

ASSOCIAÇÃO DE PENICILINA G — PROCAÍNA E PENICILINA POTÁSSICA: NÍVEIS SANGÜÍNEOS E APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DA PNEUMONIA LOBAR.*

DECIO DE OLIVEIRA PENNA

Do Hospital das Clínicas

HASSIB ASHCAR

Do Institutô "Adolfo Lutz"

CELIO FONTÃO CARRIL e MURILLO R. VIOTTI

Do Hospital das Clínicas

INTRODUÇÃO

O emprêgo da penicilina como agente terapêutico vem tendo uma expansão cada vez maior e uma das conseqüências desta atenção voltada para o valioso antibiótico foi o aparecimento, nos últimos anos, de várias preparações em que a penicilina, associada a determinadas substâncias e em veículos diversos, pode ser administrada de forma a conciliar a eficiência terapêutica com o conforto do paciente. Realmente, tôdas estas preparações tinham como característica fundamental a possibilidade de manter níveis penicilínicos sangüíneos prolongados pelo uso de injeções a intervalos longos. A primeira destas preparações que surgiu foi a penicilina G-procaína, em que a associação da penicilina G à procaína, formando cristais pouco solúveis, permitia níveis sangüíneos satisfatórios por 24 a 36 horas, com a dose de 300.000 unidades em suspensão oleosa ou aquosa. Mais tarde, apareceu nova forma, em que a penicilina G-procaína era suspensa num veículo constituído por óleo vegetal gelificado com 2% de monoestearato de alumínio, obtendo-se assim uma preparação em que cada centímetro cúbico continha 300.000 unidades do antibiótico

Recebido para publicação em 24 de fevereiro de 1950.

(*) Trabalho realizado no Instituto "Adolfo Lutz" e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Apresentado ao Quarto Congresso Brasileiro de Farmácia, realizado, em julho de 1950, em Salvador.

e permitia a obtenção de níveis estáveis, embora baixos, por 96 ou mais horas.

Graças aos bons resultados experimentais e clínicos obtidos com tais preparados, passaram êles a ser largamente usados, de tal maneira que o uso da penicilina simples, administrada cada 3 horas, rapidamente perdeu terreno em favor dessas formas de ação prolongada. Apesar de tudo, porém, sempre havia os casos nos quais seria de desejar o estabelecimento rápido de níveis penicilínicos altos, o que não poderia ser conseguido pelo uso das preparações que referimos. Daí veio a idéia de associar em uma mesma injeção a penicilina G-procaína e a penicilina potássica: esta teria por função estabelecer níveis altos iniciais, e aquela permitiria níveis tardios estáveis.

Como se vê, as vantagens de uma tal preparação são grandes, principalmente por permitirem a obediência a um dos princípios da terapêutica anti-infecciosa que é o da conveniência de atacar o germe com doses iniciais altas, as quais evitam eventual adaptação e resistência do microrganismo ao antibiótico, cujo aparecimento é possível pelo uso de doses subeficazes.

No presente trabalho estudaremos os níveis sangüíneos de penicilina obtidos após a administração, por via intramuscular, de 300.000 unidades de penicilina G-procaína associadas a 100.000 unidades de penicilina potássica; estudaremos, também, os resultados obtidos com tal preparação no tratamento da pneumonia lobar, usando apenas uma dose inicial do medicamento. Tal método de tratamento da pneumonia, ou seja, o uso de dose inicial única de penicilina, já foi empregado com bons resultados por BOGER *et al.* (1948), usando penicilina G-procaína suspensa em óleo, e por nós (1948), usando penicilina G-procaína em suspensão aquosa.

MATERIAIS E MÉTODOS USADOS

A preparação usada foi uma associação de penicilina G-procaína (300.000 unidades) mais 100.000 unidades de penicilina potássica ("Pen-Aqua" *). Tal preparado vem acondicionado em frascos-ampôlas, sob a forma de pó ao qual deve ser adicionada água destilada estéril, pouco antes do momento da aplicação. A quantidade de água a ser acrescentada é de 1 ml, mas poderá

(*) Agradecemos à direção científica do Laboratório S.A. pelo fornecimento do produto usado no presente trabalho.

ser usada sem inconvenientes quantidade pouco maior do solvente; PENNA *et al.* De modo geral, nunca usamos no presente trabalho mais de 1,2 ml de água destilada.

A via de administração é a intramuscular profunda, de preferência na região glútea. A aplicação deve obedecer a determinados cuidados técnicos. Deve-se agir do seguinte modo:

1) Introduzir no frasco 1 a 1,2 ml de água destilada estéril, agitando em seguida para obter a suspensão do preparado.

2) Com o paciente em decúbito ventral ou em pé, introduzir profundamente no quadrante súpero-externo da região glútea uma agulha longa e calibrosa (4 cm x 1 mm). Aspirar, ligeiramente, com a seringa para verificar se a extremidade da agulha não penetrou num vaso sanguíneo.

3) Após nova agitação do frasco, retirada do seu conteúdo usando outra agulha bem grossa. Não deve haver preocupação de evitar entrada de um pouco de ar na seringa, nem se deve procurar retirar o que tenha lá entrado, como habitualmente se faz.

4) Sem perda de tempo, adaptação da seringa na agulha já inserida no músculo do paciente e injeção mais ou menos rápida.

Com estes cuidados, geralmente não há dificuldade na aplicação. Por várias vezes fizemos a injeção sem tais cuidados, principalmente sem inserir previamente a agulha na região escolhida. Observamos, então, por vezes, obstrução da agulha por acúmulos de cristais de penicilina G-procaína. Quando isto se der, a orientação aconselhada é providenciar nova agulha; enquanto isso, agita-se a suspensão na própria seringa, após aspirar um pouco de ar.

A injeção desperta, em geral, muito pouca dor, sendo esta quase sempre limitada à da picada.

Para dosagem dos níveis penicilínicos, colheu-se de cada vez 7 a 10 ml de sangue, por punção venosa, usando técnica asséptica. Em todos os casos fêz-se uma colheita antes da administração do antibiótico, para demonstração da ausência de substâncias inibidoras em circulação. Este cuidado é indispensável, como prova o achado, em 2 dos casos, de níveis dosáveis que provavelmente corriam por conta de medicação prévia não relatada pelos pacientes, apesar de interrogatório sistemático nesse sentido. Depois da aplicação, novas colheitas foram feitas após 1/2, 1, 3, 9, 12,

18, 24 e 36 horas. Imediatamente depois da colheita em tubos esterilizados o sangue foi recolhido a refrigerador, enquanto aguardava o momento das dosagens. Estas foram feitas pelo método biológico das diluições seriadas em tubos, processo descrito por FLEMING (1942). O germe de prova usado foi a cultura padrão de *Staphylococcus aureus* H. Tal método permite o reconhecimento de taxas de 0,04 unidade/ml, como mínimo dosável. *

OBSERVAÇÕES FEITAS E RESULTADOS CLÍNICOS

A preparação em estudo foi administrada a 20 pacientes, distribuídos em dois grupos (I e II), constituídos, respectivamente, de indivíduos sãos (ou portadores de afecções dermatológicas locais sem qualquer repercussão geral) e de portadores de pneumonia lobar. Os componentes de ambos os grupos eram todos adultos de ambos os sexos.

No grupo I, que compreende 8 indivíduos normais ou que para o nosso estudo podem ser tidos como tal, os níveis penicilínicos obtidos no sêro foram os constantes do quadro I, onde também constam os valores médios obtidos para os horários respectivos.

QUADRO I

| GRUPO I | | HORAS APÓS APLICAÇÃO | | | | | | | | |
|---------|----------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| N.º | INICIAIS | 0 | 1/2 | 1 | 3 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| 1 | C. F. C. | 0 | 1,28 | 0,70 | 0,40 | 0,40 | 0,36 | 0,32 | 0,16 | 0,06 |
| 2 | M. R. V. | 0 | 1,70 | 1,80 | 0,67 | 0,40 | 0,34 | 0,30 | 0,30 | 0,12 |
| 3 | L. A. M. | 0 | 1,80 | 1,34 | 0,36 | 0,36 | 0,26 | — | 0,18 | 0,18 |
| 4 | A. G. | 0 | 2,20 | 1,50 | 1,00 | 0,37 | 0,24 | 0,12 | 0,06 | 0,04 |
| 5 | C. F. C. | 0 | 1,28 | 1,28 | 0,60 | 0,28 | 0,24 | 0,14 | 0,12 | 0,00 |
| 6 | R. D. | 0 | 1,28 | 1,28 | 0,48 | 0,30 | 0,24 | 0,14 | 0,12 | 0,06 |
| 7 | B. | 0 | 1,34 | 1,28 | — | — | 0,12 | — | 0,06 | 0,06 |
| 8 | P. N. | 0 | 1,28 | 2,28 | — | — | 0,12 | — | 0,06 | 0,00 |
| | MÉDIAS | | 1,52 | 1,31 | 0,58 | 0,35 | 0,24 | 0,20 | 0,13 | 0,06 |

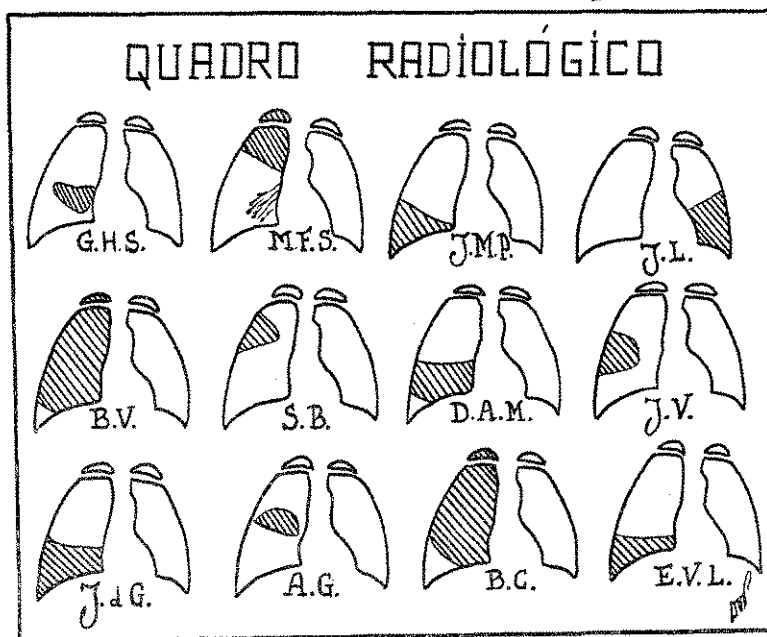
Como se vê, em todos os casos foram obtidos níveis bastante elevados 1/2 e 1 hora após a injeção, bastando notar que apenas no caso n.º 1 (C.F.C.) foi obtida taxa inferior a 1 unidade por ml de sêro, tôdas as outras dosagens ultrapassando êsse valor e chegando, por vêzes, a mais de 2 unidades, como nos casos 4 (A.G.) e 8 (P. N.).

(*) Nossos agradecimentos aos auxiliares da Subsecção de Micologia do Instituto "Adolfo Lutz", D. Lígia P. Schomburg e Sr. José da Silva Costa, pela colaboração na parte técnica. Agradecemos, também, à Sta. Carmen A. Dias pelos cuidados de enfermagem.

Com o correr das horas observou-se queda progressiva dos níveis, mas após 24 horas todos os pacientes apresentavam taxas apreciáveis, variando desde 0,06 unidade/ml até 0,30. Após 36 horas a dosagem feita em 8 casos demonstrou níveis dosáveis em 6, variando os títulos entre 0,04 e 0,18. Portanto, ao fim de 36 horas, em 2 pacientes não havia mais níveis penicilínicos dosáveis.

O grupo II compreende 12 pacientes nos quais, por ocasião da entrada no hospital, foi estabelecido o diagnóstico de pneumonia lobar. Tal diagnóstico foi feito com base nos dados de anamnese, exame físico e radiografia de tórax, feita sistematicamente, e cujos achados estão reproduzidos esquematicamente no gráfico 1.

GRÁFICO — 1



Procurou-se sempre eliminar do estudo os casos em que o diagnóstico de pneumonia era duvidoso, bem como aqueles em que se suspeitasse a existência de complicações (meningite, empiema, supuração pulmonar, etc.) que viessem falsear os resultados clínicos obtidos.

O caso 2 deste grupo (M.F.S.) foi erroneamente diagnosticado como de pneumonia lobar, ficando demonstrado mais tarde

tratar-se de um processo tuberculoso com evolução para escavação. Apesar disso, os níveis penicilínicos obtidos neste paciente foram aproveitados no trabalho, pois nesse particular não há diferença essencial entre o comportamento do pneumônico ou do portador de uma forma aguda de tuberculose, com febre de 39°C., como era o caso.

Quanto aos resultados obtidos neste grupo de pacientes, temos a considerar de um lado os níveis penicilínicos encontrados e de outro a evolução do processo pneumônico com a terapêutica.

Os níveis penicilínicos encontrados nos 12 casos do grupo são os constantes do quadro II, onde também se acham os valores médios para os diversos horários.

QUADRO II

| GRUPO II | | HORAS APÓS INJEÇÃO | | | | | | | | |
|----------|----------|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| N.º | INICIAIS | 0 | 1/2 | 1 | 3 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| 1 | G. H. S. | 0 | 0,67 | 1,34 | 0,67 | 0,30 | 0,36 | 0,22 | 0,16 | 0,1 |
| 2 | M. F. S. | 0 | | 1,50 | 0,67 | 0,67 | 0,36 | - | - | - |
| 3 | J. M. | 0 | 1,34 | 2,20 | 0,48 | 0,45 | 0,45 | 0,18 | 0,22 | 0,12 |
| 4 | J. L. | 0 | 0,67 | 0,90 | 0,64 | 0,36 | 0,22 | 0,32 | 0,60 | 0,67 |
| 5 | B. V. | 0 | 2,60 | 3,40 | 2,60 | 6,80 | 6,00 | 2,60 | 0,60 | 0,60 |
| 6 | S. B. | 0 | 1,70 | 1,50 | 0,67 | 0,55 | 0,38 | 0,28 | 0,12 | 0,06 |
| 7 | D. A. M. | 0 | 3,80 | 2,60 | 0,96 | 0,64 | 0,45 | 0,45 | 0,36 | 0,18 |
| 8 | J. V. | 0,36 | 2,30 | 1,70 | 0,67 | 0,55 | 0,45 | 0,24 | 0,18 | 0,12 |
| 9 | J. d. G. | 0 | 2,20 | 1,50 | 0,80 | 0,60 | 1,50 | 0,90 | - | - |
| 10 | A. G. | 0 | 2,56 | 2,20 | 1,60 | 1,24 | 0,90 | 0,45 | 0,24 | 0,00 |
| 11 | B. C. | 0 | 1,50 | 2,20 | 0,97 | 0,18 | 0,45 | 0,55 | 0,37 | 0,24 |
| 12 | E. V. L. | 0,12 | 1,24 | 1,24 | 0,67 | 0,45 | 0,60 | 0,24 | 0,12 | 0,06 |
| MÉDIAS | | | 1,85 | 1,77 | 0,82 | 0,55 | 0,45 | 0,35 | 0,26 | 0,20 |

O que inicialmente nos chama a atenção é o fato de em dois dos casos (8 — J.V., 12 — E.V.L.) ter sido demonstrada a presença de substâncias impeditivas no sangue circulante, antes da administração da preparação em estudo; de fato, os tubos testemunhas dosaram, respectivamente, 0,36 e 0,12 unidade/ml. Tal fato só pode ser explicado por medicação prévia, antes da vinda dos pacientes ao hospital, apesar de êstes doentes terem negado, como os demais, haver feito uso de medicação anti-infecciosa recentemente. Aliás, interrogatório neste sentido era feito sistematicamente em todos os casos, para evitar trabalho inútil. É de se notar que, por ocasião da entrada, ambos os pacientes apresentavam-se com quadro clínico grave, que em nada sugeria a ação de antibióticos, sendo suas temperaturas de 39,7 e 40,5°C. De qualquer forma, os níveis penicilínicos obtidos nestes pacientes não foram utilizados para os cálculos das médias nos vários

horários, sendo, entretanto, de notar que muito se aproximam daquilo que foi observado na generalidade dos casos. Queremos, ainda, referir que no caso nº 9 (J.d.G.) apenas são utilizáveis as dosagens de níveis até 9 horas, após o que, por engano da enfermagem, foram administradas 300.000 unidades de penicilina G-procaína por via intramuscular, as quais são responsáveis pelas taxas de 1,50 e 0,90 unidades/ml obtidas após 12 e 18 horas.

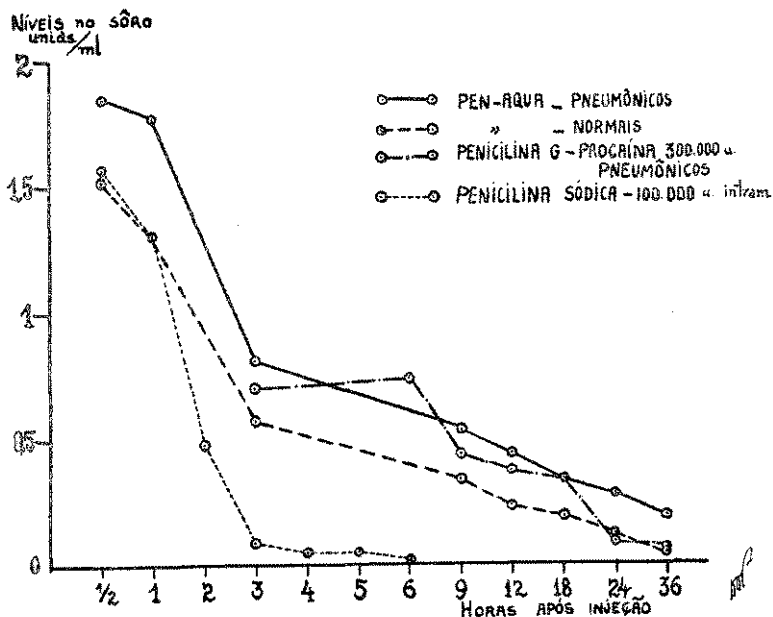
Ainda lembramos que os níveis observados no caso 5 (B.V.) não foram computados nos cálculos das médias, apesar de corresponderem a taxas reais e não provenientes de aplicações extemporâneas de antibióticos. Assim fizemos porque, como é fácil de ver consultando o quadro II, as taxas obtidas (perfeitamente explicáveis pelas condições do paciente), fogem totalmente ao comum e iriam influir no cálculo das médias no sentido de um aumento exagerado. Voltaremos a comentar a respeito quando tratarmos do aspecto clínico dêste caso.

Feitas estas ressalvas, notamos que os níveis penicilínicos do grupo II são bastante elevados. 1/2 e 1 hora após a injeção, apenas por 3 vezes deixou-se de obter mais de 1 unidade/ml; por 9 vezes chegou-se a mais de 2 unidades e por 2 vezes ultrapassou-se 3 unidades/ml. Daí em diante processou-se a queda gradual dos títulos, sendo, porém, ao fim de 24 horas, sempre encontrada penicilina dosável nos casos em que foram feitas dosagens dêste horário, ou sejam 10 casos. Chamamos a atenção para o fato de que naqueles casos em que os tubos testemunhas foram positivos, dificilmente é admissível que os níveis inicialmente observados viessem a influir nesta altura da observação. Das dosagens feitas após 36 horas, em número de 10, apenas 1 não revelou nível dosável, enquanto nas demais obteve-se de 0,06 a 0,67 unidade/ml.

No gráfico 2 estão reproduzidas curvas dos valores médios obtidos nos pacientes dos grupos I e II, e mais duas curvas que representam, respectivamente, os achados médios em 7 pneumônicos que receberam 300.000 unidades de penicilina G-procaína por via intramuscular, PENNA, ASHCAR e VIOTTI (1948), e os níveis obtidos em 2 pacientes que receberam 100.000 unidades de penicilina sódica, sendo um deles normal e o outro pneumônico.

Quanto à evolução do processo pneumônico nos pacientes dêste grupo, temos que foi ela totalmente favorável, com exceção do paciente B.V. (caso 5) que evoluiu para óbito dentro de 5 dias. A observação clínica e evolução dêste paciente são as seguintes:

GRÁFICO — 2



B. V. — sexo masculino — 29 anos — preto — brasileiro — procedente da Capital — internado em 4-10-1949.

ANAMNESE — O mau estado geral do paciente não permitiu a obtenção de detalhes sobre o início e evolução de sua doença. Disse estar doente há uns 10 dias, com febre, tosse, falta de ar. Há vários anos tinha uma "bronquite". Alcoólatra inveterado.

EXAME FÍSICO — Péssimo estado geral, muito abatido, magro, desidratado. Intensamente dispnéico.

Temperatura: 38,5°C. Pulso: 120/m Pr. Arterial: 120x80. Resp: 63. O exame do tórax revelou maior expansibilidade à esquerda, frêmito tóraco-vocal conservado à direita, macicez de todo o hemitórax direito com exceção de uma estreita faixa de sonoridade pulmonar na base. Sôpro tubário intenso, estertores, broncofonia aumentada e pectorilóquia áfona em todo o hemitórax direito.

QUADRO RADIOLÓGICO — Opacidade de quase todo o campo pulmonar direito (vide gráfico 1).

TRATAMENTO — Recebeu nas primeiras 36 horas 1 injeção do preparado em estudo (400.000 unidades), tendo depois disso sido repetida essa dose; 30 horas após a segunda injeção, passou-se a administrar penicilina sódica comum na dose de 50.000 unidades cada 3 horas, no músculo. Além disso, recebeu vitaminas, sêro glicofisiológico na veia, extrato de supra-renal e oxigênio.

EVOLUÇÃO — Nos dois primeiros dias observou-se queda da temperatura ao normal (vide gráfico 3) e melhora subjetiva moderada. A seguir

piovou novamente seu estado e no 5.^o dia faleceu, após nova ascensão febril (quando já se encontrava recebendo penicilina em doses de 50.000 unidades cada 3 horas).

NECROPSIA — “Congestão da leptomeninge e do parênquima nervoso encefálico. Bócio colóide difuso, moderado. Pneumonia em todos os lobos do pulmão direito, em hepatização cinzenta. Pneumonia focal do pulmão esquerdo. Congestão do fígado, baço e rins. Nos demais órgãos, nada digno de nota.”

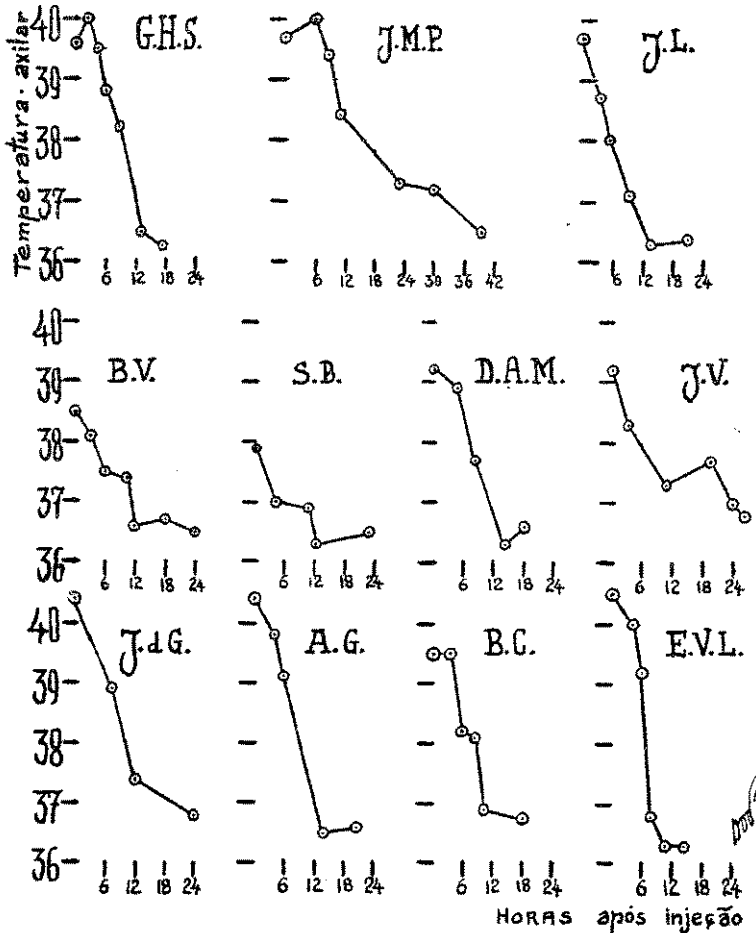
Dr. José Lopes de Faria

No caso dêste paciente, tratava-se de uma forma muito grave de pneumonia e acreditamos que qualquer outra forma de administrar penicilina não teria conseguido salvar o doente, pois os níveis conseguidos (vide quadro II) foram altíssimos. Tudo leva a crer que a má evolução dependeu não do método terapêutico e sim das próprias características de virulência do germe e da capacidade de defesa do paciente. Infelizmente não foi possível levar a cabo o exame bacteriológico de escarro, exame êsse que poderia, talvez, dar algum resultado de interesse.

Nos demais pacientes do grupo II, como já referimos, os resultados clínicos foram muito bons e em tudo podem ser comparáveis aos obtidos, em casos semelhantes, com a administração de sulfadiazina e penicilina (30.000 a 50.000 unidades cada 3 horas) por 4 a 5 dias. Como índice da atividade terapêutica do preparado em estudo temos o comportamento da febre que, como pode ser verificado no gráfico 3, cedeu quase constantemente dentro de 12 a 24 horas.

O critério para alta dos pacientes baseou-se principalmente na melhora e desaparecimento dos sinais e sintomas (dor pleural, expectoração hemoptóica, tosse, etc). De modo geral os pacientes ainda apresentavam, ao sair, sinais de condensação pulmonar: êstes, como é sabido, podem levar semanas até desaparecimento completo. Os pacientes que voltaram ao hospital para contrôle de evolução do processo apresentaram-se, sempre, em excelentes condições. Devemos notar, porém, que a maioria dêles não voltou para contrôle, apesar de têmos insistido junto a êles quanto à conveniência dessa volta. De qualquer forma, nenhum dos pacientes retornou ao hospital apresentando recidiva do processo pneumônico ou complicações de ordem local ou geral.

GRÁFICO — 3



COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Os resultados das dosagens feitas permitem-nos algumas observações de certo interesse. Assim é que, nos indivíduos normais, os níveis obtidos nos diversos horários de colheita apresentam uma maior homogeneidade, quando comparados com os observados no grupo de pacientes pneumônicos. Aqui, as variações de caso para caso parecem ser bem maiores e podem, talvez, ser atribuídas a diferenças no estado de hidratação dos pacientes, conforme tempo de doença, regime alimentar em uso, etc.

Mais interessantes, ainda, são as diferenças observadas quanto aos níveis médios para cada horário de colheita, quando compara-

mos o grupo dos pneumônicos e o dos sãos. Naqueles as taxas são nitidamente mais altas, conforme demonstra bem o gráfico 2. Aliás, tal fato já tem sido verificado por vários autores: BOGER *et al.* (1948), BOGER e FLIPPIN (1949) e nós mesmos já tínhamos assinalado tal particularidade em trabalho anterior, PENNA, ASHCAR e VIOTTI (1948), no qual se usou a penicilina G-procaína isoladamente. Essa obtenção de níveis penicilínicos mais elevados nos pacientes febris e desidratados é de real importância e traduz um verdadeiro mecanismo de auxílio à terapêutica, pelo fornecimento de níveis mais elevados nos casos mais graves.

Outro aspecto para o qual devemos chamar a atenção é a ausência, nos 20 pacientes em que aplicamos a preparação, de fenômenos tóxicos atribuíveis à procaína. Como se sabe, SULLIVAN *et al.* (1948), para cada 300.000 unidades de penicilina correspondem aproximadamente 125 mg de procaína que, em indivíduos sensíveis, podem dar lugar a fenômenos tóxicos. Temos conhecimento de um caso bem comprovado de reação à procaína após administração de penicilina G-procaína e certamente outros casos aparecerão, mas na presente série de pacientes nenhum revelou qualquer sintomatologia nesse sentido.

Quanto à ação terapêutica da preparação, foi ela excelente nos nossos casos de pneumonia. Realmente, a resposta terapêutica, avaliada pela queda da temperatura e regressão da sintomatologia da doença, foi igual à que se obtém com qualquer dos métodos bem estabelecidos de tratamento da pneumonia lobar. O caso de óbito, que já foi referido com maiores detalhes anteriormente, foi exatamente aquele em que maiores títulos de antibiótico foram obtidos, motivo pelo qual o fracasso não pode ser atribuído ao método e sim às próprias condições precárias do paciente.

Evidentemente, um esquema de tratamento em que a penicilina é suspensa precocemente estará possivelmente sujeito a falhas, representadas por recidivas da pneumonia ou complicações outras, em número maior do que naqueles métodos em que o antibiótico é mantido por tempo longo. Entretanto, é interessante salientar um fato que poderá, até certo ponto, apoiar o método que temos experimentado. Assim é que WEINSTEIN e TSAO (1946) e KILBOURNE e LOGE (1948) verificaram que a terapêutica penicilínica inibe a produção de antistreptolisinas em certas infecções estreptocócicas, sendo que os últimos autores observaram, também, que a adminis-

tração descontínua de penicilina interferia consideravelmente menos com o desenvolvimento de antistreptolisinas que o tratamento contínuo. Até que ponto isto seria aplicável às infecções pneumocócicas no homem, é difícil avaliar por enquanto, embora estudos nesse sentido estejam em andamento; TOMPSETT *et al.* (1949).

A terapêutica penicilínica descontínua na pneumonia, que até certo ponto guarda relação com o método que temos estudado, vem sendo preconizada por autores como MARSHALL (1948) e tem sido aplicada com êxito. Como exemplo citaremos os resultados obtidos por TILLET, McCORMACK e CAMBIER (1945), PRICE (1948), TOMPSETT *et al.* (1949) e STRANDELL e LINDGREN (1949). Êsses últimos autores trataram 80 pacientes pneumônicos com doses de 200.000 a 250.000 unidades duas vêzes ao dia; os resultados foram exatamente iguais aos obtidos com a terapêutica contínua. Assim, é possível que a suspensão precoce da administração de antibióticos, como se fêz no método por nós empregado, possa facilitar o estabelecimento da defesa imunitária natural.

De qualquer forma, os resultados obtidos são sem dúvida bons e o método merece certamente ser experimentado mais extensivamente. De fato, uma maior experiência com o uso da dose inicial única no tratamento da pneumonia será necessária antes que possamos avaliar até que ponto o risco de recidivas e complicações é real.

Como conclusões finais, portanto, temos que:

1) A associação de 300.000 unidades de penicilina G-procaína e 100.000 unidades de penicilina potássica, administradas por via intramuscular, forneceu em todos os pacientes em estudo níveis elevados precoces (1/2 e 1 hora) e permitiu níveis dosáveis em todos após 24 horas e na grande maioria após 36 horas.

2) Nos pacientes pneumônicos os níveis obtidos foram significativamente mais elevados que nos indivíduos sãos.

3) Pelo menos a grande maioria dos pacientes portadores de pneumonia lobar não complicada podem ser curados com uma dose única de 400.000 unidades (300.000 de penicilina G-procaína e 100.000 de penicilina potássica).

RESUMO

Os Autores apresentam os resultados obtidos pela administração intramuscular da associação de 300.000 unidades de penicilina

G-procaína c 100.000 unidades de penicilina potássica a 20 pacientes distribuídos em 2 grupos (I e II).

O grupo I compreende 8 indivíduos normais ou com afecções dermatológicas sem repercussão geral; no grupo II estão 12 pacientes com o diagnóstico de pneumonia lobar. Os valores médios dos níveis penicilínicos obtidos no sôro (método de Fleming) são os seguintes:

| Horas após a injeção | 1/2 | 1 | 3 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Grupo | 1,52 | 1,31 | 0,58 | 0,35 | 0,24 | 0,20 | 0,13 | 0,06 |
| Grupo II | 1,85 | 1,77 | 0,82 | 0,55 | 0,45 | 0,35 | 0,29 | 0,20 |

Todos os pacientes pneumônicos, com uma exceção, foram curados apenas com a dose única da preparação, não mais recebendo penicilina. O único caso de óbito deu-se no 5.º dia, apesar de terapêutica anti-infecciosa adicional intensa; neste paciente, portador de uma forma muito grave da doença, foram obtidos níveis penicilínicos excepcionalmente altos no período inicial de 36 horas. É chamada a atenção para os níveis mais altos observados no grupo de pacientes pneumônicos, em comparação com o dos sãos.

SUMMARY

The Authors present the results obtained by the intramuscular administration of 300,000 units of procaine penicillin G plus 100,000 units of potassic penicillin to 20 patients, distributed in two groups (I and II). In group I there were 8 healthy adults and in group II there were 12 patients in which the diagnosis of lobar pneumonia had been established.

The average penicillin serum levels obtained (Fleming's method) were the following:

| Hours after injection | 1/2 | 1 | 3 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Group I | 1,52 | 1,31 | 0,58 | 0,35 | 0,24 | 0,20 | 0,13 | 0,06 |
| Group II | 1,85 | 1,77 | 0,82 | 0,55 | 0,45 | 0,35 | 0,29 | 0,20 |

In group II, a single dose of 400,000 units of the preparation produced complete cure in every case except one: this patient was in a very bad condition on admission and died on the 5th day, in spite of receiving intensive additional antibiotic therapy. The penicillin

serum levels obtained in this patient were strikingly high, throughout the first 36 hours.

The significantly higher levels obtained in group II patients are emphasized.

BIBLIOGRAFIA

- BOGER, W. P. *et al.* — 1948 — Procaine penicillin in oil. I. Plasma concentrations; preliminary observations on its use in pneumonia. *Am. J. Med. Sc.* 215: 250-256.
- BOGER, W. P. e H. F. Flippin — 1949 — Penicillin plasma concentrations. Increase and prolongation with carinamide and newer depot penicillin preparations. *J. Am. Med. Ass.* 139: 1131-1136.
- FLEMING, A. — 1942 — In vitro tests of penicillin potency. *Lancet* 1: 732-733.
- KILBOURNE, E. D. e J. P. Loge — 1948 — The comparative effects of continuous and intermitent penicillin therapy on the formation of antistreptolysin in hemolytic streptococcal pharyngitis. *J. Clin. Investigation* 27: 412.
- MARSHALL, Jr., E. K. — 1948 — Dosage schedules of penicillin in bacterial infections. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 82: 403-407.
- PENNA, D. O. *et al.* — A ser publicado.
- PENNA, D. O., H. Ashcar e M. R. Viotti — 1948 — Penicilina G-procaína: níveis sangüíneos e ação terapêutica. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 8: 48-77.
- PRICE, A. H. — 1948 — Aqueous penicillin therapy for pneumococcal pneumonia. Injections at twelve hour intervals. *J. Am. Med. Ass.* 138: 292-293.
- STRANDELL, B e L. Lindgren — 1949 — Förenkland penicillin-behandling vid internmedicinska sjukdomar huvudsakligen pneumonier (Discontinuous therapy with penicillin in internal diseases specially in pneumonia). *Svenska Läkartidningen* 46: 1021-1028. In *Excerpta Medica*, section VI, Internal Medicine, 1949, 3: 1718.
- SULLIVAN, N. P. *et al.* — 1948 — A new penicillin for prolonged blood levels. *Science* 107: 169-170.
- TILLET, W. S., J. E. McCormack e M. J. Cambier — 1945 — The treatment of lobar pneumonia with penicillin. *J. Clin. Investigation* 24: 589.
- TOMPSETT, R. *et al.* — 1949 — Discontinuous therapy with penicillin. *J. Am. Med. Ass.* 139: 555-560.
- WEINSTEIN, L. e C. C. L. Tsao — 1946 — Effects of types of treatment on development of antistreptolysin in patients with scarlet fever. *Proc. Soc. Exper. Biol & Med.* 63: 449-453.