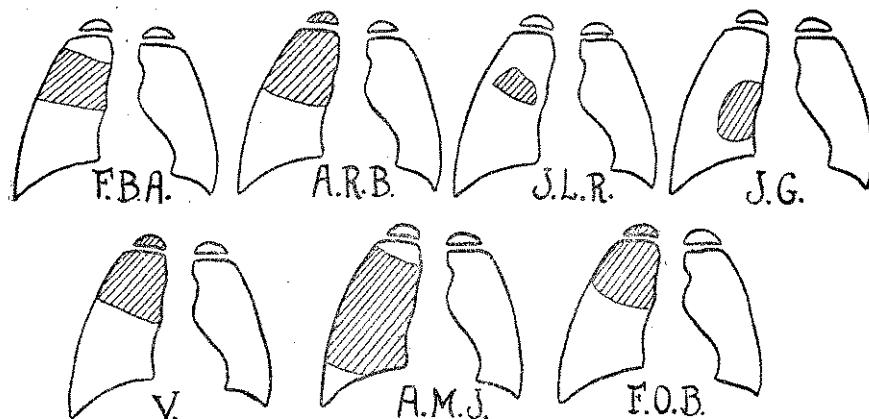


Gráfico 11 - achados radioscópicos

GRÁFICO 11

De todos os pacientes foram colhidas amostras de sangue para determinação de níveis penicilínicos.

A seguir daremos um resumo da observação clínica de cada um desses casos, bem como faremos alguns comentários sobre a evolução dos mesmos, no que diz respeito à resposta terapêutica.

CASO 1

F. B. A., 42 anos, masculino, branco, brasileiro, lavrador, internado em 30-10-1948.

Anamnese — Há 5 dias, pela manhã, começou a sentir-se mal, a ter tonturas e a apresentar dores em pontada, exacerbadas pelos movimentos respiratórios, ao nível do apêndice xifóide. Logo surgiram calafrios, cefaléia, sudorese, anorexia e intensa sede. Apresentou muito pouca tosse e nada expectorou.

Em 1935 apresentou a mesma moiéstia. Etilista moderado.

Exame Físico — Paciente abatido, sudorese profusa.

Pulso: 102; Pr. Art: 100×70; Resp: 34; Temp: 39,6°C; Peso: 51,6 kg. Aumento de frêmito tóraco-vocal na região infra-clavicular direita, região axilar e metade superior da face posterior do hemitórax direito. Sôpro tubárico, estertores e pectorilóquia áfona nessa zona.

Tratamento — Foram administradas 200.000 unidades de Penicilina G — Procaína (1 ml), por injeção intramuscular profunda na nádega esquerda. Não houve dôr local ou reação geral de qualquer natureza.

Comentário — Este paciente apresentou evolução extremamente satisfeita e na manhã seguinte à internação (12 horas após início do tratamento)

já se encontrava em condições de alta. A curva térmica do caso pode ser vista no gráfico 12.

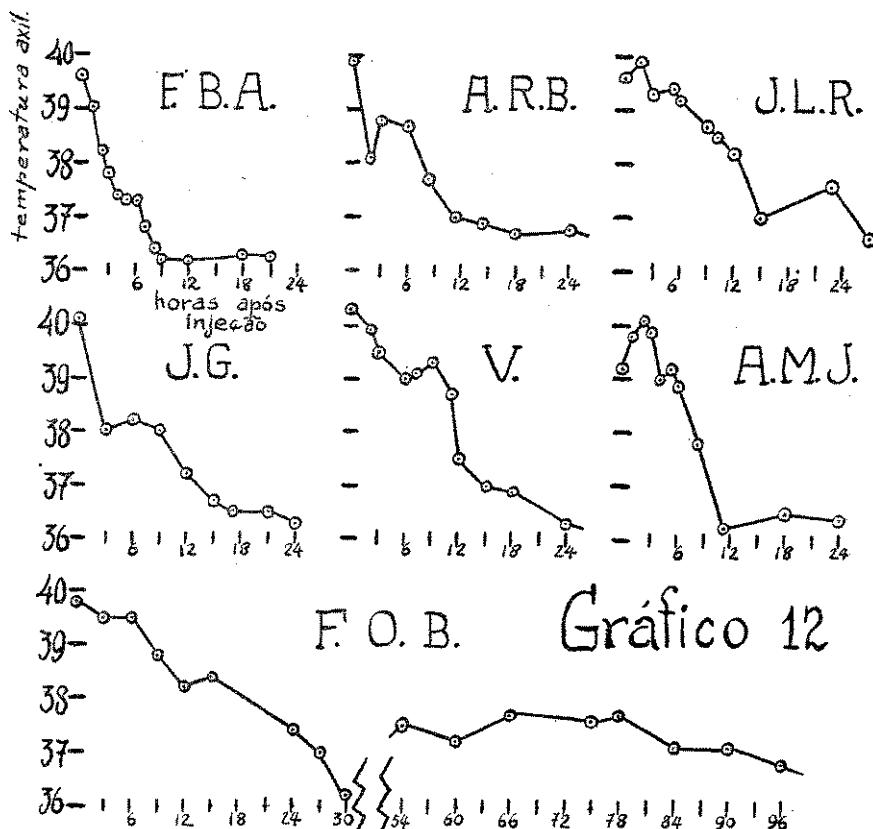


GRÁFICO 12

CASO 2

A. R. B., 31 anos, masculino, branco, brasileiro, operário, internado em 30-10-1948.

Anamnese — Há 15 dias, apresentou súbitamente calafrios, tosse, expectoração escassa não hemoptóica, dôr em pontada ao nível da região mamária direita. Febre alta desde o início. Há 6 dias, intensificação de tôda a sintomatologia.

Exame Físico — Muito abatido, intensamente dispnéico.

Pulso: 140; Pr. Art: 100×50; Resp: 46; Temp: 39,9°C; Peso: 57 kg.

Frêmito tóraco-vocal mais intenso em todo o hemitórax direito. Submáscices na região escáculo-vertebral e ápice direitos, bem como na região axilar.

do mesmo lado. Roncos e sibilos em todo o hemitórax direito. Estertores e sôpro tubário no ápice direito.

Tratamento — Igual ao do caso anterior. Injeção indolor.

Comentário — A evolução foi muito boa, tendo sido dada alta três dias após a internação; 10 dias mais tarde o paciente voltou ao ambulatório e continuava em excelentes condições.

CASO 3

F. O. B., 25 anos, feminino, branca, brasileira, doméstica, internada em 30-10-1948.

Anamnese — A paciente dera à luz há 4 dias. 1 dia antes do parto, passara a apresentar calafrios, mal estar geral, febre alta, dôr em pontada ao nível do apêndice xifóide e região da omoplata direita. Expectoração muco-purulenta, sem sangue.

É digno de menção o fato de que esta paciente é a esposa do doente A. R. B. (caso 2), o qual internou-se no mesmo dia e com o mesmo diagnóstico de pneumonia lobar superior direita.

Exame Físico — Intensa dispnéia. Palidez acentuada.

Pulso: 128; Pr. Art: 110×50; Resp: 46; Temp: 39,8°C; Peso: 56 kg. Aumento de frêmito em todo o campo pulmonar direito, parte superior; sôpro tubário e pectorilóquia áfona nessa zona, em especial na região infraclavicular.

Tratamento — Como nos demais casos, aplicou-se 1 cm³ de Penicilina G — Procaína na nádega esquerda. Dôr ligeira, momentânea.

Comentário — Esta paciente vinha de um parto recente (4 dias), apresentava grande anemia (2.900.000 hemácias, 9,4 g de hemoglobina por 100 ml). Apesar disso, evoluiu para a cura com a dose única inicial de penicilina, devendo apenas ser notada a leve elevação térmica assinalada no gráfico de curvas febris, a qual cedeu espontaneamente sem terapêutica adicional.

CASO 4

J. L. R., 32 anos, masculino, pardo, brasileiro, pintor, internado em 14-11-1948.

Anamnese — Há 4 dias, no trabalho, apresentou súbitamente forte dôr em pontada na região infra-clavicular esquerda, irradiada para a axila e dorso do mesmo lado. Ao mesmo tempo, apresentou febre alta, tosse e expectoração côn de tijolo. Sudorese.

Exame Físico — Dispneia. Sudorese muito intensa.

Pulso: 100; Pr. Art: 120×80; Resp: 40; Temp: 39,6°C; Peso: 62,8 kg. O exame físico de tórax não revelou qualquer alteração digna de nota.

Uma particularidade interessante do caso, além da falta de sinais físicos, é a referência da dor pleural à esquerda quando o processo revelado pela radicoscopia encontra-se à direita.

Tratamento — Igual ao dos casos já referidos. Injeção absolutamente indolor.

Comentário — Evolução excelente, com restabelecimento precoce do estado geral, o que permitiu alta após 2 dias.

CASO 5

A. M. J., 35 anos, masculino, pardo, brasileiro, servente em fundição, internado em 13-12-1948.

Anamnese — Encontrava-se bem até uma semana atrás, negando passado pulmonar crônico. A doença iniciou-se com dores nas pernas e fraqueza geral, logo seguidas de calafrios, tosse com expectoração sanguinolenta e dor pleural violenta na face ânterolateral do tórax, à direita. A temperatura tirada nesse dia foi de 40°C. A quantidade de escarro aumentou bastante com o correr dos dias, sempre com sangue.

Exame Físico — Dispneico, com mau estado geral, muito emagrecido.

Pulso: 130; Pr. Art: 100×65; Resp: 38; Temp: 39,2°C; Peso: 52 kg. Frêmito táraco-vocal aumentado no ápice, região escápulo-vertebral e axila direitos. Submacicês e macicês em todo o hemitórax direito, respeitando apenas uma faixa de base. Estertores abundantes na zona de condensação, sopro tubário especialmente evidente na face anterior do hemitórax direito.

Tratamento — 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína na nádega esquerda. Houve dor muito discreta à injeção.

Comentário — Menos de 12 horas após a administração do antibiótico a temperatura havia caído por completo, como pode ser visto no gráfico de temperatura. Nos dois dias subsequentes à internação o paciente esteve afebril, embora apresentando intensa astenia e tosse incomodativa, sempre com expectoração muito abundante. No 4.º dia reapareceu febre pouco intensa, que manteve-se durante os 4.º, 5.º, 6.º, 7.º, 8.º e 9.º dias, caindo depois. A partir do 6.º dia, passou a ser dada sulfadiazina nas doses habituais e a partir do 8.º dia, associou-se mais penicilina aquosa na dose de 50.000 unidades, cada 3 horas, por via muscular. O paciente mesmo com esta terapêutica associada e intensa refez-se muito lentamente da moléstia, obtendo alta no 23.º dia de internação.

Este caso foi o único em que a evolução para a cura exigiu terapêutica adicional, além das 300.000 unidades de penicilina iniciais. Propositalmente o complemento da terapêutica foi feito com o método clássico (sulfadiazina e penicilina aquosa), com o fito de verificar como reagiria o paciente a esta terapêutica. Como vimos, a reação também não foi brilhante, pois a-pesar-de estar tomando sulfadiazina, a febre continuou por mais 4 dias, caindo lentamente. Note-se que no caso não se pode falar propriamente em recaída da

pneumonia pois que a febre manteve-se entre 37 e 38°C ao passo que naquela eventualidade costuma ser observada ascensão rápida a 39 ou 40°C.

De qualquer forma êste caso impediu que obtivessemos a cura na totalidade da série com a injeção única de 300.000 unidades.

CASO 6

J. G., 35 anos, masculino, branco, brasileiro, oleiro, internado em 25-12-1948.

Anamnese — Desde o dia anterior passou a sentir-se mal, com calafrios e dôres pelo corpo; vomitou por duas vezes. Negou dôres no tórax, dispnéia, tosse e expectoração.

Exame Físico — Sudorese intensa, fácies febril.

Pulso: 120; Pr. Art: 100×55; Resp: 28; Temp: 40,5°C; Pêso: 58 kg. O exame físico de tórax é absolutamente negativo por ocasião da internação.

Tratamento — Igual ao dos casos anteriores. Injeção indolor.

Comentário — Evolução totalmente favorável, sem qualquer complicaçāo.

CASO 7

V., 20 anos, masculino, branco, brasileiro, operário, internado em 28-12-1948.

Anamnese — Há 5 meses passou a trabalhar em serviço no qual se expõe ora à umidade ora a ambientes empoeirados; atribui a isso o aparecimento de tosse com pouca expectoração.

Há 3 dias, mal estar geral, céfaléia, corpo mole; logo depois, tosse e pontada pleural ao nível da região escapular direita. Calafrios, sudorese, escarro cōr de barro (sic).

Já teve outra pneumonia, em 1945, curada com penicilina.

Exame Físico — Fácies febril, profusa sudorese.

Pulso: 120; Pr. Art: 85×50; Resp: 40; Temp: 40,5°C; Pêso: 57 kg. Aumento de frêmito tóraco-vocal na região escápulo-vertebral e próximo ao ângulo inferior da omoplata direita, bem como na região infra-clavicular direita. Submacicēs ao nível do ângulo inferior da omoplata. À ausculta, nada de anormal.

Tratamento — Injeção de 1 cm³ de Penicilina G — Procaína na nádega direita. Ligeira dôr à injeção.

Comentário — A evolução foi totalmente favorável. O paciente na manhã seguinte à internação (12 horas depois), sentia-se muito bem, tendo a dôr pleural diminuído muito, bem como a tosse. Surgiu então sôpro tubárico no ápice direito e região escápulo-vertebral do mesmo lado. Antes de completar as 24 horas de tratamento o paciente pediu ao médico autorização para passear pela enfermaria.

* * *

Como vemos, apenas no caso de A. M. J. não tivemos evolução plenamente satisfatória, embora mesmo nesse caso fosse obtida a queda de temperatura em crise antes de 12 horas após a instituição da terapêutica. Confirmam-se assim os bons resultados obtidos por Boger e colaboradores¹ com a terapêutica da pneumonia lobar pela dose única de Penicilina G — Procaína, com a diferença de que aquêles autores usaram veículo oleoso.

Quanto aos níveis sanguíneos de penicilina que obtivemos nesta série de casos, vão êles referidos no quadro 2.

QUADRO 2

GRUPO III		HORAS APÓS APLICAÇÃO							
N.o	INICIAIS	0	3	6	9	12	18	24	36
1	F. B. A.	0	1,24	1,24	0,67	0,60	0,18	0,06	0
2	A. R. B.	0	0,75	0,36	—	0,16	0,16	0,16	0,16
3	F. O. B.	0	0,64	0,64	—	0,45	0,26	0,12	0,06
4	J. L. R.	0	0,22	—	0,22	0,18	0,67	0,12	0,12
5	A. M. J.	0	0,67	1,28	0,67	0,67	0,67	—	—
6	J. G.	0	0,96	0,48	0,48	0,48	0,48	0,10	—
7	V.	0	0,48	0,48	0,20	0,12	0,12	0,06	0,04

Verificamos que nos 6 pacientes em que foi colhido sangue após 24 horas da injeção intramuscular de 300.000 unidades de Penicilina G — Procaína (1 ml), todos apresentavam nível dosável, sendo que os valores mínimos são de 0,06 unidade por ml de sôro, obtidos em 2 casos. O valor máximo ao fim de 24 horas é de 0,16. Em 5 dos casos foi efetuada a dosagem após 36 horas, e apenas num deixou de ser demonstrada a presença de nível penicilínico dosável, ao passo que encontrou-se como valor máximo 0,16.

Como já havíamos assinalado anteriormente, é flagrante o contraste que se observa entre os níveis dos casos do grupo III e os do grupo I: enquanto êstes, com exceção de 4, não atingiram 0,20 em qualquer momento da prova, aquêles ultrapassaram sempre 0,40 e 6 entre os 7 atingiram mais de 0,60. Tal diferença vem confirmar

o que já fôra assinalado por Boger e colaboradores¹, que em 9 pacientes ambulatórios observaram a manutenção de níveis de 0,039 ou mais, em média, por 12 horas, ao passo que em 11 pneumônicos, tal média atingiu 33 horas. Ao que parece, a febre intervém como causadora de oligúria, evitando a excreção da penicilina.

Os níveis máximos em cada caso foram observados, em geral, entre 3 e 6 horas após a injeção, embora níveis bastante elevados continuassem após 6 e mesmo 12 horas. Com os resultados das dosagens feitas nos 7 casos de pneumonia do grupo III construimos o gráfico 13, no qual as 3 curvas ligam os valores máximos, médios e mínimos de nível penicilínico para os horários de colheita respectivos.

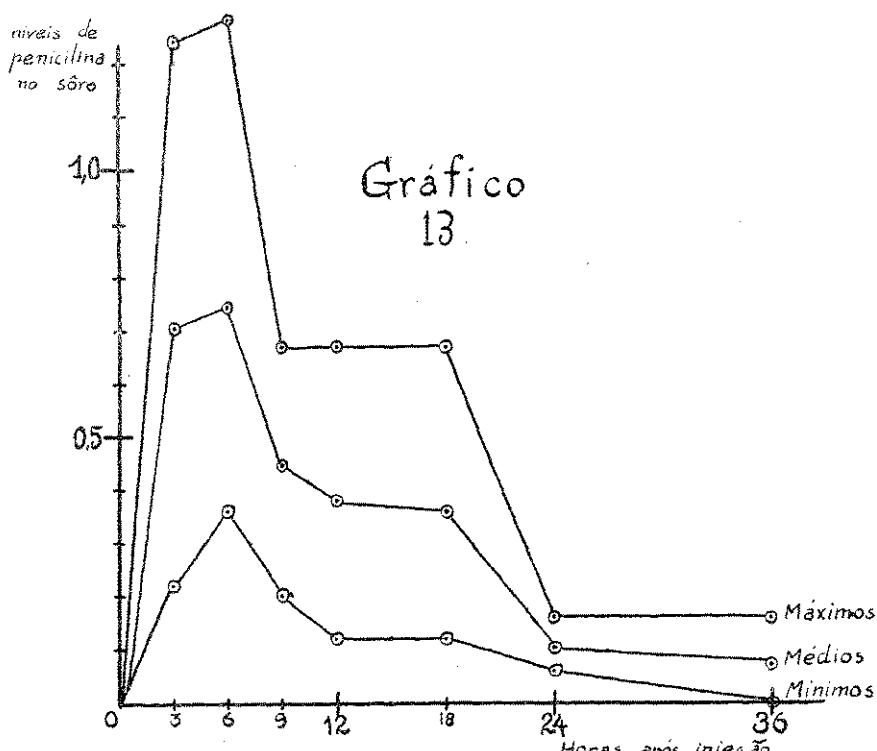


GRÁFICO 13

A Sra. Marina Estela Nogueira Gonçalves e à Sta. Julieta Castro Fernandes, nossos agradecimentos pelo auxílio prestado na confecção dos gráficos e serviços de Secretaria.

Embora abrangendo uma série relativamente pequena de casos, as observações feitas nêste grupo de pneumônicos permite concluir que, pelo menos, a grande maioria dos casos de pneumonia lobar pode ser resolvida com uma injeção única de Penicilina G — Procaína (300.000 unidades em 1 cm³). Entretanto, até que estudos mais completos sejam levados a cabo, é aconselhável que o tratamento rotineiro dos casos de pneumonia lobar seja feito com a repetição cada 24 horas da dose referida da preparação.

Estudos mais extensos sobre o tratamento da pneumonia com a dose única merecem ser feitos em nosso meio, sabido como é que a moléstia entre nós é mais benigna que na Europa ou na América do Norte, pelo que as conclusões obtidas por autores desses locais podem não se aplicar totalmente aos nossos casos.

RESUMO

Os autores, após chamarem a atenção para as vantagens da obtenção de níveis terapêuticos de penicilina no sangue com administrações a intervalos longos, apresentam os resultados obtidos com o uso de Penicilina G — Procaína ("Despacilina" Squibb) tendo como veículo a água destilada. Num grupo de 10 indivíduos saúes ou portadores de afecções dermatológicas diversas, a aplicação de 300.000 unidades (1 ml) por via intramuscular profunda permitiu a obtenção, ao fim de 24 horas, de níveis dosáveis no sôro (método de Fleming) em todos os casos nos quais dentro daquele período não foi repetida a dose inicial (7 casos); nesses casos os níveis após 24 horas variaram entre 0,06 e 0,12 unidades. Os níveis máximos obtidos após 300.000 unidades não chegaram a 0,20 em 6 dos casos ao passo que nos 4 restantes chegou-se a 0,85 como valor máximo. Em 3 casos deste grupo nos quais procedeu-se à administração de doses de 300.000 unidades cada 12 horas, os resultados sugerem que a repetição das doses, embora permitindo níveis máximos bastante mais altos, não impedem que, após 24 horas da última aplicação, tenham caído a níveis comparáveis aos obtidos 24 horas após a aplicação única de 300.000 unidades.

No grupo II, constituído por 4 pacientes em estado de coma, os resultados sugerem que a oligúria concorre para a manutenção de níveis altos prolongados, o contrário se dando quando o paciente está submetido ao regime de diurese forçada.

O grupo III é formado por 7 pacientes com pneumonia lobar, dos quais 6 foram curados com a dose inicial única de 300.000 unidades, com evolução tão boa quanto a obtida nos casos tratados pela penicilina aquosa cada 3 horas mais sulfadiazina. O caso que não evoluiu satisfatoriamente, embora respondendo ao tratamento com queda de temperatura em crise dentro de 12 horas, apresentou posteriormente nova ascensão térmica moderada (até 38°C), o que levou à instituição de terapêutica por penicilina de 3 em 3 horas mais sulfadiazina; mesmo assim, a evolução para a cura deu-se lenta e pouco satisfatoriamente. Os níveis penicilínicos obtidos neste grupo foram plenamente satisfatórios, pois todos os casos (6) nos quais foi dosado o nível de 24 horas demonstraram taxas de 0,06 a 0,16. Em 5 casos, nos quais foram colhidas amostras de sangue após 36 horas, apenas 1 deixou de apresentar nível dosável, obtendo-se nos demais de 0,04 a 0,16. Os níveis apreciavelmente mais altos dos grupos II e III em relação ao grupo I são interpretados como devidos à oligúria, por deficiente ingestão de líquidos ou pela febre.

SUMMARY

The authors, after emphasising the advantages of 1 injection every 24 hours penicillin therapy, present the results obtained with crystalline procaine — penicillin G in aqueous suspension ("Despacilina" Squibb). In a group of 10 patients (group I), both healthy and with dermatologic conditions, 300,000 units (1 ml) by intramuscular route provided, at the end of 24 hours, serum levels of 0,06 — 0,12 units in all the cases which had not received subsequent doses until the 24 hours period was completed. Maximum levels obtained with the administration of 300,00 units did not reach 0,20 in 6 cases, and in the other 4 cases a range of 0,20 to 0,85 was obtained. The authors had 3 cases of this group of 10 in which injection of 300,000 units were given every 12 hours; in these 3 cases, the maximum levels obtained were much higher than the maximum levels obtained with the single dose of 300,000 units. However, in these same 3 cases, when an injection was omitted, so that a period of 24 hours without injection was obtained, the blood levels at the end of 24 hours were just about the same as in those cases which had been given only 1 injection of 300,000 units.

The results obtained in group II (4 patients in coma) suggest that oliguria is an important factor in maintaining high levels longer; on the contrary, forcing fluids provides a reduction of blood levels.

In group III (7 cases of lobar pneumonia), the single dose of 300,000 units produced the complete cure of 6 cases, in as good a manner as was expected with the routine treatment (penicillin every 3 hours plus sulfadiazine); the seventh case, although presenting a typical fall of temperature 12 hours after the injection, showed the return of moderate degree of fever on the third day (37 to 38°C) and was subsequently given sulfadiazine plus penicillin 3/3 hours therapy. Even with this therapeutic program, evolution was not satisfactory and the cure was obtained only after 23 days. The serum levels obtained in this group were fairly satisfactory: all the cases in which levels were measured at the end of 24 hours (6 cases) had penicillin in the peripheral blood (0.06 — 0.16). In 4 out of 5 cases, the initial injection provided levels of 0.04 — 0.16 at the end of 36 hours.

The significantly higher levels obtained in groups II and III, as compared with group I, are probably due to oliguria, consequence of restricted fluid intake or fever.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — BOGER, W. P. e OUTROS — 1948 — Procaine penicillin in oil. I. Plasma concentrations; preliminary observations on its use in pneumonia. Am. J. Med. Sc., 215:250-256.
- 2 — CROSSON, J. W. e OUTROS — 1947 — Caronamide for increasing penicillin plasma concentrations in man. J. A. M. A., 134:1528-1532.
- 3 — FLEMING, A. — 1942 — In vitro tests of penicillin potency. Lancet, 1:732-733.
- 4 — HERRELL, W. E., NICHOLS, D. R. & HEILMAN, F. R. — 1947 — Procaine penicillin G (Duracillin): a new salt of penicillin which prolongs the action of penicillin. Staff Meet. of the Mayo Clinic, 22 Dec. 10:567-570.
- 5 — HEWITT, W. L., WHITTLESEY, P. & KEEFER, C. S. — 1948 — Serum concentrations of penicillin following the administration of crystalline procaine penicillin G in oil. New Engl. J. Med., 239, 8:286-290.

- 6 — HOBBY, G. L., BROWN, E. & PATELSKY, R. A. — 1948 — Biological activity of crystalline procaine penicillin in vitro and in vivo. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 67: 6-14.
- 7 — LEDERMAN — 1946 — A case of local reaction following the administration of penicillin in beeswax and oil. Medical Record, 159: 540-542.
- 8 — MARSHALL, Jr. E. K. — 1948 — Dosage schedules of penicillin in bacterial infections. Bull. Johns Hopkins Hosp., 82: 403-407.
- 9 — ROMANSKY, M. J. — 1946 — The current status of calcium penicillin in beeswax and peanut oil: data from a study of 600 cases and clinical observation of 400 patients given 60.000 injections. Am. J. Med., 1:395-411.
- 10 — ROMANSKY, M. J., MURPHY, R. J. & RITTMAN, G. E. — 1945 — Single injection treatment of gonorrhea with penicillin in beeswax-peanut oil. J.A.M.A., 128:404.
- 11 — ROMANSKY, M. J., & RITTMAN, G. E. — 1947 — Penicillin blood levels following single intramuscular injection of calcium penicillin in beeswax and peanut oil. New Engl. J. Med., 233:577-582.
- 12 — STOLLMAN, G. H., ROSTON, E. H. & TOHARSKY, B. — 1948 — A guide to the use of procaine penillin in hospital practice. N. York State J. State J. Med., 84:2501-2505.
- 13 — SULLIVAN, N. P. e OUTROS — 1948 — A new penicillin for prolonged blood levels. Science, 107:169-170.
- 14 — THOMAS, E. W. e OUTROS — 1948 — Newer repository penicillin products. J.A.M.A., 137:1517-1519.
- 15 — TRUMPER, M. & HUTTON, A. M. — 1944 — Prolonging effective penicillin action. Science, 100:432.
- 16 — TRUMPER, M. & THOMPSON, G. J. — 1946 — Prolonging the effects of penicillin by chilling. J.A.M.A., 130:627-630.
- 17 — WHITTLESEY, P. & HEWITT, W. L. — 1948 — Serum concentrations of penicillin following administration of crystalline procaine penicillin G in aqueous suspension. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 68,3:658-661.