

# NÍVEIS DE PENICILINA NO LIQUOR APÓS A ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DE ALTAS DOSES DE PENICILINA G CRISTALINA

por

HOMERO PINTO VALLADA

*Médico Auxiliar da Clínica Neurológica \**

e

HASSIB ASHCAR

*Médico-chefe da Seção de Micologia \*\**

## INTRODUÇÃO

Em trabalho anterior (1953), os autores não tendo encontrado penicilina no liquor de neuroletúcticos submetidos a vários esquemas de tratamentos em que figuravam, entre outros, o de 100.000 u. de penicilina G cristalina intramuscular, de 3 em 3 horas, e o de 600.000 u. de penicilina G procaína cada 24 horas, procuraram pesquisar êste antibiótico no liquor empregando doses mais altas de penicilina.

Já com êsse mesmo propósito vários autores, MAC DERMOTT e NELSON (1945), REDFEARN e ELITHORN (1949), SCHIMMEL e colab. (1952) fizeram pesquisas de penicilina no liquor após administração de penicilina G cristalina, em doses que variaram de 300.000 u. e, em alguns casos, até 1.000.000 ou 2.000.000 de unidades.

## MATERIAL E MÉTODO

As amostras de líquido cefalorraquidiano e de sangue venoso foram obtidas de pacientes da Clínica Neurológica, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa).

O método de dosagem de penicilina foi o biológico das diluições seriadas em tubo, processo de FLEMING (1942), empregando o *Staphylococcus aureus* H, como germe de prova.

O menor título de penicilina dosável por êste método é o de 0,04 u. por ml. Êsse título é obtido quando o ponto de leitura se dá no primeiro tubo da série de diluições no qual se diluem, em volumes iguais, meio de cultura e líquido cefalorraquidiano. Como referimos em trabalho anterior (1953), níveis líquóricos de penicilina inferiores a 0,04 u. por ml, poderiam ser deter-

---

\* 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 25 de novembro de 1953.

minados pelo emprêgo de meio de cultura cinco vêzes mais concentrado e usando-se o próprio liquor como veículo diluidor. Com êste recurso técnico foi possível determinar títulos liquóricos até o valor mínimo de 0,016 u. por ml.

#### DOSES DE PENICILINA ADMINISTRADAS E TÍTULOS LIQUÓRICOS OBTIDOS

Nesse trabalho foram utilizados dois grupos de pacientes.

1.º grupo : constituído de 9 pacientes que receberam, por via intramuscular, doses de penicilina G cristalina, que variaram de 300.000 u. a 1.000.000 u. Êstes pacientes apresentavam afecções neurológicas diferentes que serão referidas na apresentação particular de cada caso.

2.º grupo : compreendendo cinco pacientes, todos neuroléticos, aos quais foram administrados, por via intramuscular ou intravenosa, doses de penicilina G cristalina, que variaram de 200.000 a 500.000 u.

#### PRIMEIRO GRUPO

Este grupo é constituído por pacientes que foram aproveitados em observações preliminares a fim de se conhecerem as doses de penicilina injetadas, necessárias para vencerem a barreira hemoliquórica.

1.º Caso — B.A., registro H.C. n.º 169.681, com 25 anos de idade. Polioencefalite subaguda inferior. Foram aplicadas, no músculo deltóide, 300.000 u. de penicilina G cristalina. 5 horas após o liquor suboccipital retirado não acusava presença de penicilina. Nessa ocasião o título sanguíneo de penicilina foi igual a 0,06 u. por ml.

2.º Caso — A.H.S., registro H.C. n.º 104. 206, com 43 anos de idade. Neurolues parenquimatosa e lepra tuberculóide. Foram injetadas, no músculo deltóide, 300.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 3 ml de água bidestilada. 4,30 horas após foi retirado liquor suboccipital, não tendo sido encontrada penicilina.

O nível sanguíneo, 5 horas após a injeção, era de 0,16 u. por ml.

3.º Caso — H.M., registro H.C. n.º 179.981, com 35 anos de idade. Polinevrite tóxica? Poliradiculoneurite? 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 1 ml de água bidestilada, foram injetadas no músculo deltóide. Parte da solução foi perdida durante a injeção. 4 horas após o liquor suboccipital acusava título de penicilina superior a 0,02 u. por ml. Nessa ocasião o título sanguíneo era de 0,55 u. Na 6.ª hora após a injeção o nível sanguíneo era de 0,12 u. por ml e no liquor suboccipital já não mais se encontrava penicilina.

4.º Caso — N.M., registro H.C. n.º 178.897, com 45 anos de idade. T.A. 110 x 80. Nevralgia de glossofaríngeo. 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 1 ml de água bidestilada, foram injetadas por via intramuscular, na região deltóide. 2 horas após a injeção, a dosagem de penicilina, no liquor suboccipital, revelou nível superior a 0,02 u. por ml, enquanto no sangue, à mesma ocasião, o título foi de 3,8 u. por ml. 4,20 horas após a injeção, o título de penicilina, no liquor, já revelava título inferior a 0,02 u. e, no sangue, 0,65 u. por ml. 6,30 horas após, não se encontrava mais penicilina no liquor e o título sanguíneo era de 0,22 u. por ml.

5.º Caso — A.P., registro H.C. n.º 23.005, com 44 anos de idade. Densidade da urina 1.023. Alcoolismo crônico. Neuropatia múltipla periférica. Foram aplicadas, no músculo deltóide, 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 3 ml de água bidestilada. 4 horas após o título de penicilina, no liquor suboccipital, foi de 0,06 u. por ml e no sangue venoso 1.20 u. por ml.

6.º Caso — S.F., registro H.C. n.º 172.230, com 44 anos de idade. T.A. 140 x 95. Hematomielia traumática. Injeção intradeltóide de 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 3 ml de água bidestilada. 4,30 horas após o liquor suboccipital apresentava o teor de 0,014 u. de penicilina por ml e 0,32 u. no sangue.

7.º Caso — H.H.D., registro H.C. n.º 178.727, com 47 anos de idade. Densidade da urina 1.014. T.A. 100 x 65. Tabes dorsal. 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 1 ml. de água bidestilada foram injetadas na região deltóide. 3 horas após o liquor suboccipital acusava 0,033 u. de penicilina por ml e o sangue 0,28. Na 4.ª hora o liquor acusava, ainda, o título de 0,033 u. por ml. 8 horas após a injeção, já não se encontrava penicilina no liquor.

Nesse mesmo paciente, por outra via, isto é, intravenosamente, foram injetadas 500.000 u. de penicilina G cristalina diluídas, também, em 1 ml de água bidestilada. Os resultados obtidos se encontram no quadro 1.

## QUADRO 1

500.000 u. de penicilina G cristalina por via intravenosa

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml	
	Líquor suboccipital	Sêro sanguíneo
0,30.....	0,12	5,00
1,10.....	0,06	1,50
2,15.....	0,04	1,60
3,15.....	0	0,18
4,15.....	0	0,06

8.º Caso — R.B.F., registro H.C. n.º 85.755, com 46 anos de idade. T.A. 110 x 65. Síndrome neuroanêmica. Injeção intradeltóide de 1.000.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 3 ml de água bidestilada. 5 horas após a injeção o liquor suboccipital acusava 0,033 u. de penicilina por ml e o sangue 1,28 u.

9.º Caso — O.B.L., registro H.C. n.º 119.328, com 35 anos de idade. Gliose bulbo-protuberancial? T.A. 120 x 80. Injeção intradeltóide de 1.000.000 de u. de penicilina G cristalina diluídas em 3 ml de água bidestilada. A dosagem de penicilina no liquor, 4 horas após a injeção, revelou o teor de 0,06 u. por ml e, nesse tempo, o sangue apresentava o título de 1,34.

## SEGUNDO GRUPO

Compreende este grupo cinco observações, sendo duas de pacientes que receberam, cada um, 200.000 u. de penicilina G cristalina e três em que a dose injetada foi de 500.000 u.

As doses de 200.000 u. foram experimentadas, por ter sido demonstrado, na neurolues, por KALZ e colab. (1941) e SMITH (1951), e, nos processos inflamatórias das meninges por KINSMAN e D'ALONZO (1946), que a barreira hemoliquórica oferece menor resistência à passagem de substâncias medicamentosas ou não, introduzidas na circulação geral.

1.<sup>a</sup> Obs. — J.M., registro H.C. n.º 200.587, com 50 anos de idade. Exame de urina: densidade 1.010. Proteínas = 1,5 g por litro. Uréia no sangue, 64 mg por 100 ml. Neurolues meningo-vascular. Arteriosclerose.

Injeção intradeltóide de 200.000 u. de penicilina G cristalina dissolvidas em 1 ml de água bidestilada. Paciente em decúbito lateral direito. Foram introduzidas duas agulhas com mandril no espaço subaracnóideo, uma na região suboccipital e outra na lombar. Amostras de liquor das duas referidas regiões e de sangue venoso foram colhidas, ao mesmo tempo, para as dosagens de penicilina cujos resultados se encontram no quadro 2.

QUADRO 2

200.000 u. de penicilina G cristalina por via intramuscular

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml		
	Liquor suboccipital	Liquor lombar	Sêro sanguíneo
0,30 .....	0,06	0,06	2,56
1,00 .....	0,06	0,06	6,00
2,00 .....	0,12	0,12	5,00
3,00 .....	0,14	0,12	5,12
4,00 .....	0,12	0,12	2,56
5,00 .....	0,12	0,12	1,70
6,40 .....	—	—	1,84
7,40 .....	—	—	1,10
8,40 .....	—	—	0,77

Os elevados títulos liquóricos e sanguíneos de penicilina, encontrados neste caso, poderiam ser explicados por diminuição da permeabilidade renal conforme BOGER e WILSON (1949). Não houve diferenças significativas entre as dosagens nos liquores suboccipital e lombar.

2.<sup>a</sup> Obs. — M.S., registro H.C. n.º 94.420, com 20 anos de idade. Mielopatia por arterite luética. Densidade da urina 1.020. T.A. 110 x 78. Injeção intravenosa de 200.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 1 ml de água bidestilada. Duas agulhas com mandril foram introduzidas, uma na região suboccipital e outra na lombar. Paciente em decúbito lateral direito. Os resultados das dosagens de penicilina, no sangue e no liquor, colhidos ao mesmo tempo, se acham no quadro 3.

QUADRO 3

200.000 u. de penicilina G cristalina por via intravenosa

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml		
	Liquor suboccipital	Liquor lombar	Sêro sanguíneo
1/4.....	0	0	5,12
1/2.....	0,06	0	1,30
1.....	0,06	0	0,45
2.....	0	0	0,14
3.....	0	0	0,06
4.....	0	0	0,06
5.....	0	0	0

Como no caso anterior, a penicilina foi encontrada, no liquor 30 minutos após a injeção, entretanto, sua permanência foi pouco duradoura, não sendo dosável na segunda hora.

3.<sup>a</sup> Obs. — J.M., registro H.C. n.º 200.587, com 50 anos de idade. Neurolues meningovascular. Arteriosclerose. Ex. urina: densidade 1.010; proteínas 1,58 por litro. Uréia no sangue: 64 mg por 100 ml.

Esse paciente, em observação anterior, recebeu 200.000 u. de penicilina e para comparação de resultados, com dose maior, foram-lhe aplicadas, por via intramuscular, 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 1 ml de água bidestilada.

QUADRO 4

500.000 u. de penicilina G cristalina por via intramuscular

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml		
	Liquor suboccipital	Liquor lombar	Sêro sanguíneo
0,20 (20 minutos).....	—	0,06	—
0,25.....	0,06	—	—
0,30.....	—	—	5,12
0,40.....	—	0,06	—
1,00.....	0,12	0,12	9,80
2,00.....	0,14	0,06	10,00
3,00.....	0,12	0,12	9,90
4,00.....	0,12	0,12	5,12
5,00.....	0,12	0,12	2,80
6,00.....	—	—	2,48
7,00.....	—	—	1,28
8,00.....	—	—	1,20
9,00.....	—	—	0,67

O paciente permaneceu em decúbito lateral direito durante 5 horas, com duas agulhas, providas de mandril, introduzidas, uma na região suboccipital e outra na lombar. Amostras de liquor e de sangue foram colhidas para as dosagens cujos resultados se apresentam no quadro 4.

Os títulos sanguíneos apresentaram, de modo geral, valor duplo, comparativamente aos obtidos com a administração de 200.000 u. de penicilina.

Os elevados e duradouros níveis de penicilina no sangue e no liquor parecem ser explicados por diminuição da permeabilidade renal, como já foi referido.

4.<sup>a</sup> Obs. — J.M.S., registro H.C. n.º 196.916, com 22 anos de idade. Neurolues meningovascular. Densidade da urina 1.015. T.A. 115 x 65. Injeção intradeltóide de 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 2 ml de água bidestilada. Paciente em decúbito lateral direito, com agulha provida de mandril introduzida na região suboccipital. Foram retiradas amostras de liquor e de sangue venoso cujos títulos de penicilina figuram no quadro 5.

Q U A D R O 5

500.000 u. de penicilina G cristalina por via intramuscular

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml	
	Liquor	Sêro sanguíneo
0,30.....	—	11,0
1,00.....	—	17,0
2,00.....	—	15,00
2,45.....	0,06	—
4,00.....	0,06	0,85
5,00.....	0,033	0,67
6,00.....	0,038	0,24
7,00.....	—	0,06

Nesse mesmo paciente, para termo de comparação, dois dias depois, foram injetadas intravenosamente 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 2 ml de água bidestilada. O paciente, com agulha provida de mandril, introduzida na região suboccipital, manteve-se nas mesmas condições anteriores. Os resultados das dosagens de penicilina no liquor e no sangue são os do quadro 6.

Pela comparação das séries de dosagens, dos quadros n.ºs 5 e 6, observamos que a permanência de penicilina no liquor, foi pouco duradoura (ausente na 3.<sup>a</sup> hora), quando injetada por via intravenosa, enquanto que, administrada por via intramuscular, a penicilina foi encontrada no liquor até a 6.<sup>a</sup> hora. Por sua vez os títulos sanguíneos mantiveram-se consideravelmente mais elevados depois da 3.<sup>a</sup> hora na administração intramuscular, o que sugere o uso desta via para a penicilinoterapia.

QUADRO 6

500.000 u. de penicilina G cristalina por via intravenosa

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml	
	Liquor	Sêro sanguíneo
½	—	17,0
1	0,06	5,12
2	0,06	0,64
3	0	0,32
4	0	0,14
5	0	0,06
6	0	0,06

5.<sup>a</sup> Obs. — E.A.E., registro H.C. n.º 196.867, com 59 anos de idade. Mielopatia por arterite luética. Ex. urina : densidade 1.012 ; proteínas totais 0,05 g por litro. T.A. 140 x 70. Foram injetadas, intravenosamente, 500.000 u. de penicilina G cristalina, diluídas em 1 ml de água bidestilada. Agulhas munidas de mândril, introduzidas nas regiões suboccipital e lombar do paciente, em decúbito lateral direito. Os títulos de penicilina no liquor e no sangue se acham no quadro 7.

QUADRO 7

500.000 u. de penicilina G cristalina por via intravenosa

HORAS APÓS A INJEÇÃO	Unidades de penicilina por ml		
	Liquor suboccipital	Liquor lombar	Sêro sanguíneo
0,18	0,06	0	20,48
0,38	0,06	0,06	10,24
1,00	0,14	0,06	10,00
2,00	0,12	0,12	2,56
3,00	0,12	0,12	1,28
4,00	0,12	0,12	0,64
6,00	—	—	0,28
7,00	—	—	0,14
8,00	—	—	0,06

Nesse caso devemos assinalar a rapidez do aparecimento da penicilina no liquor suboccipital, 18 minutos após a injeção intravenosa de 500.000 u. de penicilina G cristalina.

## CONCLUSÕES

1 — A penicilina foi dosável no liquor de neuroluéticos, com a aplicação de 200.000 u. de penicilina G cristalina por via intramuscular ou intravenosa.

2 — A diminuição da permeabilidade renal, retardando a eliminação da penicilina, condiciona títulos liquóricos e sanguíneos mais elevados e duradouros.

3 — Há ligeira antecedência no aparecimento da penicilina no liquor suboccipital, em relação ao lombar, quando se injetam 500.000 u. de penicilina G cristalina por via intramuscular ou intravenosa.

4 — Não há diferença, sob o ponto de vista prático, na rapidez do aparecimento da penicilina no liquor, quer injetada por via intramuscular, quer por via intravenosa. 20 minutos após a injeção intramuscular ou intravenosa de 500.000 u. de penicilina G cristalina dissolvidas em 1 ou 2 ml de água bidestilada, já aparece penicilina no liquor.

5 — A permanência no liquor, de penicilina injetada por via intramuscular, é, significativamente, mais duradoura, do que injetada por via intravenosa.

6 — 500.000 u. de penicilina G cristalina diluídas em 1 ou 2 ml de água bidestilada e injetadas intramuscularmente, deram, em neuroluéticos, no mínimo, títulos liquóricos de 0,06 u. por ml, durante 4 horas e títulos sanguíneos de 0,24 u. por ml, durante 6 horas.

7 — 1.000.000 de u. de penicilina G cristalina, dissolvidas em 3 ml de água bidestilada, injetadas por via intramuscular, em dois pacientes, não neuroluéticos, acusaram títulos liquóricos relativamente pouco mais elevados do que com a administração de 500.000 u. em outros pacientes também não neuroluéticos.

#### RESUMO

Os Autores dosaram penicilina no liquor de 13 pacientes, distribuídos em dois grupos, neuroluéticos e não neuroluéticos, os quais receberam, por via parenteral doses de penicilina G cristalina que variaram de 200.000 a 1.000.000 de u. O método empregado, nas dosagens de penicilina, foi o biológico de Fleming. As conclusões obtidas se encontram no final deste trabalho.

#### SUMMARY

Penicillin was administered to two groups of patients either neuroluetics or not, which received by parenteral route, dosages of crystalline penicillin G, that varied from 200,000 to 1.000.000 i. u.

There were studied thirteen patients.

The Fleming's biological method was employed in the dosages of penicillin.

1 — Dosages of penicillin were found in the liquor of neuroluetics, with the administration of 200,000 i. u. of crystalline penicillin G, by intramuscular or intravenous routes.

2 — The decrease of the renal permeability, delaying the penicillin elimination, keeps higher and more lasting liquor and blood levels.

3 — Rapid antecedence is verified in the penicillin appearing in the suboccipital liquor related to the lumbar one, when 500.000 i. u. of crystalline penicillin G are injected either intramuscularly or intravenously.



4 — On the practical point of view, there is no difference in the swiftness of the penicillin appearing in the liquor, injected either intramuscularly or intravenously. Penicillin already appears in the liquor, 20 minutes after the intramuscular or intravenous injections of 500,000 i. u. of crystalline penicillin G dissolved in 1 or 2 ml of distilled water.

5 — The penicillin permanence in the liquor, injected intramuscularly, is significantly more lasting than when injected intravenously.

6 — 500,000 i. u. of crystalline penicillin G, injected intramuscularly, and dissolved in 1 or 2 ml of distilled water gave, at least, in neuroleuetics, liquorical levels of 0.06 u. per ml, during 4 hours and blood levels of 0.24 u. per ml for 6 hours.

7 — 1,000,000 i. u. of crystalline penicillin G administered intramuscularly to two patients not neuroleuetics, and dissolved in 3 ml of distilled water, accused relatively a little higher liquorical level than with the administration of 500.000 i. u. in other patients also not neuroleuetics.

#### 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.
- KALZ, F. e outros — 1946 — Permeability of Blood-Spinal Fluid Barrier in Infants and in Normal and Syphilitic Adults. *Arch. Neurol. Psychiatry*, **56** (1) : 55-63.
- 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.
- REDFEARN, J. W. T. e ELTHORN, A. — 1949 — Penicillin in the Cerebrospinal Fluid. *Lancet*, **2** (6580) : 652-657.
- SCHIMMEL, N. e outros — 1952 — The Hydriodide of Diethylaminoethylester Penicillin — G, Neophenil, 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.
- VALLADA, H. P. e ASHCAR, H. — 1953 — Dosagem de penicilina no sangue e pesquisa no liquor de neuroleuéticos tratados com penicilina procainica ou cristalina. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, **13** 113-130.

