

DOSAGEM DA PENICILINA NO SANGUE E PESQUISA NO LIQUOR DE NEUROLUÉTICOS TRATADOS COM PENICILINA PROCAÍNICÁ OU CRISTALINA.

por

HOMERO PINTO VALLADA
*Médico Auxiliar da Clínica Neurológica **

e

HASSIB ASHCAR
*Médico-Chefe da Seção de Micologia***

INTRODUÇÃO

A necessidade de simplificar o método de administração da penicilina no tratamento da neuroles da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa), constituiu o motivo principal deste trabalho iniciado em 1950. Nessa ocasião era usado o esquema terapêutico clássico que consistia na administração de 50.000 a 100.000 u. de penicilina G cristalina, por via intramuscular, de 3 em 3 horas.

Como é sabido a neuroles, estágio avançado da sífilis, é moléstia grave, por isso, a substituição do referido esquema clássico de tratamento pela administração mais prática e econômica de penicilina G procaína, na dose de 300.000 a 600.000 u., por via intramuscular, cada 24 horas, somente deveria ser feita com base experimental, controlando-se os níveis de penicilina no sangue e no líquido cefalorraquidiano.

A divergência de resultados de alguns autores — KINSMAN e D'ALONZO (1946), CAIRNS (1947), REDFEARN e ELITHORN (1949), SMITH (1951), Mc DERMOTT e NELSON (1945) — com relação à passagem da penicilina para o liquor, quando administrada parenteralmente, indicava a necessidade de novos estudos experimentais que viessem contribuir para o esclarecimento do assunto. Com esse propósito, fizemos as dosagens de penicilina no soro sanguíneo e no liquor de neuroluéticos, submetidos a diversos esquemas de tratamento.

Cumpre-nos referir que, por motivos independentes de nossa vontade, este trabalho, iniciado em 1950, não pôde antes ser dado à publicação.

MATERIAL E MÉTODO

As amostras de sangue e de líquido cefalorraquidiano foram colhidas de pacientes internados na Clínica Neurológica (Serviço do Prof. Adherbal

* Do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa).

** Da Diretoria de Microbiologia e Diagnóstico do Instituto Adolfo Lutz.

Entregue para publicação em 10 de novembro de 1953.

Tolosa) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. As dosagens de penicilina foram feitas na Seção de Micologia da Diretoria de Microbiologia e Diagnóstico do Instituto Adolfo Lutz. Para cada dosagem de penicilina, extraíam-se cerca de 10 ml de sangue de veia da prega do cotovelo e 4 a 5 ml de líquido cefalorraquidiano.

As amostras de sangue, após coagulação, para separação do soro, e as de líquido cefalorraquidiano foram conservadas em refrigerador, até o momento da dosagem de penicilina.

Foram feitos testes em amostras de sangue, como adiante veremos, para verificação da influência do tempo de conservação em geladeira e do tempo de permanência na temperatura ambiente sobre os títulos de penicilina.

Os produtos do antibiótico utilizados nestas pesquisas foram Penicilina G Cristalina e Penicilina G Procaína. A maior parte da penicilina, usada nestas pesquisas, foi fornecida, gentilmente, pela firma E. R. Squibb & Sons a qual consignamos nossos agradecimentos.

O método de dosagem da penicilina foi o biológico das diluições seriadas em tubos, processo de FLEMING (1942), sendo usado como germe de prova a amostra de *Staphylococcus aureus* H. O menor título de penicilina dosável por esse método é de 0,04 u. por ml. Esse título é obtido quando o ponto de leitura cai no primeiro tubo da série de diluições, no qual juntam-se, em volumes iguais, meio de cultura e soro sanguíneo ou liquor.

Níveis líquóricos de penicilina inferiores a 0,04 u. por ml puderam ser pesquisados pelo emprêgo de meio de cultura cinco vezes mais concentrado, usando-se o próprio líquido cefalorraquidiano como veículo diluidor. Dessa forma é possível determinar títulos líquóricos inferiores a 0,04 u. até o valor mínimo de 0,016 u. por ml.

INFLUÊNCIA DO TEMPO DE CONSERVAÇÃO EM GELADEIRA SOBRE OS TÍTULOS DE PENICILINA NO SANGUE

Foram aproveitadas, para essa verificação, amostras de sangue que deram títulos significativos de penicilina. Essas amostras de sangue foram de pacientes submetidos a 2 esquemas terapêuticos: um de 300.000 u. de penicilina G procaína, cada 12 horas e outro de 600.000 u. do mesmo antibiótico cada 24 horas. Em ambos os casos as amostras de sangue foram sempre colhidas momento antes da administração seguinte de penicilina. Uma parte de cada amostra de sangue foi conservada numa geladeira de laboratório cuja temperatura era uniforme, em torno de +4°C, e a parte restante do sangue noutra geladeira, de enfermaria, com temperatura variável, devido à introdução e retirada mui freqüente de material.

Os resultados das dosagens de penicilina das amostras de sangue conservadas, comparativamente, nas duas referidas geladeiras se encontram no quadro 1.

Analisando-se os valores contidos no quadro 1 observa-se que, apesar da diferença de temperatura nas duas geladeiras referidas, pela explicação dada, não houve variação significativa nos títulos de penicilina, quando as amostras de sangue foram conservadas até o tempo máximo de 76 horas, pois, em nove determinações os títulos foram iguais sete vezes.

QUADRO 1

Conservação em geladeira (horas).	Unidade de penicilina por ml de sôro sanguíneo		Permanência na temp. ambiente (minutos) —(*)—	Observações
	Geladeira do laboratório	Geladeira da enfermaria		
3,10	0,18	0,18	40	300.000 u cada 12 h (caso J. C. S.).
3,45	0,45	0,45	25	
4,00	0,16	0,16	20	
4,00	0,18	0,12	20	
4,15	0,26	0,28	30	
76,00	0,32	0,32	20	
100,00	0,16	0,12	20	
100,15	0,16	0,12	40	
148,15	0,16	0,12	30	
161,15	0,26	0,18	40	
3,45	0,10	0,06	45	600.000 u cada 24 h (caso S. V. S.).
4,15	0,06	0,06	30	
27,45	0,06	0,06	20	
100,00	0,12	0,06	20	
185,10	0,12	0,06	40	

—(*)— Essa permanência se refere apenas às amostras que foram conservadas na geladeira da enfermaria.

Por outro lado, quando o tempo de conservação nos refrigeradores foi mais longo, variando de 100 a 185 horas, os títulos das amostras de sangue, conservadas na geladeira do laboratório, foram sempre superiores, nas seis dosagens de penicilina.

INFLUÊNCIA DO TEMPO DE PERMANÊNCIA, NA TEMPERATURA AMBIENTE, SOBRE OS TÍTULOS DE PENICILINA

O tempo de permanência das amostras de sangue na temperatura ambiente, que variou de 20 a 40 minutos, parece não ter influído, significativamente, nos títulos de penicilina, o que se constata pela leitura dos resultados contidos no quadro 1. Com efeito, em nove dosagens de penicilina houve sete vêzes concordância de títulos.

DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE PENICILINA E SUA PESQUISA NO LIQUOR DE NEUROLUÉTICOS SUBMETIDOS AOS SEGUINTEES ESQUEMAS DE TRATAMENTO

PENICILINA G PROCAÍNA

- A) 300.000 u. cada 24 horas.
- B) 300.000 u. cada 12 horas.
- C) 600.000 u. cada 24 horas.

PENICILINA G CRISTALINA

D) 50.000 u. de 3 em 3 horas.

E) 100.000 u. de 3 em 3 horas.

1.º Caso — A. F. O., registro H. C. (Hospital das Clínicas) n.º 172.662, com 31 anos de idade. Paralisia geral progressiva oligossintomática. Paciente em repouso relativo no leito.

2.º Caso — E. A., registro H. C. n.º 89.861, com 29 anos de idade. Mielite luética. Paciente paraplégico e, por isso, permanentemente acamado.

Nesses dois pacientes, as injeções de 300.000 u. de penicilina procáfnica, cada 24 horas, foram aplicadas, profundamente, na região glútea, alternando os lados direito e esquerdo. Não houve manifestações de dor, formação de nódulos e nem fenômenos alérgicos.

Foram colhidas amostras de sangue venoso e de liquor suboccipital, 24 horas após a administração de penicilina, isto é, momento antes da aplicação do dia seguinte.

No primeiro caso, de 4 dosagens de penicilina no sangue, em dias sucessivos, apenas em uma vez foi verificada a presença de penicilina, com título de 0,06 u. por ml de sôro sanguíneo, enquanto que, nas quatro respectivas pesquisas do antibiótico no liquor, os resultados foram todos negativos.

No segundo caso, foram feitas 22 dosagens, em dias sucessivos, encontrando-se somente por duas vezes penicilina no sangue, com título de 0,06 u. por ml. No decurso do tratamento, 3 pesquisas de penicilina no liquor, feitas uma em cada semana, não revelaram também presença desse antibiótico.

QUADRO 2

Abril/1950	Unidades de penicilina por ml	
	Sôro sanguíneo	Liquor
5	0,32	0
6	0,64	0
7	0,26	0
8	0,45	0
9	0,14	0
10	0,06	0
11	0,28	0
12	0,12	0
13	0,24	0
14	0,14	0
15	0,28	0
16	0,06	0

B) PENICILINA G PROCAÍNA — 300.000 u. diluídas em 1 ml de água bidestilada, por via intramuscular, cada 12 horas. Foram utilizados 3 pacientes submetidos a êsse esquema de tratamento. As amostras de sangue e de liquor foram colhidas momento antes de administrar cada nova dose de penicilina.

- 1.º Caso — A. F. O., registro H. C. n.º 172.662, já referido anteriormente. Os resultados das dosagens diárias de penicilina se encontram no quadro 2.
- 2.º Caso — E. A., registro H. C. n.º 89.861, também já referido. Os resultados das dosagens de penicilina em dias diferentes, durante o tratamento, foram os do quadro 3.
- 3.º Caso — J. C. S., registro H. C. n.º 186.369, com 45 anos de idade. Mielite lúética ascendente. Paciente imobilizado no leito por paralisia absoluta dos membros inferiores, apresentando escaras de decúbito, com febre elevada e irredutível. As injeções do antibiótico foram intradeltóides profundas, alternando os lados. Os resultados das dosagens de penicilina se encontram no quadro 4.

Nesses 3 pacientes foram feitas, no total, 38 dosagens de penicilina no sôro sanguíneo e 22 no liquor. A maioria das amostras de liquor foram obtidas por via suboccipital, e nelas as pesquisas de penicilina foram tôdas negativas. As determinações, no sangue, revelaram sempre presença de penicilina, sendo 0,06 u. por ml o título menor encontrado (4 vêzes) e o maior 0,64 u. (1 vez). A média encontrada dos títulos de penicilina foi de 0,223 u. por ml com desvio padrão de $\pm 0,117$.

As determinações diárias, dos títulos de penicilina no sangue, não sofreram influência relativamente à duração do curso do tratamento, como se pode apreciar no quadro 4.

QUADRO 3

Junho/1950	Unidades de penicilina por ml	
	Sôro sanguíneo	Liquor
D i a		
6	0,24	0
9	0,12	0
10	0,32	0
12	0,32	0
13	0,16	0
14	0,28	—
15	0,16	0
17	0,28	0

C) PENICILINA G PROCAÍNA — 600.000 u. diluídas em 2 ml de água bidestilada, via intramuscular, cada 24 horas. Dois pacientes submetidos a êsse esquema de tratamento foram aproveitados para as dosagens de penicilina. As amostras de sangue e de liquor foram obtidas 24 horas após cada injeção de penicilina.

1.º Caso — A. F. O., registro H. C. n.º 172.662, já mencionado anteriormente.

Os resultados das dosagens da penicilina estão no quadro 5.

2.º Caso — S. V. S., registro H. C. n.º 148.995, com 37 anos. Tabo-paralisia. Repouso relativo no leito. Injeções intraglúteas, alternando-se os lados. Houve boa tolerância à penicilina.

Os resultados das dosagens se encontram no quadro 6.

QUADRO 4

Maio/1950	Unidades de penicilina por ml.	
D i a	Sêro sanguíneo	Liquor
10	0,45	—
11	0,18	—
12	0,16	—
13	0,32	—
15	0,24	—
16	0,26	0
17	0,16	—
18	0,16	—
19	0,06	—
20	0,16	—
23	0,26	0
24	0,18	—
25	0,26	—
26	0,14	—
28	0,06	—
29	0,14	—
30	0,20	0
31	0,22	—

QUADRO 5

Abril/1950	Unidades de penicilina por ml	
D i a	Sêro sanguíneo	Liquor
19	0	0
20	0	0
21	0,06	0
22	0	0
23	0	0
24	0	0
25	0,06	0
26	0,06	—
27	0	—
28	0,08	—
29	0	—

QUADRO 6

Maio/1950	Unidades de penicilina por ml	
	Sêro sanguíneo	Liquor
10	0,10	---
11	0	---
12	0,12	---
13	0	---
15	0,06	---
16	0,06	0
17	0	---
18	0	---
19	0	---
20	0	---
22	0,12	---
23	0	---
24	0	---
25	0	---
26	0,04	---
28	0,06	---
29	0,06	---
30	0	0
31	0,06	---

Nesse esquema de 600.000 u. de penicilina procaínica, cada 24 horas, considerando-se os dois pacientes referidos, foram feitas 30 dosagens de penicilina no sangue e 9 no liquor. No primeiro caso, das 11 determinações no sêro sanguíneo, 3 foram iguais a 0,06 u. por ml e uma a 0,08, enquanto os demais resultados foram negativos.

No segundo caso, das 19 determinações sanguíneas, apenas em 9 vezes foi verificada a presença de penicilina cujos títulos variaram de 0,04 a 0,12 u. por ml.

A média dos títulos de penicilina foi de 0,031 u. por ml \pm 0,039.

Em 9 pesquisas feitas no líquido cefalorraquidiano não foi encontrada penicilina.

D — PENICILINA G CRISTALINA — 50.000 u. por via intramuscular, de 3 em 3 horas. Dêsse esquema de tratamento foram aproveitados cinco pacientes. As amostras de sangue e de liquor foram colhidas momento antes de administrar a dose seguinte de penicilina.

1.º Caso — A. H. S., registro H. C. n.º 104.206, com 43 anos. Neurolues parenquimatosa. Repouso relativo no leito. O período de tratamento durou 29 dias. Durante a primeira metade do tratamento 50.000 u. de penicilina foram diluídas em 2,5 ml de água bides-tilada e no restante do tratamento o volume do diluente foi de 1 ml.

Os resultados obtidos estão contidos no quadro 7.

2.º Caso — L. N., registro H. C. n.º 177.493, com 40 anos. Neurolues meningovascular. Hemiparesia direita. T. A: 110 x 70. Repouso relativo no leito. As 50.000 u. de penicilina foram diluídas em 1 ml de água bidestilada. As dosagens de penicilina foram feitas a partir do 8.º dia de tratamento. Os resultados figuram no quadro 8.

QUADRO 7

Maio-junho/1950	Unidades de penicilina por ml		MI de diluente
D i a	Sôro sanguíneo	Liquor	
25.....	0,06	—	2,5
28.....	0	—	2,5
29.....	0,06	0	2,5
30.....	0,06	—	2,5
31.....	0,12	0	2,5
1.....	0,08	0	2,5
2.....	0,06	0	2,5
3.....	0,06	0	2,5
5.....	0,12	0	2,5
6.....	0,08	—	2,5
7.....	0,12	0	2,5
9.....	0,12	0	1,0
10.....	0,12	0	1,0
12.....	0,08	0	1,0
13.....	0,06	0	1,0
14.....	0,12	0	1,0
15.....	0,06	0	1,0
19.....	0,06	0	1,0
20.....	0,06	0	1,0
21.....	0,12	0	1,0
22.....	0,06	0	1,0

QUADRO 8

Junho/1950	Unidade de penicilina por ml		Volume de diluente
D i a	Sôro sanguíneo	Liquor	ml
10.....	0,22	0	1,0
12.....	0,28	0	1,0
13.....	0,32	0	1,0
14.....	0,16	0	1,0
15.....	0,24	—	1,0
19.....	0,28	0	1,0
20.....	0,12	—	1,0
21.....	0,28	0	1,0
22.....	0,26	0	1,0

3.º Caso — T. F. C., registro H. C. n.º 65.595, com 18 anos, sexo feminino. Neurolues congênita. Repouso relativo no leito. Foram colhidas amostras de sangue e de liquor 8 vezes em dias diferentes. A diluição das 50.000 u. de penicilina foi feita em 2,5 ml de água bidestilada nas 6 primeiras injeções e nas 2 últimas em 1 ml. A paciente foi malarizada no início do tratamento, o primeiro acesso febril se manifestou antes da penúltima dosagem de penicilina. No segundo acesso febril, que coincidiu com a última dosagem de penicilina, a paciente apresentava temperatura de 38.ºC. Os resultados se acham no quadro 9.

QUADRO 9

Junho/1950	Unidades de penicilina por ml		Volume de diluente
D i a	Sôro sanguíneo	Liquor	ml
15.....	—	0	2,5
16.....	—	0	2,5
17.....	0,08	0	2,5
20.....	0,06	0	2,5
21.....	0,06	0	2,5
22.....	0	0	2,5
26.....	0,12	0	1,0
27.....	0	0	1,0

4.º Caso — H. H. B., registro H. C. n.º 178.727, com 47 anos. Tabes e osteoartropatia da coluna vertebral. Densidade da urina : 1.028. T. A. : 150 x 110. Repouso relativo no leito. As 50.000 u. de penicilina foram diluídas em 1 ml de água bidestilada. Foram feitas oito dosagens de penicilina em onze dias de tratamento. Os resultados se encontram a seguir no quadro 10.

QUADRO 10

Junho/1950	Unidades de penicilina por ml	
Dia	Sôro sanguíneo	Liquor
12.....	0,06	0
13.....	0,06	0
14.....	0,06	0
15.....	0,06	0
19.....	0,06	0
20.....	0,06	0
21.....	0,06	0
22.....	0,06	0

5.º Caso — R. T., registro H. C. n.º 121.220, com 48 anos. Meningocefalite luética difusa. T. A : 110 x 70. Densidade da urina : 1.025. Repouso relativo no leito. As 50.000 u. de penicilina foram diluídas em 1 ml de água bidestilada. Foram feitas 3 dosagens de penicilina em seis dias de tratamento. Paciente malarizado, sendo as duas últimas dosagens feitas na vigência de acessos febris. Os resultados estão expostos no quadro 11.

QUADRO 11

Junho/1950		Unidades de penicilina por ml	
D i a		Sêro sanguíneo	Liquor
22	0,06	0
26	0,06	0
27	0,12	0

Nesse esquema de tratamento com 50.000 u. de penicilina G cristalina, aplicado a quatro pacientes, com 38 dosagens no sêro sanguíneo, excluídas as dosagens do paciente L. N., registro H. C. n.º 177.493 com níveis elevados, por provável insuficiência renal, a média dos títulos de penicilina foi de 0,071 u. por ml \pm 0,033.

Em 43 pesquisas de penicilina no liquor, feitas 3 horas após cada injeção, todos os resultados foram negativos.

Das 38 dosagens de penicilina, no sêro sanguíneo, houve 15 em que a penicilina injetada foi diluída em 2,5 ml de água bidestilada e 23 em que a diluição foi em 1 ml dêsse veículo.

Nas 15 dosagens, com a diluição em 2,5 ml, a média dos títulos de penicilina foi de 0,068 u. por ml.

Nas 23 dosagens em que se injetou penicilina diluída em 1 ml, a média foi de 0,074 u. por ml.

E — PENICILINA G CRISTALINA — 100.000 u., por via intramuscular, de 3 em 3 horas. Êsse esquema de tratamento foi analisado em 2 pacientes. As colheitas de sangue e de liquor foram feitas momento antes de cada injeção de penicilina.

1.º Caso — G. P., registro H. C. n.º 176.258, com 39 anos. Paralisia geral progressiva. Densidade da urina : 1.025. T. A. 140x80. Repouso relativo no leito. Em 19 dias de tratamento foram feitas 16 dosagens. Nas 10 primeiras dosagens as 100.000 u. de penicilina injetadas foram diluídas em 5 ml de água bidestilada e nas 6 últimas a diluição foi em 2 ml. Os resultados se encontram no quadro 12.

2.º Caso — R. T., registro H. C. n.º 121.220. Caso referido anteriormente. As doses de 100.000 u. de penicilina foram diluídas em 5 ml de água bidestilada. Os resultados se apresentam no quadro 13.

Nesse esquema de tratamento com 100.000 u. de penicilina G cristalina aplicado a dois pacientes, com 19 dosagens no sangue, a média dos títulos de penicilina foi de 0,121 u. por ml \pm 0,087.

As 16 pesquisas de penicilina no liquor foram tôdas negativas.

QUADRO 12

Maio-Junho/1950	Unidades de penicilina por ml	
D i a	Séro sanguíneo	Liquor
28.....	0,12	—
29.....	0,12	0
30.....	0,12	—
31.....	0,12	0
1.....	0,12	0
2.....	0,06	0
3.....	0,12	0
5.....	0,12	0
6.....	0,12	0
7.....	0,12	0
10.....	0,12	0
11.....	0,12	0
12.....	0,06	0
13.....	0,06	0
14.....	0,12	0
15.....	0,12	—

QUADRO 13

Junho/1950	Unidades de penicilina por ml	
D i a	Séro sanguíneo	Liquor
17.....	0,16	0
20.....	0,28	0
21.....	0,12	0

PESQUISA DA PENICILINA NO LIQUOR E NO SANGUE EM INTERVALOS DE TEMPO INFERIORES AOS DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS.

Neste capítulo relatamos as pesquisas de penicilina no liquor e as dosagens no sangue em intervalos de tempo inferiores aos períodos em que se

repetem as injeções nos esquemas de tratamento com penicilina procaínica ou cristalina.

A — PENICILINA G PROCAÍNA — 600.000 u., por via intramuscular, cada 24 horas. Foram aproveitados, para estudo, dois pacientes que estavam em tratamento na Clínica Neurológica do H. C.

1.º Caso — A. F. O., registro H. C. n.º 172.662, dados pessoais já referidos.

A primeira dosagem de penicilina no sangue, colhido 6 horas após a injeção de 600.000 u., revelou o teor de 0,56 unidade por ml e a dosagem no dia seguinte, 7 horas após a aplicação de penicilina, o título sanguíneo foi de 0,47 unidade por ml. Em amostras de liquor, colhidas na mesma ocasião que as de sangue, a pesquisa de penicilina foi negativa.

2.º Caso — J. M. S., registro H. C. n.º 196.916, com 22 anos. Paralisia geral progressiva oligossintomática. T. A: 115 x 65. Densidade da urina: 1.015.

Foi feita injeção intradeltóide de 600.000 u. de penicilina G. procaína, diluídas em 2,4 ml de água bidestilada. Paciente em decúbito lateral direito com agulha provida de mandril, introduzida na região suboccipital (cisterna magna) e outra, também dotada de mandril, mantida numa das veias da prega do cotovelo.

Os resultados das dosagens de penicilina são expostos no quadro 14.

B — PENICILINA G CRISTALINA — 100.000 u. dissolvidas em 2 ml de água bidestilada.

Foram analisados dois pacientes, sendo a penicilina injetada por via intramuscular num deles e por via intravenosa no outro.

QUADRO 14

Horas após a injeção	Unidades de penicilina por ml	
	Sêro sanguíneo	Liquor
½.....	1,20	—
1.....	1,70	—
2.....	1,70	0
3.....	1,28	0
4.....	1,28	0
5.....	1,20	0
6.....	0,80	0

1.º Caso — G. P., registro H. C. n.º 175.258, dados pessoais já referidos. Injeção intradeltóide de 100.000 u. de penicilina G cristalina potássica. Paciente em decúbito lateral direito com agulha

provida de mandril, introduzida na região suboccipital onde permaneceu durante 5 horas. Amostras de sangue e de liquor foram colhidas ao mesmo tempo. Os resultados das dosagens figuram no quadro 15.

QUADRO 15

Horas após a injeção	Unidades de penicilina por ml	
	Sêro sangüíneo	Liquor
1/2	1,70	0
1	0,65	0
2	0,28	0
3	0,12	0
4	0,06	0
5	0,06	0

2.º Caso — E. A., registro H. C. n.º 89.861, dados pessoais já referidos. Injeção intravenosa de 100.000 u. de penicilina G cristalina potássica. Paciente em decúbito lateral com agulha provida de mandril, introduzida na região suboccipital onde permaneceu durante 5 horas. Amostras de sangue e de liquor foram retiradas simultaneamente para as dosagens de penicilina cujos resultados se encontram no quadro 16.

QUADRO 16

Horas após a injeção	Unidades de penicilina por ml	
	Sêro sangüíneo	Liquor
1/4	8,80	0
1/2	8,80	0
1	2,20	0
2	0,26	0
3	0,12	0
4	0,06	0
5	0,06	0

CONCLUSÕES FINAIS

1) — A variação de temperatura ocasionada pelo uso mui frequente de uma geladeira comum não altera, significativamente, os títulos de penicilina em amostras de sangue conservadas até 76 horas.

2) — Amostras de sangue, mantidas em temperatura ambiente até 40 minutos, não revelaram diminuição significativa nos títulos de penicilina.

3) — No esquema de tratamento com 300.000 u. de penicilina G procaína cada 24 horas, aplicado a dois pacientes, de 26 dosagens no sôro sanguíneo, feitas 24 horas após cada injeção, em dias sucessivos foi encontrada penicilina apenas 3 vezes, com título igual a 0,06 u. por ml.

Nas 7 amostras de liquor suboccipital, colhidas 24 horas após cada injeção, não se encontrou penicilina.

4) — No esquema de tratamento com 300.000 u. de penicilina G procaína, cada 12 horas, em três casos, com 38 dosagens no sôro sanguíneo, 12 horas após cada injeção, a média dos títulos de penicilina foi de 0,223 u. por ml \pm 0,117; sendo 0,06 u. por ml o menor valor encontrado (4 vezes) e o maior 0,64 u. (1 vez).

Em 22 pesquisas de penicilina no liquor, 12 horas após cada injeção, o resultado foi sempre negativo.

5) — No esquema de tratamento com 600.000 u. de penicilina G procaína, cada 24 horas, em dois casos, com 30 dosagens no sôro sanguíneo, 24 horas após cada injeção, a média dos títulos de penicilina foi de 0,031 u. por ml \pm 0,039, havendo 17 determinações com título igual a zero.

Foram negativas 9 pesquisas de penicilina no liquor 24 horas após cada injeção do antibiótico.

6) — No esquema de tratamento com 50.000 u. de penicilina G cristalina, por via intramuscular, de 3 em 3 horas, em cinco pacientes, com 38 dosagens no sôro sanguíneo, 3 horas após cada injeção, a média dos títulos de penicilina foi de 0,071 u. por ml, \pm 0,033.

Em 43 pesquisas de penicilina no liquor, feitas 3 horas após cada injeção, todos os resultados foram negativos.

7 — Os níveis sanguíneos de penicilina mantêm-se mais elevados empregando-se pequenos volumes de diluente.

8 — No esquema de tratamento com 100.000 u. de penicilina G cristalina, por via intramuscular, de 3 em 3 horas, em dois pacientes, com 19 dosagens no sôro sanguíneo, 3 horas após cada injeção, a média dos títulos de penicilina foi de 0,121 u. por ml \pm 0,087.

As 16 pesquisas de penicilina no liquor feitas 3 horas após cada injeção, foram tôdas negativas.

9) — Em dois pacientes, que receberam 600.000 u. de penicilina G procaína, não se revelou penicilina no líquido cefalorraquidiano, em pesquisas feitas entre 2 e 7 horas após a injeção do antibiótico.

10) — Em dois pacientes aos quais se injetaram 100.000 u. de penicilina G cristalina, num deles por via intramuscular, e, no outro, por via intravenosa, não foi encontrada penicilina no liquor, em pesquisas feitas desde 15 minutos até 5 horas após a administração do antibiótico.

11) — Os níveis de penicilina não foram influenciados pela longa duração do tratamento, indicando não haver efeito cumulativo nem aumento da eliminação do antibiótico, injetado sob a forma cristalina ou procaínica.

12 — A interferência de vários fatores tais como: repouso no leito, quantidade de líquidos administrados (PENNA, ASHCAR e VIOTTI 1948), vascularização da região atingida pela injeção de penicilina (TRUMPER e THOMPSON 1946), permeabilidade renal, (CROSSON e outros 1947), febre, etc., explica a variabilidade de títulos sanguíneos de penicilina obtidos em pacientes diferentes, submetidos ao mesmo esquema terapêutico e no mesmo paciente, em dias diferentes.

RESUMO

Os A. A. fizeram dosagens de penicilina no sangue e pesquisa no líquido a fim de verificar se, em neuroluéticos, o esquema clássico de tratamento com 50.000 a 100.000 u. de penicilina G cristalina, por via intramuscular, de 3 em 3 horas, poderia ser substituído pela administração, mais prática e econômica, de penicilina G procaína na dose de 300.000 a 600.000 u. cada 24 horas.

Dêses esquemas experimentados, o que revelou títulos sanguíneos de penicilina mais elevados e uniformes, no fim de cada período de administração, foi o de 300.000 u. de penicilina G procaína cada 12 horas. Nas mesmas condições o esquema de 600.000 u. de penicilina G procaína, cada 24 horas, mostrou títulos de penicilina inferiores aos de 100.000 e 50.000 u. de penicilina G cristalina, por via intramuscular, de 3 em 3 horas.

Os A. A. não encontraram penicilina no líquido cefalorraquidiano, empregando êses esquemas terapêuticos.

SUMMARY

The variation of temperature caused by the constant employment of a common refrigerator does not change, considerably levels in blood samples stored up to 76 hours.

Blood samples maintained at room temperature during 40 minutes did not show significative decrease in the penicillin levels.

Dosages of penicillin in the blood and research in the liquor were made in order to verify if in the neuroluetics the classical scheme of treatment of 50,000 to 100,000 i. u. of crystalline penicillin G, by intramuscular route, every three hours, could be substituted by a more practical and economical administration of procaine penicillin G, in the 24-hour dose of 300,000 to 600,000 i. u.

300,000 i.u. of procaine penicillin were given intramuscularly, to two patients, every 24 hours. In 26 dosages made 24 hours after each injection, penicillin was found only three times, the titer having been 0.06 u. per ml. No penicillin was present in seven samples of suboccipital liquor taken 24 hours after each injection.

300,000 u. of procaine penicillin G were given to three patients, every 12 hours. In 38 dosages made in blood serum 12 hours after each injection the titers mean of penicillin was 0.223 u. per ml \pm 0.117; (0.06 u. per ml being the lowest value found (four times) and the highest 0,64 i. u. (once).

In 23 tests of penicillin in the liquor made 12 hours after each injection the result was always negative.

600,000 u. of procaine penicillin G were given to two patients every 24 hours. In 30 dosages made 24 hours after each injection the titers mean of serum penicillin was 0.031 u. per ml \pm 0.039, 17 determinations having been negative. Nine tests of penicillin in liquor, 24 hours after each injection, were negative.

50,000 i. u. of crystalline penicillin G were administered intramuscularly to five patients, every three hours. In 38 dosages made 3 hours after each injection the titers mean of serum penicillin was 0.071 u. per ml \pm 0.033. In 43 determinations of penicillin in the liquor made 3 hours after the injection all the results were negative.

The blood levels of penicillin stay higher by the use of small amounts of the solvent.

100,000 i. u. of crystalline penicillin G were given to two patients, intramuscularly, every 3 hours. In 19 dosages made 3 hours after each injection the titers mean of penicillin was 0.121 u. per ml \pm 0.087. Sixteen tests of penicillin made in liquor, 3 hours after the injection, were negative.

No penicillin was found in the liquor of two patients administered with 600,000 i. u. of procaine penicillin G, when determined from 2 to 7 hours after the injection.

No penicillin was found in the liquor of 2 patients to whom 100,000 i. u. of crystalline penicillin G were injected either intramuscularly or intravenously, when determined from 15 minutes to 5 hours after the administration of the antibiotic.

The blood levels of crystalline or procaine penicillin were not influenced by the long period of the treatment, thus showing that there is neither accumulative effect of the antibiotic nor increase of the capacity of elimination of the drug.

In several patients treated with the same therapy the variability of penicillin levels blood is explained by interference of lying in bed, quantity of liquids administered, vascularization of the injected region and renal permeability.

From these proved schemes, the one which showed higher and more uniform serum titers, at the end of each period of administration, was that one of 300,000 i. u. of procaine penicillin G, every 12 hours. In the same conditions, the scheme of 600,000 i. u. of procaine penicillin G, every 24 hours, showed inferior titers of penicillin to those of 100,000 and 50,000 i. u. of crystalline penicillin G, by intramuscular route, every 3 hours.

BIBLIOGRAFIA

- BOGER, W. P.; BAKER, R. B. e WILSON, W. W. — 1948 — Penicillin in cerebrospinal fluid following parenteral penicillin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **68** : 101-106.
- BOGER, W. P. e WILSON, W. W. — 1949 — Rapid Attainment of Therapeutic Penicillin Concentration in the Cerebrospinal Fluid. *Am. Jour. Med. Sci.*, **217** : 593-599.

- CARNS, H. — 1947 — Discussion on Penicillin in Neurology. Penicillin in Suppurative Conditions of the Brain. Proc. Roy Soc. Med., 40 : 681 (Resumo em Arch. Neurol. Psychiatry, 1950, 63 (4) : 666-667.
- CANNON, A. B. L. — 1947 — Penicillin in Sesame Oil and Wax. Observation on Delayed Absorption in Sixty-Five Patients. J. Invest. Dermat., 9 : 255. (Resumo em J. Syph. Gon. Dis., 1949, 33 : 96).
- CROSSON, J. W., BOGER, W. P., SHAW, C. C. e MILLER, A. K. — 1947 — Caronamide for Increasing Penicillin Plasma Concentrations in Man. J. Am Med. Ass., 134 : 1528-1532.
- FLEMING, A. — 1942 — In Vitro Tests of Penicillin Potency. Lancet, 1 : 732-733.
- KINSMAN, J. M. e D'ALONZO, C. A. — 1946 — The Penetration of Penicillin Through Normal and Inflamed Meninges. New England Jour. Med. 234 : 459-463.
- MC DERMOTT, W. e NELSON, R. A. — 1945 — The Transfer of Penicillin into the Cerebrospinal Fluid Following Parenteral Administration. Am Jour. Syph Gon. Ven. Dis., 29 : 403 (Resumo em Arch. Neurol. Psychiatry, 1947, 57 (5) : 634).
- PENNA, D. O. ; ASHCAR, H. e VIOTTI, M. R. — 1948 — Penicilina G Procaína : Níveis Sanguíneos e Ação Terapêutica. 3 : 48-77.
- REDFEARN, J. W. T. e ELITHORN, A. — 1949 — Penicillin in the Cerebrospinal Fluid Lancet, 2 (6580) : 652-657.
- SCHIMMEL, N., WILSON, W. W., MATEUCCI, W. W., e FLIPPIN, H. F. — 1952 — The Hydriodide of Diethylaminoethylester Penicillin-G Neopenil, III : Unusually High Penicillin Concentrations in Cerebrospinal Fluid Following Intramuscular Administration. Am. Jour. Med. Sci., 224 : 247-251.
- SMITH, R. H. F. — 1951 — Permeability of the Blood-Brain Barrier to Penicillin in Cases of Parenchymatous Neurosyphilis. Jour. Mental Science, 97 (407) : 340-361.
- TRUMPER, M. e THOMPSON, G. J. — 1946 — Prolonging the Effects of Penicillin by Chilling. Jour. Am. Med. Ass., 130 : 627-630.
- WRIGHT, R. D., THAYER, J. D., NICHOLSON, F. P. e ARNOLD, R. C. — 1951 — Penicillin Levels in Spinal Fluid after Intramuscular Injection of Procaine Penicillin. Jour. Ven. Dis. Inform., 32 (2) : 39-42.

