

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren berichten über ihre Ergebnisse bei der Behandlung des chronischen Saturnismus mit Calcium E. D. T. A. die man mit der klassischen therapeutischen Technik vergleicht. Man beobachtete bei der intravenösen Verabreichung von Calcium E. D. T. A. ein schnelles Verschwinden aller Symptome mit Ausnahme der Radialisparalyse, die nur langsam oder garnicht auf die Behandlung anspricht. Die Anaemie verschwindet nach einer Retikulozytenkrisis; die Bleiausscheidung durch den Urin wird sehr verstärkt. Bei einem Bleikolik führte die E. D. T. A. Kalkinjektion innerhalb 90 Minuten zum Verschwinden des Schmerzes.

22 Tage lang verabreichte man intravenoes 935 mg. des Medikamentes, ohne dass es zum Auftreten von toxischen Anzeichen gekommen waere. Bei einem Patienten mit Radialisparalyse, bei dem die übrigen Bleivergiftungserscheinungen bereits verschwunden waren, träte 7 Tage nach einer täglichen Dosis von 2 gr. Verdauungsbeschwerden auf mit Zunahme des Calciums und Phosphors im Serum und eine progressive Anaemie und Leukopenie.

RÉSUMÉ

Les auteurs communiquent les résultats obtenus dans le saturnisme avec le traitement par calcium E. D. T. A.; ils les comparent à la technique thérapeutique classique. Ils considèrent que l'administration intraveineuse de calcium E. D. T. A. est rapidement suivie de la disparition de toute la symptomatologie, sauf la paralysie radiale qui cesse plus lentement, ou n'obéit pas au traitement. L'anémie disparaît après une crise réticulocytaire. L'élimination de plomb par l'urine s'intensifie énormément. Dans une colique saturnine l'injection de calcium E. D. T. A. produit la disparition de la douleur en 90 minutes. Administré par voie i. v. a la dose de 935 mg. quotidiens, pendant 22 jours, il ne se presenta aucune manifestation toxique. Chez le malade avec paralysie radiale, mais déjà guéri des autres manifestations saturnines, traité quotidiennement par voie orale avec 2 gr., pendant 7 jours, des altérations gastriques se présentèrent, élévation des chiffres de Ca et P sériques et anémie et leucopénie progressives.

TENTATIVAS PARA AUMENTAR A PERMEABILIDADE DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA POR MEIO DE CERTAS SUBSTANCIAS FARMACOLÓGICAS VASODILATORAS, MEIOS FÍSICOS E BIOLÓGICOS, ASSOCIADAS A ANTIBIÓTICOS E DETERMINAÇÃO DESTES NO LÍQUIDO CÉFALO-RAQUEANO

NILSON REZENDE, M. D.

Pesquisador visitante e docente na Universidade de St. Louis (E. U.).

HIRAM ESSEX, PH. D.

Catedrático de Fisiologia, com o auxílio técnico de A. MEEKER.

Trabalho realizado na Mayo Clinic, Rochester, Minn. E. U. (*)

Em trabalhos anteriores, um de nós (REZENDE^{1, 2, 3, 4}), mostrou os resultados da introdução de antibióticos e outras substâncias far-

macológicas nas carótidas primitivas e outras artérias de cães.

A comunicação que ora fazemos, se relaciona à introdução de antibióticos, associadas a certas substâncias farmacológicas vaso-diladoras e a meios físicos e biológicos terapêuticos. A técnica da determinação foi realizada com meios mais sensíveis⁵, de jeito a permitir, com mais precisão, uma determinação de antibióticos no líquido céfalo-raqueano. Os remédios foram introduzidos nas carótidas primitivas por meio de uma agulha ou cateter, colocado intra-arterialmente. Como ficou dito nos trabalhos anteriores, o método foi usado para verificar os efeitos na introdução de substâncias farmacológicas nas artérias de vários órgãos.

MÉTODOS E RESULTADOS.

As experiências foram realizadas em cães, anestesiados por meio de pentobarbital sódio (nembutal) injetado endovenosamente em doses de 25 miligramas por quilo de peso.

Depois de uma incisão mediana na face anterior de pescoço, as carótidas eram expostas na sua porção inferior, isoladas e um cadarço de meio centímetro, de largura de 20 cents. de comprimento, passado por baixo da artéria, à maneira de sutura, no sentido de se poder elevá-

(*) Os trabalhos iniciais publicados pelo Dr. NILSON REZENDE foram realizados no Laboratorio de Fisiologia da Fac. de Medicina de Valencia, España, do catedrático professor J. GARCIA-BLANCO.

la e interromper também a circulação durante o ato da injeção.

Em algumas experiências, as carótidas primitivas foram injetadas sem anestesia geral. Nesses casos, a infiltração da região a ser exposta era feita com novocaína a 1 % e o animal recebia a injeção intra-arterial de antibiótico e das outras substâncias sem manifestar nenhum sofrimento. As injeções foram feitas com seringa e agulha, mas em alguns casos, com o auxílio da fluoroscopia; um cateter muito fino era introduzido na carótida interna, com o fim de colocar o mesmo o mais perto possível do cérebro.

Foram usadas as seguintes substâncias farmacológicas: Penicilina G cristalizada, de 4.000 a 40.000 (mil) unidades por quilo; Dihydrostreptomycin, 17 miligramas por quilo de peso. Os antibióticos foram dissolvidos em 10 c. c. de soro fisiológico ou de água destilada. As injeções eram feitas vagarosamente. Como ficou dito, algumas experiências foram feitas com os animais sob anestesia local. Nunca foi observado nenhum malefício. Apesar de ter sido sempre usada a exposição das carótidas, a técnica da injeção percutânea poderá facilitar a nova terapêutica, à semelhança do que usam os neurocirurgiões nas arteriografias.

Nessas experiências estávamos particularmente interessados em observar a concentração de antibióticos no líquido céfalo-raqueano e verificar se a injeção intra-arterial apresentava vantagem sobre a injeção endovenosa.

Uma hora após a injeção intra-carotídea do antibiótico, fazíamos uma punção aséptica na cisterna magna e dois centímetros cúbicos (2 c. c.) de líquido céfalo-raqueano eram retirados e o tubo guardado em neve carbônica até o momento de ser determinado o teor do antibiótico⁵.

De uma maneira geral, pode-se afirmar que a via da injeção não concorre para o aumento de concentração dos antibióticos no líquido céfalo-raqueano. Entretanto, se a barreira hemato-encefálica impede a penetração de moléculas de grande tamanho, como as do antibiótico, no espaço sub-aracnóideu, a vantagem das injeções intra-carotídeas (nas carótidas primitivas) e manifesta quando se quer atingir a região tributária da carótida externa ou quando se quer atingir certos órgãos—como a laringe e membranas vasculares do aparelho ocular, a região do assoalho da boca, etc.—. Os germes sensíveis aos antibióticos, quando se encontrem infetando esses vários órgãos, podem ser atacados por via intra-arterial usando-se uma grande massa de antibióticos, praticamente sem a perda de uma unidade de antibiótico, uma vez que o medicamento vai diretamente ao órgão, sem sofrer a ação dos sistemas retículo-endoteliais do fígado e do pulmão, como nos casos por via endovenosa, segundo já o demonstramos em artigos anteriores.

Desde que, como dissemos, a quantidade de antibióticos no líquido céfalo-raqueano é a mesma, quer se empregue a arterial ou a via endovenosa, procuramos numa série de experiências verificar se a associação de substâncias vaso-dilatadoras ou de meios físicos e biológicos, que ocasionam aumento de temperatura (febre), pudessem abrir a membrana hemato-encefálica, permitiria, assim, uma maior permeabilidade à invasão do espaço sub-aracnóideu pelos antibióticos.

Vários medicamentos foram usados: cafeína, uritone (hexamethylenetetramine), álcool etílico, nitroglicerina, priscoline (2-benzy-4-5 cloreto de amidazoline) e anestesia pelo éter. Também usamos injeções de vacinas anti-tifóideas e para-tifóideas, e o leite fresco, com o fim de produzir hipertemia, na esperança de que a febre alta produzisse uma maior permeabilidade da barreira hemato-encefálica, como se observa nas meningites. Como meios físicos que produzissem febre foram empregados o eletro-choque e outras vezes o calor úmido na cabeça do animal. O electro-choque foi feito empregando a mesma técnica usada em terapêutica psiquiátrica, e o calor úmido era aplicado na cabeça do animal, usando-se uma caixa de banho de luz, como fazem os otorino-laringologistas no tratamento das sinusites, empregando o calor.

Todas essas experiências foram feitas com o animal sob anestesia geral. Quando se procurou obter a hipertemia por intermédio do calor úmido, a cabeça do cão era deixada no interior de caixa do banho de luz e a temperatura no interior desta subia até 58 graus centígrados. A temperatura do animal durante a experiência atingia 41 graus centígrados. A cabeça era conservada no interior da caixa pelo espaço de uma hora. Depois deste tempo de febre, os antibióticos eram injetados nas carótidas primitivas, e uma hora mais tarde, 2 c. c. (dois) de líquido céfalo-raqueano eram retirados para nele ser feita a determinação do teor de antibiótico.

As quantidades de remédios injetados, por quilograma de peso, foram: Penicilina, de 4.000 a 40.000 (mil) unidades; Streptomycin, 17 miligramas; Uritone (hexemethylenetetramine), 50 mg.; Álcool etílico 1 c. c. (um) de soluções a 5 ou 25 %; nitroglicerina, 0,65 mg.; Priscoline, um mg. (1 mg.); Acetylcholine, 0,25 mg. e sulfato de cafeína a 5 %, 0,2 c. c.

As vacinas tifo e para-tifóideas foram aplicadas endovenosamente e o leite fresco foi injetado por via intra-muscular. Entretanto, nunca se observou febre com a aplicação dessas substâncias.

Quando a anestesia geral, pelo éter, foi usada, no sentido de verificar se se podia obter assim maior permeabilidade dos espaços sub-aracnóideos, o animal era submetido a uma hora de anestesia e uma hora mais tarde eram injetados os antibióticos por via arterial ou

endovenosa. Depois disso, decorrida outra hora, era feita uma punção na cisterna magna e 2 c. c. de líquido cefalo-raqueano eram extraídos, e determinava-se o teor de antibiótico.

Em algumas experiências, uma hora após a injeção de antibióticos, era retirado o líquido cefalo-raqueano, assim como um fragmento do cérebro (aproximadamente grama e meio de peso). O material era retirado em condições asépticas, fazendo-se a determinação dos antibióticos no líquido e no tecido cerebral. Para o mesmo fim era retirado sangue venoso. A quantidade de antibióticos encontrada no líquido cefalo-raqueano ou no fragmento de cérebro foi praticamente a mesma. A concentração de antibióticos no sangue chegou a alcançar 40 (quarenta) vezes aquela contida na mesma quantidade de líquido cefalo-raqueano.

Independente das vias de introdução dos remédios, a quantidade de Penicilina encontrada no líquido cefalo-raqueano (depois da injeção de 4.000 a 40.000 (mil) unidades) foi de 0,3 a 0,125 unidades por centímetro cúbico.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES.

Felo que acabamos de expôr, verifica-se o papel que representou a barreira hemato-encefálica na penetração de medicamentos no espaço sub-aracnóideu. É uma questão aberta das mais difíceis em biologia e muito ter-se-á que trabalhar ainda no estudo da dinâmica dos seus fenômenos. A quantidade de antibióticos presente no espaço sub-aracnóideu, qualquer que fosse a via empregada, oscilou mais ou menos na mesma quantidade, mostrando assim o papel da barreira sangue-cérebro. O emprêgo das injeções intra-arteriais, entretanto, tem a sua racionalidade quando usadas em outros órgãos que não o encéfalo, como já o demonstrámos em trabalhos anteriores.

Queremos deixar aqui o nosso sincero agradecimento ao Dr. F. R. HEILMAN, da Mayo Clinic, pela assistência valiosa que nos deu, em crítica construtiva, durante as experiências, como também pela determinação da quantidade de antibióticos presente no líquido cefalo-raqueano, do material examinado, que o seu Laboratório nos forneceu.

BIBLIOGRAFIA

1. REZENDE, NILSON.—Rev. Méd. Brasil, 9, 531, 1952.
2. REZENDE, NILSON e ANTÔN, V.—Rev. Méd. Brasil, 10, 385, 1953.
3. REZENDE, NILSON.—Rev. Méd. Brasil, 10, 461, 1953.
4. REZENDE, NILSON e ESSEX, H. E.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 29, 163, 1954.
5. HEILMAN, DOROTHY, H. y HERRELL, W. E.—The Use of Fleming's Modification of the Wright Slide Cell Technique for Determining Penicillin in Body Fluids. Am. J. Clin. Path., 15, 7-9, 1954.

SUMMARY

The role played by the blood-brain barrier in the penetration of drugs into the subarachnoid space is studied. This is one of the most difficult problems in biology and its solution will still require further studies. The amount of antibiotics present in the subarachnoid space was approximately the same irrespective of the route employed. The intra-arterial injection of an antibiotic is perhaps more effective than the intravenous injection. However, although intra-arterial injections are rational when used in other organs, this is hardly the case when the brain is concerned.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Rolle, die die haematoencephalische Barriere bei dem Eindringen von Medikamenten in den subarachnoidalen Raum spielt. Es handelt sich hier um eines der schwierigsten Probleme der Biologie, zu dessen Lösung noch viele Studien benötigt werden. Die im subarachnoidealen Raum vorhandene Antibiotica-Menge war fast immer dieselbe und hing nicht von dem Weg der Zufuhr ab. Vielleicht ist die intrarterielle Injektion eines Antibiotikums wirksamer als die intravenöse. Wenn auch die intraarteriellen Injektionen bei anderen Organen rationeller sind, so ist das nicht so sehr der Fall beim Gehirn.

RÉSUMÉ

On étudie le rôle que joue la barrière hémato-encéphalique dans la pénétration des médicaments dans l'espace subarachnoïdien. C'est une des questions des plus difficiles à résoudre en biologie, et qui aurait besoin d'autres études. La quantité d'antibiotiques existant dans l'espace subarachnoïdien fut environ la même, indépendamment de la voie d'administration employée. Il semble que, peut-être, l'injection intrartérielle d'un antibiotique est plus efficace que l'intraveineuse. Cependant quoique les injections intrartérielles soient plus rationnelles lorsqu'elles sont employées dans d'autres organes, elles ne le sont pas autant dans le cas du cerveau.