

PERMANÊNCIA DE PENICILINA NO LIQUOR E SUA PASSAGEM PARA O SANGUE APÓS ADMINISTRAÇÃO POR VIA LOMBAR OU SUBOCCIPITAL

por

HOMERO PINTO VALLADA

*Médico Auxiliar da Clínica Neurológica **

e

HASSIB ASHCAR

*Médico-chefe da Seção de Micologia ***

INTRODUÇÃO

Alguns autores, RAMMELKAMP e KEEFER (1943) estudaram a absorção, excreção e toxidez da penicilina administrada por via intratecal, em pacientes não neuro-luéticos. Ulteriormente, WEICKHARDT (1946) e GOLDMAN (1949) empregaram a penicilina, pela referida via, no tratamento de neuro-luéticos.

A finalidade precípua dêste trabalho foi de observar, em pacientes neuro-luéticos, o tempo em que a penicilina permanece dosável no liquor e sua absorção, passagem da penicilina para o sangue, após injeção por via lombar ou suboccipital.

MATERIAL E MÉTODO

As amostras de líquido cefalorraquidiano e de sangue foram obtidas de pacientes pertencentes ao serviço do Prof. Adherbal Tolosa, Clínica Neurológica 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. Foram colhidos, em média, 4 ml de liquor ou 10 ml de sangue venoso para cada dosagem de penicilina.

O método de dosagem de penicilina foi o biológico das diluições seriadas em tubo, processo de Fleming (1942), sendo usado como germe de prova a amostra de *Staphylococcus aureus* H.

* 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 15 de dezembro de 1953.

CASOS OBSERVADOS

Nessas pesquisas foram utilizados 7 pacientes, que receberam, por via subaracnóidea, 30.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 1 ml de água bidestilada.

1.º Caso — J.M.S., registro geral do H.C. n.º 196.916, com 22 anos, de idade. Paralisia geral progressiva, oligossintomática. Densidade da urina 1.015. T.A. 115 x 65. Foram injetadas 30.000 u. de penicilina G cristalina, por via suboccipital, com lenta barbotagem (aspirou-se 1 ml de liquor na seringa com solução de penicilina e injetou-se em seguida lentamente). Paciente em decúbito lateral direito, com agulha provida de mandril, introduzida na região suboccipital durante 5 horas. 8 horas depois da injeção de penicilina fêz-se nova colheita de liquor suboccipital.

Não houve náuseas, vômitos, cefaléia, mal estar nem outras reações desagradáveis. Os resultados das dosagens de penicilina foram os do quadro 1.

QUADRO I

30.000 u. de penicilina G cristalina por via suboccipital

Horas após a injeção	Unidades de penicilina por ml	
	Liquor suboccipital	Sêro sanguíneo
1	128	0,24
2	120	0,06
3	64	0,06
4	62	0,06
5	42	0,06
8	14	0

Na 5.ª hora após a injeção de penicilina, para contróle da difusão da mesma, foi colhido liquor lombar cujo título foi de 128 unidades por ml, enquanto, nessa ocasião, o título no liquor suboccipital era, como vimos, de 42 unidades. Parece que êsse título mais baixo se explica pela difusão normal da penicilina no liquor e pelas retiradas sucessivas de liquor, suboccipital, contendo êsse antibiótico, para as necessárias dosagens.

2.º Caso — M.S., registro geral do H.C. n.º 99.420, com 20 anos de idade. Mielopatia por arterite luética. Densidade da urina 1.028. T.A. 110 x 78.

Foram injetadas 30.000 u. de penicilina G cristalina por via suboccipital. A paciente permaneceu em repouso no leito, e não apresentou náuseas nem outros distúrbios dignos de nota. Encontram-se os resultados das dosagens de penicilina no quadro 2.

Desejamos assinalar, nesse caso, a passagem rápida da penicilina para o sangue, 30 minutos após a injeção suboccipital. Nessa paciente, 15 dias depois, foi injetada a mesma dose de penicilina na região suboccipital. A paciente permaneceu em repouso no leito, apresentando sudorese e alguns

Q U A D R O 2

30.000 u. de penicilina G cristalina por via suboccipital

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml	
	Liquor suboccipital	Sêro sanguíneo
½	amostra não aproveitada	0,06
1	amostra não aproveitada	0,06
8	6,60	—

vômitos após a injeção. Por dificuldade em se atingir a cisterna magna, várias picadas foram feitas na região suboccipital.

Os resultados das dosagens de penicilina são os do quadro 3.

Q U A D R O 3

30.000 u. de penicilina G cristalina por via suboccipital

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml	
	Liquor suboccipital	Sêro sanguíneo
4,00	—	0,12
6,00	—	0,06
8,00	—	0,06
10,00	—	0,06
11,40	0,50	—
12,00	—	0,06
24,00	0,06	0

Procuramos, dessa vez, verificar por quanto tempo seria dosável a penicilina no sangue, e em que taxa seria encontrada no liquor, após 24 horas. Assinalamos o título sanguíneo de 0,06 de unidade por ml até a 12a. hora e o título liquórico de 0,06 após 24 horas.

3.º Caso — L.M., registro geral H.C. n.º 177.493, com 40 anos de idade. Neuroles meningovascular. Hemiparesia direita. Foram injetadas, lentamente, 30.000 u. de penicilina por via suboccipital. O paciente teve náuseas e vômitos 10 minutos após a injeção e permaneceu com mal-estar e cefaléia, até 4 horas depois. O sangue colhido, 1 hora após a injeção de penicilina, apresentou o título de 0,26 u. por ml e o liquor suboccipital colhido 8,30 horas após a injeção dosava mais de 1,28 u. por ml.

4.º Caso — M.M., registro geral do H.C. n.º 184.136, com 50 anos de idade. Neurolues. Impressão basilar. Klippel — Feil. Síndrome de Arnold e Chiari. Foram injetadas na região lombar, entre L4 e L5, com lenta barbotagem, 30.000 u. de penicilina G cristalina. Não houve fenômenos de intolerância após a injeção. O paciente permaneceu acamado durante 24 horas. Os resultados das dosagens de penicilina são os do quadro 4.

Q U A D R O 4
30.000 u. de penicilina G cristalina por via lombar

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml	
	Liquor lombar	Sêro sanguineo
4,40.....	—	0,06
6,00.....	—	0,06
8,00.....	—	0,06
10,00.....	—	0,06
12,00.....	15,0	0,06
24,00.....	1,3	0

5.º Caso — E.A.E., registro geral do H.C. n.º 196.867, com 59 anos de idade. Mielopatia por arterite luética. Densidade da urina 1.012. T.A. 140 x60. Foram injetadas, no espaço subaracnóideo, entre L5 e S1, com lenta barbotagem, 30.000 u. de penicilina G cristalina. Não houve fenômenos de intolerância após a injeção. O paciente ficou acamado durante 36 horas, sendo as três primeiras horas imóvel em decúbito lateral direito, com agulha munida de mandril, introduzida no canal raquidiano. A agulha foi deixada, de propósito, obturando o orifício de penetração da mesma para que a penicilina, que se encontrasse no sangue, nas 3 primeiras horas, fôsse devida, tanto quanto possível à passagem natural da penicilina do liquor para o sangue. Os resultados das dosagens figuram no quadro 5.

Q U A D R O 5
30.000 u. de penicilina G cristalina por via lombar

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml		
	Liquor lombar	Liquor suboccipital	Sêro sangüíneo
½.....	—	—	0,64
1.....	—	—	0,32
3(*).....	—	—	0,06
6.....	—	—	0,12
9.....	—	—	0,12
11,30.....	30	5,2	0,14
15.....	—	—	0,06
21.....	—	—	0,06
24.....	1,10	0,28	—
34.....	0,12	0,06	—

(*) Logo após a esta colheita de sangue venoso foi retirada a agulha da região lombar.

30 minutos após a injeção de penicilina no canal raquidiano, esse antibiótico atingiu, no sangue, o título de 0,64 u. por ml, o que demonstra a passagem rápida e intensa para a circulação geral. Assinala-se a prolongada permanência de penicilina no liquor, dosável 34 horas após a injeção, e a supremacia dos títulos do liquor lombar sobre os do suboccipital, mostrando difusão liquórica, lenta, de penicilina, mesmo permanecendo o paciente em decúbito horizontal.

6.º Caso — J.A.B., registro geral do H.C. n.º 196.070, com 52 anos de idade. Tabes. Osteo-artropatia vertebral. Densidade da urina, 1.028. T.A. 150 x 110. Foram injetadas, com lenta barbotagem, na região suboccipital, 30.000 u. de penicilina G cristalina. Não houve reações desagradáveis, porém o paciente apresentou elevação de temperatura até 38.ºC. Foram introduzidas, no espaço subaracnóideo, 2 agulhas com mandril, uma na região suboccipital e outra na região lombar, onde permaneceram por 3 horas. O paciente ficou acamado durante 24 horas. Os resultados das dosagens de penicilina são os do quadro 6.

QUADRO 6

30.000 u. de penicilina G cristalina por via suboccipital

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml		
	Liquor suboccipital	Liquor lombar	Sêro sanguíneo
0,35	>76	—	—
0,45	—	0,60	0,06
1,00	>76	—	0,06
3,00	50	66	0,06
7,15	—	—	0,06
8,30	5	>20	0
24,00	0,12	0,24	0

Devemos observar que, em condições de repouso idênticas ao caso anterior, a difusão liquórica da penicilina da cisterna magna para a região lombar, se faz muito mais rápida e intensamente do que em sentido contrário, isto é, da região lombar para a suboccipital.

7.º Caso — J.M., registro geral do H.C. n.º 200.587, com 50 anos de idade. Neurolues meningovascular. Arteriosclerose com insuficiência renal. Densidade da urina 1.010. Proteínas na urina 1,5 g por litro. Uréia no sangue : 64 mg por 100 ml. Foram injetadas 30.000 u. de penicilina, por via suboccipital, com barbotagem não muito lenta. O paciente teve náuseas e vômitos várias vezes desde 15 minutos até 2 horas depois. Foram colhidas várias amostras de sangue para as dosagens de penicilina e apenas 2 amostras de liquor, uma lombar e outra suboccipital, 36 horas após a injeção. Os resultados são os do quadro 7.

Q U A D R O 7

30.000 u. de penicilina G cristalina por via suboccipital

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml		
	Sêro sanguíneo	Liquor suboccipital	Liquor lombar
¼ (15 minutos)	0,06	—	—
½	0,14	—	—
1	0,28	—	—
3	0,28	—	—
6	0,14	—	—
9	0,12	—	—
15	0,12	—	—
18	0,12	—	—
21	0,12	—	—
36	—	0,06	0

Nesse caso, a influência do extravasamento do liquor contendo penicilina, através do orifício de punção, sobre os títulos sanguíneos, parece não ter sido significativa, apesar de não se ter deixado obturado com a própria agulha, o orifício de punção.

Note-se a rapidez com que a penicilina foi encontrada no sangue (15 minutos), quase igual ao tempo (18 minutos, mínimo pesquisado), para passar, em sentido contrário, do sangue para o liquor, conforme trabalho anterior dos autores (1953).

CONCLUSÕES

1 — 30.000 u. de penicilina G cristalina injetadas no espaço subaracnóideo, lombar ou suboccipital, mantêm níveis terapêuticos, liquóricos, no mínimo até 24 horas.

2 — A difusão da penicilina se processa mais rapidamente, da região suboccipital para a lombar, do que em sentido oposto, estando o paciente deitado.

3 — A passagem da penicilina do espaço subaracnóideo para o sangue (absorção) se dá em 15 minutos, tempo mínimo pesquisado.

4 — A absorção da penicilina, (passagem do espaço subaracnóideo para o sangue) se processa rapidamente, quer injetada por via suboccipital, quer por via lombar.

5 — O aparecimento da penicilina no sangue, após a administração intratecal, parece depender, principalmente, de sua absorção natural e não da passagem eventual do liquor com penicilina, através do orifício de punção.

6 — Os títulos sanguíneos de penicilina, após administração por via intratecal, foram mais elevados e duradouros, no caso em que havia provável diminuição da permeabilidade renal.

RESUMO

Os autores observaram o tempo de permanência da penicilina no liquor após administração, por via lombar ou suboccipital, de doses de 30.000 u. de penicilina G cristalina, em 7 pacientes neuroluéticos. Os autores observaram, também, que a passagem da penicilina do liquor para o sangue (absorção) se dá rapidamente (15 minutos) após administração por via suboccipital ou lombar. O método empregado nas dosagens de penicilina foi o biológico de Fleming (1942).

SUMMARY

The time of permanence of penicillin in the liquor after the administration of 30.000 i. u. of crystalline penicillin G in seven neurological patients, by lumbar or suboccipital routes was observed. The penicillin passage from the liquor to the blood (absorption) is made rapidly (15 minutes) after the administration, by suboccipital or lumbar routes.

1 — 30.000 i. u. of crystalline penicillin G injected either in the subarachnoid, lumbar or suboccipital spaces, keep therapeutical levels, at least for 24 hours.

2 — The penicillin diffusion is more rapidly made from the suboccipital region to the lumbar one, than on the other way ; the patients must be put to bed.

3 — The penicillin passage from the subarachnoid space to the blood (absorption) is made in 15 minutes, which is the shortest tested time.

4 — The penicillin absorption (passage from the subarachnoid space to the blood) takes place rapidly either injected by suboccipital or lumbar routes.

5 — The penicillin appearing in the blood, after the intrathecal administration, seems to depend chiefly on its natural absorption, and not on the eventual passage of the liquor with penicillin through the puncture orifice.

6 — The penicillin blood levels, after the administration by intrathecal route, were higher and more lasting when there was the possibility of a decrease of renal permeability.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- FLEMING, A. — 1942 — In Vitro Tests of Penicillin Potency. — *Lancet*, **1** : 732-733.
- GOLDMAN, D. — 1949 — Neurosyphilis Treated with Penicillin. *Am. Jour. Med. Assoc.* **141** (7) : 431-438.
- RAMMELKAMP, C. H. e KEEFER, C. S. — 1943 — The Absorption Excretion and Toxicity of Penicillin Administered by Intrathecal Injection. *Am. Jour. Med. Sci.* **205** : 342-350.
- VALLADA, H. P. e ASHCAR, H. — 1953 — Níveis de penicilina no liquor após a administração de altas doses de penicilina G cristalina. *Rev. Inst. Adolfo Lutz.* **13** : 131-140.
- WEICKHARDT, G. D. — 1946 — Intrathecal Administration of Penicillin in General Paresis — *Am. Jour. Syph. Gon. Ven. Dis.* **30** : 235-341.

