

PENICILINA G — PROCAÍNA NA OPERAÇÃO CESÁREA: NÍVEIS SANGÜÍNEOS E AÇÃO TERAPÊUTICA.*

B. NEME

e

HASSIB ASHCAR

Da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Do Instituto "Adolfo Lutz"

As vantagens da penicilino-terapia por doses maciças com aplicações a longos intervalos vêm sendo notadas em todos os meios hospitalares. Favorecendo de modo extraordinário a enfermagem vêm se firmando como norma terapêutica geral.

Dentre os vários métodos utilizados no sentido de favorecer a absorção e eliminação lentas da penicilina, conseguindo, dêsse modo, níveis sangüíneos estáveis e úteis, durante longo espaço de tempo, salientam-se: a refrigeração do local de aplicação, TRUMPER e HUTTON (1944, 1946); o emprêgo de drogas (caronamida) que reduzem a função renal de eliminação, mantendo o antibiótico por mais tempo na corrente sangüínea, CROSSON *et al.* (1947); a suspensão da penicilina cálcica em veículo oleoso, como o óleo de amendoim e a cêra de abelhas (fórmula de Romansky), ROMANSKY-MURPHY-RITTMAN (1945), ROMANSKY (1946) e ROMANSKY-RITTMAN (1947); a suspensão de uma associação de penicilina G e procaína em diversos veículos, tais como óleos vegetais, o monoestearato de alumínio, a água destilada e o sôro fisiológico, SULLIVAN *et al.* (1948); BOGER *et al.* (1948); WHITTLESEY-HEWITT, (1948); HEWITT, WHITTLESEY e KEEFER (1948); STOLLERMAN, ROSTON e TOHARSKY (1948) e finalmente PENNA, ASHCAR e VIOTTI (1948).

A reduzida ou nula reação local, o perigo remoto da introdução endovenosa da solução terapêutica, a facilidade de aplicação com seringas secas ou não, vão tornando preferidos os preparados cujo veículo seja o sôro fisiológico ou a água destilada.

* * *

Recebido para publicação em 14 de abril de 1950.

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

Em Clínica Obstétrica onde a terapêutica vem reduzindo a incidência e a gravidade das infecções puerperais, tornando esta condição clínica a segunda ou terceira em importância entre as causas de mortalidade materna, a aplicação de preparados como os referidos é de fundamental valor. Concorre para seu emprêgo a indicação de natureza profilática, e portanto de certo modo aleatória.

Em tais circunstâncias a aplicação de injeções repetidas, cada 3 horas, durante 2 — 4 dias freqüentemente é mal tolerada pelas pacientes. Mesmo no decurso do puerpério, após partos operatórios por via baixa e principalmente por via alta, temos ouvido queixas quando indicamos a terapêutica penicilínica, repetida cada 3 horas, como medida profilática.

Como na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Raul Briquet) a penicilino-terapia profilática é obrigatória em tôdas as cesáreas, resolvemos utilizar, sistematicamente, os preparados de penicilina G — procaína cada 12 horas, nas doses de 300.000 e 400.000 unidades.

No que diz respeito à concentração sangüínea resolvemos também fazer dosagens repetidas, procurando demonstrar que no pós-operatório da intervenção cesárea a concentração sangüínea pode ser útil e aceitável, segundo as normas acima referidas.

OBSERVAÇÕES

Fizemos dez observações de pacientes cesareadas, das quais, seis da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Raul Briquet) e quatro de nossa clínica particular.

Utilizamos-nos da penicilina G associada à procaína e diluída em água destilada. O preparado empregado foi o "Wycillin" da Fontoura — Wyeth S. A.*

As curvas de concentração sangüínea poderão ser verificadas a seguir, salientando para os fins de contrôle, que as concentrações de 0,04 — 0,2 unidades por centímetro cúbico de sôro sangüíneo são reconhecidas como suficientes para ação terapêutica útil contra os microrganismos sensíveis à penicilina, OLDHAM, KELSEG e GEILING (1947). Raramente se exigem concentrações superiores às que acabamos de referir.

(*) Agradecemos à Fontoura-Wyeth S.A. a gentileza com que nos atenderam fornecendo-nos o material necessário para a realização destas observações.

Em seis de nossas observações empregamos o "Wycillin" na dose de 300.000 unidades e em três empregamos o "Wycillin R", no qual às 300.000 unidades de penicilina G — procaína se associam 100.000 unidades de penicilina cálcica. Finalmente numa delas se empregou simplesmente a penicilina cálcica. As aplicações foram feitas inicialmente cada 12 horas e depois, para os fins de observação, cada 24 horas, segundo a técnica recomendada, por via intramuscular.

A seguir, em períodos diversos, conforme os gráficos e quadros o demonstram, foram colhidas assépticamente amostras de sangue para dosagens de níveis penicilínicos. O material assim colhido foi levado imediatamente ao refrigerador onde permaneceu até o momento das dosagens. Estas em número de nove, foram realizadas no Instituto "Adolfo Lutz", pelo método biológico das diluições seriadas em tubos, descrito por FLEMING (1942). Como germe de prova utilizou-se a cultura padrão de *Staphylococcus aureus* H. Por êste método, a taxa mínima dosável no sôro é de 0,04 unidades por mililitro. As dosagens da primeira observação foram realizadas pelo Dr. Aderbal Cunha, no Laboratório do Hospital das Clínicas, pelo mesmo método.

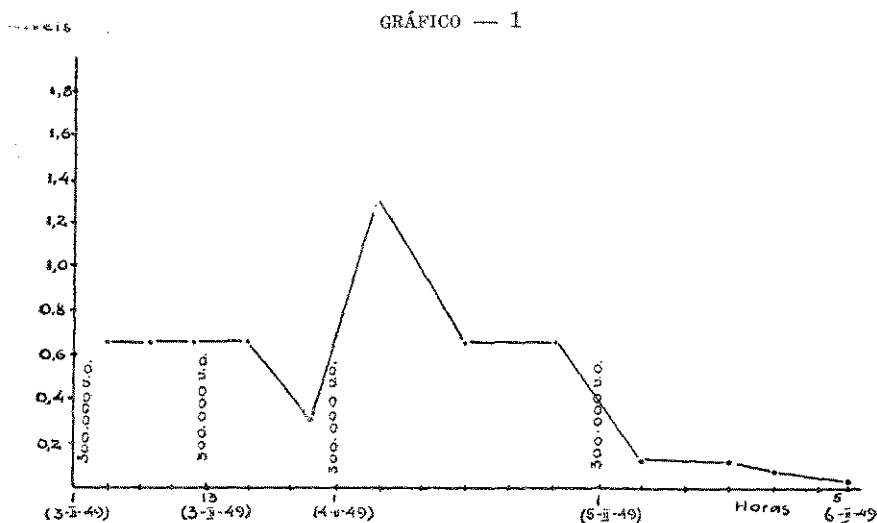
Num único caso (observação N.º 3) a penicilinoterapia foi realizada por injeções de penicilina cálcica nas doses de 50.000 unidades cada 3 horas. Esta paciente estava internada e sendo submetida à terapêutica penicilínica, na dose referida, para fins antilúéticos. No decurso dêste tratamento instalou-se o trabalho de parto cuja resolução exigiu a operação cesárea. A fim de não alterarmos a observação de terapêutica anti-sifilítica, não modificamos a posologia da penicilina.

OBSERVAÇÃO N.º 1

Papeleta 8.094. M. R., 22 anos, branca, brasileira. Operação cesárea às 23,30 de 2-2-49. À 1 hora de 3-2-49 aplicou-se 300.000 unidades de penicilina G — procaína (1cm³) por via intramuscular. Repetiu-se esta dose, pela mesma via, quatro vêzes, num total de 1.500.000 unidades no seguinte horário: às 13 horas de 3-2-49 (intervalo de 12 horas); à 1 hora de 4-2-49 (intervalo de 12 horas) e à 1 hora de 5-2-49 (intervalo de 24 horas).

Os níveis penicilínicos sangüíneos obtidos podem ser observados no gráfico e no quadro N.º 1.

Nos gráficos que se seguem as abscissas indicam as horas decorridas após a aplicação da penicilina e as ordenadas o nível penicilínico no sôro sangüíneo.



DIA	Horas	Concentração sangüínea	Aplicação de penicilina
3-II-49	3	0,64	à 1 hora 300.000 unidades
	7	0,64	
	11	0,64	às 15 horas 300.000 unidades
	17	0,64	
	23	0,32	
4-II-49	5	1,28	à 1 hora 300.000 unidades
	13	0,64	
	21	0,64	
5-II-49	5	0,16	à 1 hora 300.000 unidades
	13	0,16	
	21	0,08	
6-II-49	5	0,04	— — —

QUADRO — 1

Considerações: Cesárea por vício pélvico após 44 horas de trabalho de parto. Bolsa róta artificialmente há 12 horas. Puerpério (pós-operatório) afebril. Alta, curada, no 9.º dia. Deve-se salientar que nas primeiras 24 horas a paciente foi fortemente hidratada pela administração de 3.000 cm³ de sôro glicofisiológico. Após êste período permaneceu sem ingerir líquidos ou alimentos de espécie alguma durante quase 12 horas. Êste fato justifica o alto

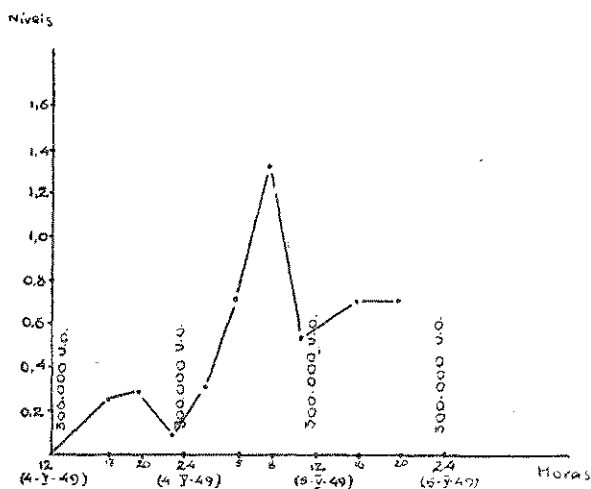
nível sangüíneo verificado às 5 horas de 4-2-49, porquanto mais de 60% da penicilina introduzida no organismo por via parenteral é eliminada pela urina, SOLLMANN (1948). Cêrca de 28 horas após a última aplicação de 300.000 unidades de penicilina o nível sangüíneo era de 0,04.

OBSERVAÇÃO N.º 2

Papeleta 7.471. M. J. R., 16 anos, branca, brasileira. Operação cesárea às 10,30 horas de 4-5-49. Às 12 horas dêste mesmo dia aplicou-se 300.000 unidades de penicilina G — procaína (1cm³) por via intramuscular. Esta dose foi repetida mais três vêzes, num total de 1.200.000 unidades, assim distribuídas: às 24 horas de 4-5-49 (intervalo de 12 horas); às 12 horas de 5-5-49 (intervalo de 12 horas) e às 24 horas dêste mesmo dia (intervalo de 12 horas).

Os níveis penicilínicos sangüíneos obtidos foram os que se vêem no gráfico e no quadro N.º 2.

GRÁFICO — 2



DIA	Horas	Concentração sangüínea	Aplicação de penicilina
4-V-49	17	0,22	às 12 horas 300.000 unidades
	20	0,24	
	23	0,16	às 24 horas 300.000 unidades
5-V-49	2	0,26	
	5	0,67	5h- 50.000 unidades
	8	1,28	12h-300.000 unidades
	11	0,45	
	16	0,67	
	20	0,67	24h-300.000 unidades

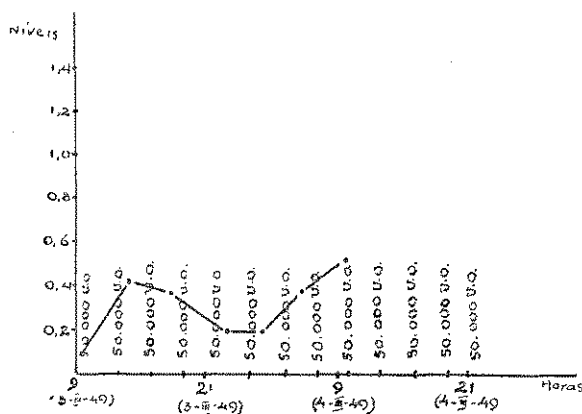
QUADRO — 2

Considerações: Cesárea por desproporção cefalopélvica após 82,30 horas de trabalho de parto e igual tempo de rotura das membranas. Paciente assistida previamente por curiosa que praticou numerosos toques sem luva. Infecção intra-parto. Puerpério (pós-operatório) afebril. Alta, curada, no 8.º dia. Deve-se salientar no gráfico a alta concentração penicilínica encontrada às 8 horas de 5-5-49 e que se relacionou à administração indevida de 60.000 unidades de penicilina cálcica às 7 horas dêsse dia.

OBSERVAÇÃO N.º 3

Papeleta 7.214. M. C., 33 anos, branca, brasileira. Operação cesárea às 10,15 horas de 3-3-49. A penicilinoterapia que vinha sendo feita há mais de 36 horas nas doses de 50.000 unidades cada três horas, foi mantida ininterruptamente até completar os 4.000.000 de unidades indicados no tratamento antilúético. Os níveis sangüíneos podem ser apreciados no gráfico e no quadro N.º 3.

GRÁFICO — 3



D I A	Horas	Concentração sangüínea	Aplicação de penicilina
3—III—49	9,50	0,08	50.000 unidades às 10, 13, 16, 19 e 22 horas
	14	0,40	
	18	0,36	
	22	0,18	
4—III—49	2	0,18	50.000 unidades às 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22 horas
	6	0,36	
	10	0,55	

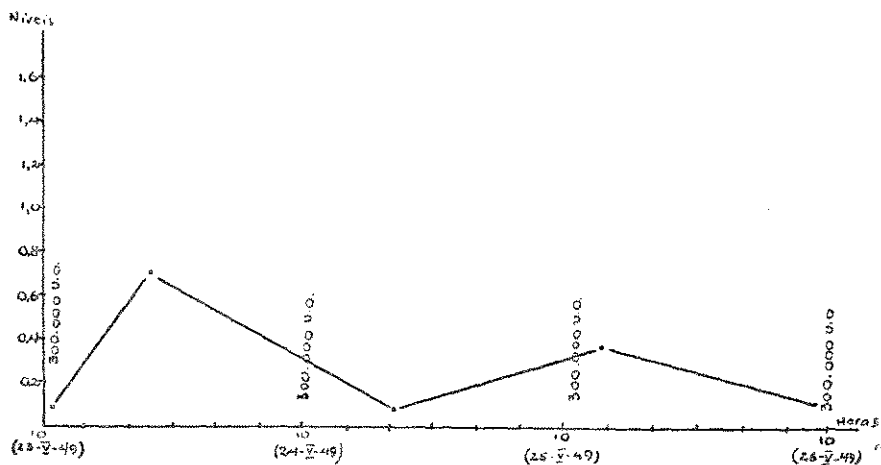
QUADRO — 3

Considerações: Este gráfico demonstra que logo após a operação cesárea a concentração sangüínea de penicilina ascendeu, relacionando-se êste fato à falta de ingestão de líquidos conseqüente ao ato cirúrgico. Neste caso não se fêz terapêutica pelas soluções cristalóides. Deve-se notar que no sangue colhido do cordão umbilical, por ocasião da extração fetal, a concentração de penicilina atingiu 0,08. O pós-operatório foi afebril e a paciente teve alta, curada, no 10.º dia.

OBSERVAÇÃO N.º 4

O. M. A., 32 anos, branca, brasileira. Operação cesárea às 9 horas de 23-5-49. Às 10 horas dêste mesmo dia aplicou-se 300.000 unidades de penicilina G — procaína, repetindo-se esta mesma dose às 10 horas de 24-5-49 (24 horas de intervalo); às 11 horas de 25-5-49 (25 horas de intervalo) e às 10 horas de 26-5-49 (23 horas de intervalo). Os níveis sangüíneos encontrados se vêem no gráfico e no quadro N.º 4.

GRÁFICO — 4



DIA	Horas	Concentração sangüínea	Aplicação da penicilina
23-V-49	11	0,09	300.000 unidades às 10 horas
	20	0,67	
24-V-49	18,30	0,06	10h - 300.000 unidades
25-V-49	13,40	0,36	11h - 300.000 unidades
26-V-49	9	0,14	16h - 300.000 unidades

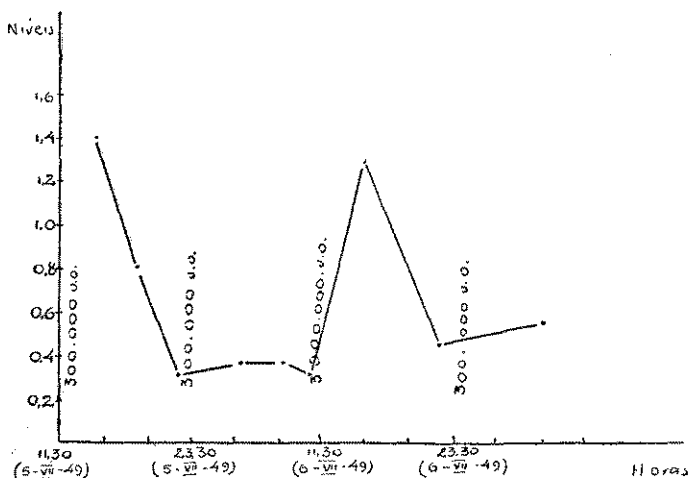
QUADRO — 4

Considerações: O gráfico demonstra que a concentração máxima foi obtida nas primeiras 12 horas, quando é máxima a concentração sangüínea à vista das condições de desidratação. Observa-se que às 9 horas de 26-5-49 ou seja 23 horas após a última aplicação de 300.000 unidades de penicilina G — procaína, a concentração sangüínea de penicilina atingia ainda 0,14 por cm³.

OBSERVAÇÃO N.º 5

Papeleta 7.709. J. C., 23 anos, preta, brasileira. Operação cesárea às 11 horas de 5-7-49; às 11,30 d'êste dia aplicou-se 300.000 unidades de penicilina G — procaína (por via intramuscular), repetindo-se esta terapêutica três vêzes, ou seja às 23,30 do mesmo dia (12 horas de intervalo), às 11,30 (12 horas de intervalo) e às 24 horas de 6-7-49 (12,30 horas de intervalo). Os níveis sangüíneos de penicilina atingidos se vêem no gráfico e no quadro N.º 5.

GRÁFICO — 5



D I A	Horas	Concentração sangüinea	Aplicação de penicilina
6-VII-49	14	1,40	11,30 — 300.000 unidades
	18	0,80	
	22	0,30	23,30 — 300.000 unidades
6-VII-49	4	0,36	
	8	0,36	11,30 — 300.000 unidades
	11	0,30	
	16	1,28	24,00 — 300.000 unidades
	22	0,45	
7-VII-49	6	0,55	— — —

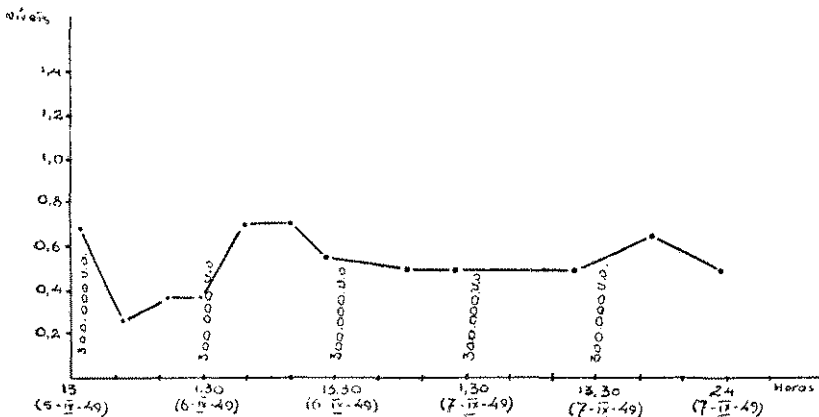
QUADRO — 5

Considerações: Cesárea por desproporção cefalopélvica após 44,30 horas de trabalho de parto e com 30 horas de bolsa rôta. Puerpério subfebril. Alta, curada, no 18.º dia. Estado geral mau. Anemia. Taxa de hemoglobina 55%. O gráfico demonstra que após 11 e 12 horas da aplicação da penicilina G — procaína, a concentração sangüinea ainda atingiu 0,30 e 0,36, respectivamente.

OBSERVAÇÃO N.º 6

Papeleta 7.620. A. G., 23 anos, branca, brasileira. Operação cesárea às 9,30 horas de 5-9-49. Às 13 horas dêsse dia aplicou-se a primeira dose de 300.000 unidades de penicilina G — procaína, por via intramuscular. Repetiu-se esta dose quatro vêzes, num total de 1.500.000 unidades assim distribuídas: às 1,30 e 13,30 horas de 6-9-49 e às 1,30 e 13,30 horas de 7-9-49 (intervalos de 12 horas). Os níveis sangüíneos de penicilina obtidos se encontram no gráfico e no quadro N.º 6.

GRÁFICO — 6



DIA	Horas	Concentração sangüinea	Aplicação de penicilina
5-IX-49	14	0,67	13h - 300.000 unidades
	18	0,26	
	22	0,36	
6-IX-49	1	0,36	1,30h - 300.000 unidades
	5	0,57	
	9	0,67	13,30h - 300.000 unidades
	12,30	0,55	
	20	0,45	
24	0,45		
7-IX-49	11	0,45	1,30h - 300.000 unidades
	18	0,62	
	24	0,45	13,30h - 300.000 unidades

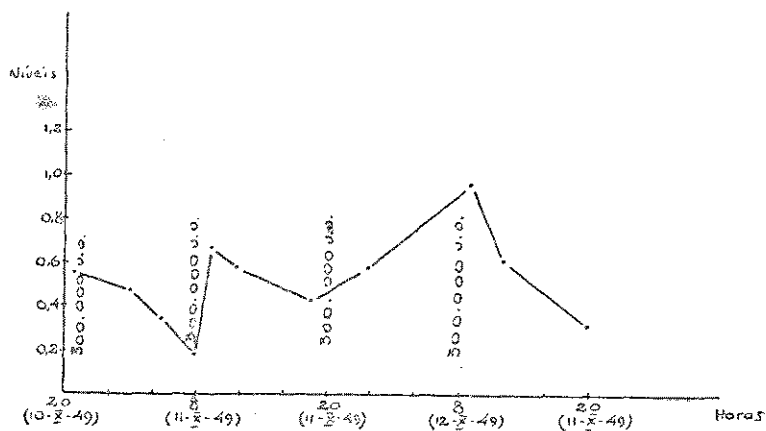
QUADRO — 6

Considerações: Cesárea por desproporção cefalopélvica após 38 horas de trabalho de parto. Puerpério afebril. Alta no 8.º dia. O gráfico demonstra que a concentração de penicilina no sangue foi muito regular e satisfatória. Deve-se notar que após 10 horas da aplicação de 300.000 unidades de penicilina ainda se encontravam níveis elevados como 0,45.

OBSERVAÇÃO N.º 7

A. G., 24 anos, parda, brasileira. Operação cesárea às 19,15 horas de 10-10-49. Às 20 horas dêsse dia aplicou-se a primeira dose de 300.000 unidades de penicilina G — procaína, por via intramuscular. Repetiu-se esta dose, pela mesma via, às 8 e 20 horas de 11-10-49 e às 8 horas de 12-10-49. Os níveis sangüíneos de penicilina podem ser examinados no gráfico e no quadro N.º 7.

GRÁFICO — 7



D I A	Horas	Concentração sangüínea	Aplicação de penicilina
10-X-49	21	0,55	20h - 300.000 unidades
11-X-49	2	0,45	8h - 300.000 unidades
	5	0,32	
	8	0,16	
	9	0,64	
	12	0,56	
	24	0,40	
12-X-49	9,30	0,96	8h - 300.000 unidades
	12	0,64	
	20	0,32	

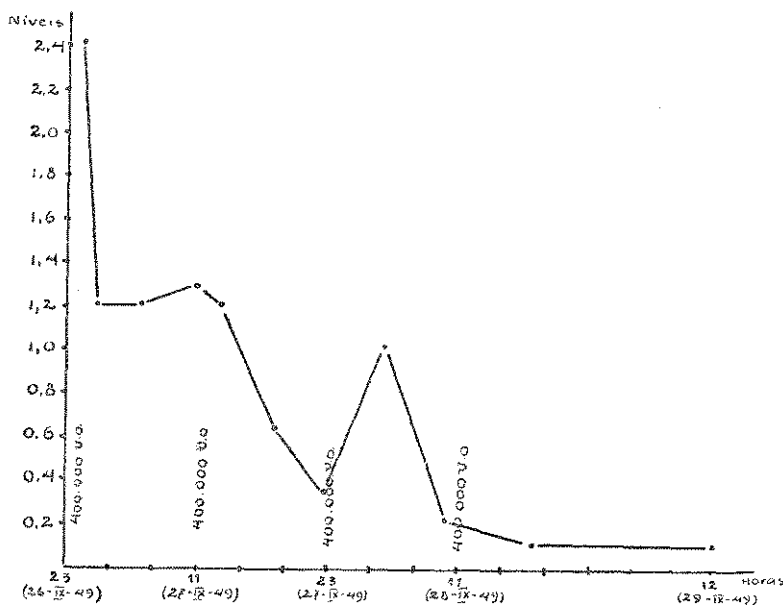
QUADRO — 7

Considerações: Cesárea por vício pélvico após 18 horas de trabalho de parto e 12 horas de bolsa róta. Pós-operatório subfebril. Alta no 9.º dia em boas condições.

OBSERVAÇÃO N.º 8

A. S. S., 26 anos, parda, brasileira. Operação cesárea às 22 horas de 26-9-49. Às 23 horas aplicou-se 400.000 unidades de penicilina das quais 100.000 da cálcica e 300.000 de G — procaína ("Wycillin R"). Esta dose foi repetida mais três vezes num total de 1.600.000 unidades assim distribuídas: às 11 e 23 horas de 27-9-49 e às 11 horas de 28-9-49 (intervalo de 12 horas). Os níveis sangüíneos encontrados se vêm no gráfico e no quadro N.º 8.

GRÁFICO — 8



D I A	Horas	Concentração sangüinea	Aplicação de penicilina
26--IX--49	24	2,40	23h - 400.000 unidades
27--IX--49	2	1,20	11h - 400.000 unidades 23h - 400.000 unidades
	6	1,20	
	11	1,28	
	13	1,20	
	18	0,60	
28--IX--49	4	1,0	11h - 400.000 unidades
	10	0,22	
	18	0,12	
29--IX--49	12	0,12	— — —

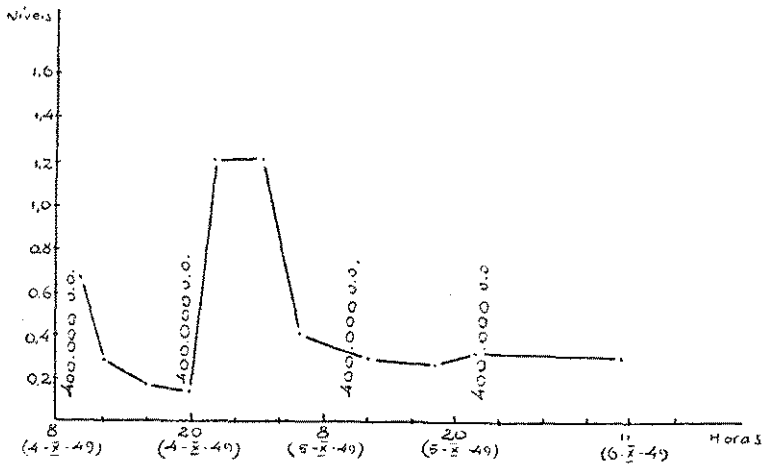
QUADRO — 8

Considerações: Cesárea por distócia cervical após 17,30 horas de trabalho de parto. Rotura das membranas precoce e há 115 horas. Puerpério afebril. Alta no 8.º dia. Nota-se neste gráfico os elevados níveis de concentração penicilínica sangüinea obtidos, alcançando um máximo de 2,40, uma hora após a primeira aplicação de 400.000 unidades. É interessante observar os altos níveis iniciais se reduzirem muito após 24 horas da operação, o que se relaciona à ingestão normal de líquidos e à diluição sangüinea e eliminação urinária conseqüentes.

OBSERVAÇÃO N.º 9

Papeleta 8.094. A. C. C., 26 anos, brasileira, branca. Operação cesárea aos 35 minutos de 4-10-49. Às 8 horas dêste mesmo dia aplicou-se a primeira dose de 400.000 unidades, das quais 100.000 de penicilina cálcica e 300.000 de penicilina G — procaína ("Wycilin R"). Esta dose foi repetida às 20 horas de 4-10-49 (intervalo de 12 horas) e às 10,30 (intervalo de 14,30 horas) e 22 horas de 5-10-49 (intervalo de 11,30 horas), num total de 1.600.000 unidades. Os níveis sangüíneos obtidos podem ser vistos no gráfico e no quadro N.º 9.

GRÁFICO — 9



D I A	Horas	Concentração sangüinea	Aplicação de penicilina
4-X-49	10	0,67	8h - 400.000 unidades
	12	0,28	
	16	0,16	
	20	0,14	20h - 400.000 unidades
	22	1,20	
5-X-49	2	1,20	10,35h - 400.000 unidades
	6	0,40	
	10,15	0,28	
	18	0,20	22h - 400.000 unidades
	22	0,30	
6-X-49	11,30	0,28	— — —

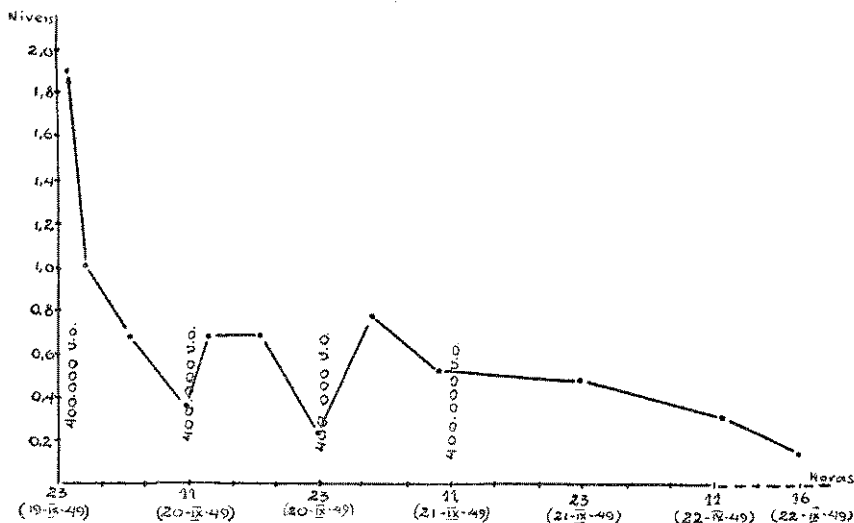
QUADRO — 9

Considerações: Cesárea por vício pélvico após 6 horas de trabalho de parto. Puerpério afebril. O gráfico 9 demonstra como é rápida a absorção da "Wycillin R" porquanto os níveis sangüíneos são particularmente elevados nas primeiras horas após a aplicação da injeção.

OBSERVAÇÃO N.º 10

G. E., 30 anos, branca, brasileira. Cesárea às 19 horas de 19-9-49. Às 23 horas de 19-9-49 aplicou-se a primeira dose de "Wycillin R" (400.000 unidades). Repetiu-se esta terapêutica às 11 e 23 horas de 20-9-49 e às 11 horas de 21-9-49 (intervalos de 12 horas), num total de 1.600.000 unidades. Os níveis sangüíneos obtidos se encontram no gráfico e no quadro N.º 10.

GRÁFICO — 10



D I A	Horas	Co ncentração sangüinea	Aplicação de penicilina
19-IX-49	24	1,90	23h - 400.000 un dades
20-IX-49	2	1,00	11h - 400.000 unidades 23h - 400.000 unidades
	6	0,67	
	11	0,36	
	13	0,67	
	18	0,67	
	23	0,22	
21-IX-49	4	0,76	11h - 400.000 unidades
	10	0,56	
	23	0,45	
22-IX-49	12	0,33	— — —
	16	0,14	

QUADRO — 10

Considerações: Cesárea por prolapso do cordão após 16 horas de trabalho de parto. Puerpério afebril. Alta no 8.º dia, em boas condições. O gráfico demonstra mais uma vez os altos níveis rapidamente alcançados após a administração da penicilina cálcica (100.000 unidades) associada à penicilina G — procaína (300.000 unidades). Verificamos que uma hora após a primeira injeção de "Wycillin R" a concentração sangüinea atingiu 1,90 e após 29 horas da última aplicação ainda tínhamos um nível sangüneo de 0,14.

DISCUSSÃO

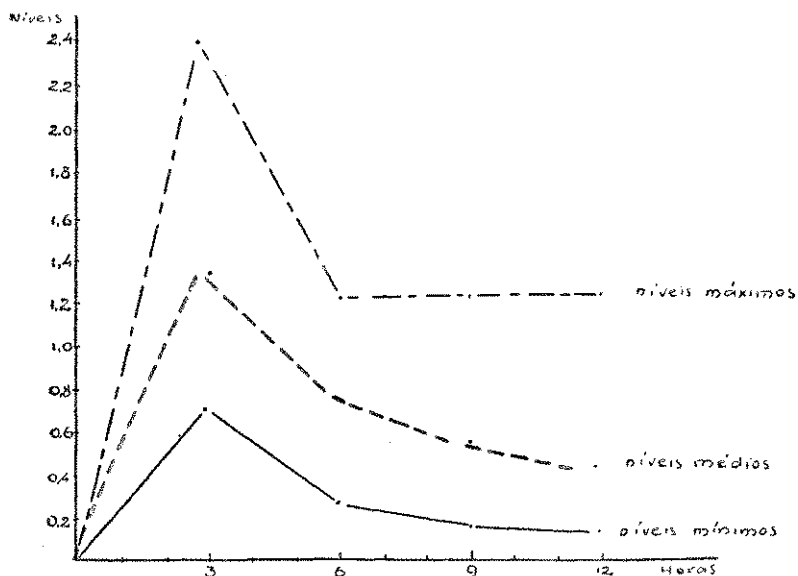
Nossas observações podem ser divididas em três grupos. O primeiro consta de seis casos, nos quais se empregou 300.000 unidades de penicilina G — procaína diluída em água destilada (“Wycillin”); o segundo compreende três pacientes nas quais se aplicou penicilina G — procaína associada à penicilina cálcica 100.000 unidades (“Wycillin R”) e finalmente o terceiro constando de uma única observação em que se manteve a terapêutica pela penicilina cálcica.

A análise dos gráficos demonstra as vantagens da associação da penicilina cálcica à penicilina G — procaína (“Wycillin R”) sobre esta última isoladamente (“Wycillin”). Por outro lado o emprêgo da penicilina G — procaína, isoladamente, nas doses de 300.000 unidades, cada 12 horas, condicionou melhor concentração sangüínea que a obtida pela aplicação de penicilina cálcica em doses de 50.000 unidades cada três horas.

Verificamos pela administração da penicilina G — procaína que a concentração sangüínea atinge níveis elevados, de ação terapêutica indiscutível, 1 — 2 horas após a injeção. Dêsse modo pode-se dispensar praticamente a administração associada por via venosa. Este fato foi evidente, de modo particular, quando se empregou o “Wycillin R” ou seja a associação de 100.000 unidades de penicilina cálcica com 300.000 unidades de penicilina G — procaína.

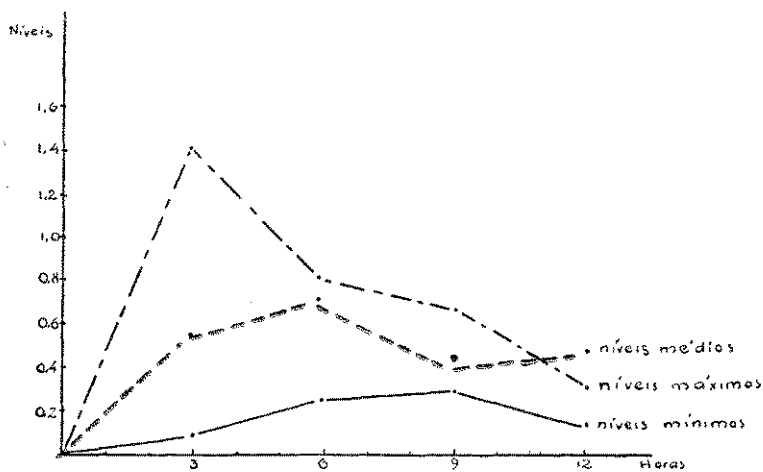
Procurando resumir em gráficos os níveis sangüíneos mínimos, máximos e médios obtidos durante a terapêutica pela penicilina G — procaína simples e a associação desta com a penicilina cálcica obtivemos as seguintes curvas:

GRÁFICO — 11



ASSOCIAÇÃO DE PENICILINA G-PROCAÍNA E PENICILINA CÁLCICA.

GRÁFICO — 12



PENICILINA G-PROCAÍNA

RESUMO

Os A. A., ressaltam as vantagens da penicilinoterapia por doses maciças com aplicações a longos intervalos, salientando a facilidade de aplicação e a tolerância das pacientes em receberem a droga para fins profiláticos. Observaram a ação terapêutica em dez operações cesáreas realizadas na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Raul Briquet), onde seu emprêgo para fins profiláticos é de regra.

Controlaram os níveis sangüíneos obtidos em dosagens praticadas no Instituto "Adolfo Lutz", de São Paulo, utilizando-se do método biológico das diluições seriadas em tubo, descrito por FLEMING (1942).

Os A. A. concluem:

a) A penicilinoterapia por doses maciças com aplicações a longos intervalos tem ação terapêutica evidente;

b) Os níveis sangüíneos constatados permitem afirmar que a penicilinoterapia por doses maciças com aplicações a longos intervalos produz níveis sangüíneos constantes como a penicilinoterapia por doses moderadas aplicada a intervalos curtos;

c) A associação da penicilina cálcica à penicilina G — procaína promove absorção mais rápida e concentração mais elevada que a penicilina G — procaína isoladamente;

d) A rapidez de absorção da penicilina cálcica associada à penicilina G — procaína dispensa a associação terapêutica por via venosa.

RÉSUMÉ

Les Auteurs font réhausser les avantages de la penicillinothérapie avec des doses massives, et applications espacées. Ils mettent en évidence la facilité d'application et la tolérance montrée par qui ont reçu le médicament dans un but prophylatique. Ils ont observé l'action thérapeutique dans dix opérations césariennes, réalisées à la Clinique Obstétrique de la Faculté de Médecine de l'Université de São Paulo (Service du Prof. Raul Briquet), où on employe régulièrement cette action prophylatique.

Les concentrations de l'antibiotique dans le sang ont été contrôlées par des essais exécutés par l'Instituto "Adolfo Lutz" (La-

boratoire Central de Santé Publique, de São Paulo) qui a employé la méthode biologique des dilutions em série, décrit par Fleming.

Les Auteurs ont arrivé aux conclusions suivantes:

a) La pénicillinothérapie par doses massives avec des applications à long intervalle a une indiscutable action thérapeutique;

b) Les concentrations dans le sang vérifiées, permettent soutenir que la penicillinothérapie par doses massives à long intervalle mènent à des concentrations actives constantes comme celles obtenues avec les doses modérées à des intervalles plus brefs;

c) L'association de la pénicilline calcique à la penicilline G — procaine permet une absorption plus rapide et une concentration plus grande que la pénicilline G administrée seule;

d) La rapidité de l'absorption de la pénicilline calcique associée à la pénicilline G — procaine permet à la thérapeutique de se passer de la voie veineuse.

SUMMARY

According to the Authors penicillin therapy is well tolerated and easily administered in large doses, applied at lengthy intervals for prophylactic purposes. Its therapeutic action was studied in 10 patients who had undergone Cesarean Section in the Obstetrical Clinic of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo (Prof. Raul Briquet's Department), where the prophylactic usage of this drug is routine.

Control of the blood level by the biological methods consisting of a series of dilution in tubes, as described by Fleming, was carried out in the Instituto "Adolfo Lutz" of São Paulo.

The following are the conclusions:

a) There is no doubt as to the value of penicillin therapy in large doses administered at lengthy intervals;

b) The blood level values encountered in massive dose penicillin therapy given at lengthy intervals allow the Authors to conclude these are as constant as those found on the application of moderate doses of the drug at short intervals;

c) The association of calcium — penicillin with penicillin G — procaine causes quicker absorption and a higher blood level value than does the isolated penicillin G — procaine;

d) The rapid absorption of calcium penicillin with penicillin G — procaine makes intra-venous therapy unnecessary.

ZUSAMMENFASSUNG

Die A. A. heben die Vorteile der Penicillintherapie durch massive Dosen in langen Abständen hervor, zeigen die leichte Anwendbarkeit und die gute Toleranz der Patientinnen, dieser Substanz gegenüber, bei prophylaktischer Anwendung.

Sie beobachteten die therapeutischen Resultate in zehn Kaiserschnitt-Fällen die in der Obstetrischen Klinik der Medizinischen Fakultät São Paulo (in Prof. Raul Briquet's Abteilung) stattgefunden haben, wo diese Anwendung prophylaktische Regel ist.

Sie kontrollierten die Wirkung mittels Blutproben, welche in Instituto "Adolfo Lutz" in São Paulo, nach der von Fleming beschriebenen biologischen Methode der serienweisen Verdünnungen in Tuben, analysiert wurden.

Die A. A. schlossen daraus folgendes:

a) die Penicillintherapie durch massive Dosen, in langen Abständen appliziert, hat eine unwiederrufliche therapeutische Aktion.

b) die festgestellten Blutspiegel lassen Klar erkennen, dass die obengenannte Penicillintherapie genau so gleichmässige Blutspiegel gibt wie die Penicillintherapie durch kleine Dosen in kurzen Abständen.

c) die Mischung Kalzium-Penicillin und Penicillin G — Procain gab eine schnellere Absorption als die alleinige Anwendung von Penicillin G — Procain.

d) die schnelle Absorption der Mischung Kalzium — Penicillin und Penicillin G — Procain macht das venöse therapeutische Verfahren überflüssig.

BIBLIOGRAFIA

- BOGER, W. P. *et al.* — 1948 — Procaine penicillin in oil-Plasma concentrations; preliminary observations on its use in pneumonia. *Am. J. Med. Sc.* 215: 250-256.
- CROSSON, J. W. *et al.* — 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.
- HEWITT, W. L., P. E. Whittlesey e C. S. Keefer — 1948 — Serum concentrations of penicillin following the administration of crystalline procaine penicillin G in oil. *New England J. Med.* 239: 286-290.

- OLDHAN, F. H., F. E. Kelsey e E. M. K. Geiling — Essentials of Pharmacology. Philadelphia, Lippincott Co., 1947.
- PENNA, D. O., H. Ashcar e M. R. Viotti — 1948 — Penicilina G-Procaína: Níveis sanguíneos e ação terapêutica. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 3: 48-77.
- ROMANSKY, M. J. — 1946 — The current status of calcium penicillin in beeswax and peanut oil: data from a study of 600 cases and clinical observations of 400 patients given 60.000 injections. *Am. J. Med.* 1: 395-411.
- ROMANSKY, M. J., R. J. Murphy e G. E. Rittman — 1945 — Single injection treatment of gonorrhoea with penicillin in beeswax-peanut oil. *J. Am. Med. Ass.* 128: 404-407.
- ROMANSKY, M. J. e G. E. Rittman — 1947 — Penicillin blood levels following single intramuscular injection of calcium penicillin in beeswax and peanut oil. *New England J. Med.* 233: 577-582.
- SOLLMANN, T. — A Manual of Pharmacology and its applications to therapeutics and Toxicology. Philadelphia, Saunders Co., 1948.
- STOLLERMAN, G. H., E. H. Roston e B. Toharsky — 1948 — A guide to the use of procaine penicillin in hospital practice. *New York State Med.* 84: 2501-2505.
- SULLIVAN, N. P. *et al.* — 1948 — A new penicillin for prolonged blood levels. *Science* 107: 169-170.
- TRUMPER, M. e A. M. Hutton — 1944 — Prolonging effective penicillin action. *Science* 100: 432; *J. Am. Med. Ass.* 1946, 130: 627-630.
- TRUMPER, M. e A. M. Hutton — 1946 — Prolonging effective penicillin action. *J. Am. Med. Ass.* 130: 627-630.
- WHITTLESEY, P. e W. L. Hewitt — 1948 — Serum concentrations of penicillin following administration of crystalline procaine penicillin G in aqueous suspension. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 68: 658-661.