

---

**PROTEINAS TOTAIS DO LIQUIDO CEFALORRAQUEANO  
OBTIDO POR PUNÇÃO DA CISTERNA MAGNA:  
VALORES NORMAIS**

VARIAÇÕES LIGADAS AO SEXO

L. M. SINGER VERMES \*  
RUBENS GUIMARÃES FERREI \*\*  
J. AISEN \*\*\*  
J. M. MARLET \*\*\*\*

As taxas de proteínas totais do líquido cefalorraqueano (LCR) normal referidas na literatura, variam segundo os diferentes autores. Estas variações das taxas consideradas normais podem ser atribuídas, entre outros fatores, às diferentes técnicas laboratoriais que são utilizadas, assim como à dificuldade de obtenção de amostras de LCR de indivíduos sadios.

Em estudo prévio<sup>22</sup> comparamos quatro metodologias de quantificação de proteínas totais aplicáveis a fluidos biológicos diluídos — o método turbidimétrico após precipitação das proteínas com ácido tricloracético<sup>1, 21</sup>, o colorimétrico preconizado por Heer & Margni<sup>7</sup>, o turbidimétrico após tratamento do material com solução de ácido sulfossalicílico e sulfato de sódio<sup>15</sup> e o colorimétrico desenvolvido por Lowry e col.<sup>11</sup> — e concluímos que, no cômputo geral, o método de Lowry é o mais adequado dos procedimentos estudados, em virtude de sua alta sensibilidade e exatidão, e por consumir pequeno volume de amostra.

A possível presença de taxas de proteínas totais mais altas no LCR normal de pessoas do sexo masculino (em relação àquelas encontradas nos de sexo feminino) tem sido objeto de controvérsia entre os pesquisadores; enquanto Izikowitz<sup>9</sup>, Dencker<sup>3</sup>, Spina-França & Amar<sup>21</sup>, Dencker & Zethraeus<sup>4</sup> e

---

\* Prof. Assistente do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Univ. de São Paulo.

\*\* Prof. Livre-Docente do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Univ. de São Paulo.

\*\*\* Assistente da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

\*\*\*\* Prof. Livre-Docente do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Univ. de São Paulo.

Marron<sup>13</sup> observaram que, em média, indivíduos do sexo masculino apresentam proteinorraquia mais elevada que aqueles do sexo feminino, outros pesquisadores<sup>2, 6, 10, 12, 14, 18, 19</sup> não verificaram diferenças significantes quanto às taxas protéicas totais do LCR normal entre os dois sexos.

Em face dos fatos acima mencionados, e levando em consideração que em nosso meio é mais frequente o emprego da punção subocipital para a colheita do LCR, determinamos pelo método de Lowry os níveis de proteínas totais do LCR normal obtido por punção da cisterna magna (LCR-SO). Analisamos também se, quanto à proteinorraquia total normal, indivíduos do sexo masculino e feminino pertencem a uma mesma população.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Determinamos a proteinorraquia total do LCR-SO de 98 pacientes ambulatoriais. Todos os pacientes apresentavam exame neurológico normal e as amostras de LCR eram normais quanto à pressão, cor, citologia, conteúdo em glicose, cloretos e uréia; além disto, em todas as amostras de LCR eram negativas as reações de Pandy, Nonne-Appelt-Schum e Takata-Ara (para pesquisa de globulinas) e sorológicas para lues e cisticercose.

Dos 98 pacientes cujas idades variaram entre 5 meses e 75 anos, 58 eram do sexo masculino e 40 do feminino. Os dados de identificação destes pacientes encontram-se nas tabelas 1 e 2.

Após a colheita o material foi sempre centrifugado para eliminação de possíveis células e mantido a 4°C (por prazo máximo de 72 horas) até o momento de efetuarmos as determinações de proteínas totais.

A quantificação das proteínas totais foi efetuada em 0,2 ml de cada amostra, utilizando os reagentes cupro-alcálico e de Folin & Ciocalteu, conforme descrito por Lowry e col.<sup>14</sup> A colorimetria foi realizada em espectrofotômetro "Spectronik 20", no comprimento de onda de 630 nm.

A análise estatística para estudar a diferença na proteinorraquia entre pacientes do sexo masculino e feminino foi feita usando-se a distribuição de frequência "t" de Student. Igual teste foi empregado para testar a hipótese de igualdade das médias de idades nos dois sexos. Para estas análises estabelecemos um nível de rejeição de 5%.

#### RESULTADOS

Os resultados das determinações de proteínas totais efetuadas em 58 amostras de LCR de pacientes do sexo masculino e 40 do feminino acham-se respectivamente nas tabelas 1 e 2; as médias, desvios-padrão e intervalos de confiança (95,5%) calculados para ambos os sexos encontram-se na tabela 3, assim como os dados estatísticos referentes à população mista.

Os valores máximo e mínimo de proteínas totais encontrados nas pessoas do sexo masculino foram 47,13 e 16,96 mg/100 ml, respectivamente. O maior teor protéico encontrado no LCR de pessoas do sexo feminino foi de 37,68 mg/100 ml e o menor foi de 14,43 mg/100 ml.

Na figura 1 apresentamos dois histogramas dos resultados obtidos nas determinações de proteínas totais das amostras de LCR, referentes aos sexos masculino e feminino.

Caso	Nome	Idade (anos)	Cor	Proteínas totais (mg/100 ml)	Caso	Nome	Idade (anos)	Cor	Proteínas totais (mg/100 ml)
5	M. J. R.	34	B	20,04	51	A. P. M.	27	B	29,96
7	R. J. A.	59	B	20,38	55	L. F. C.	16	B	31,42
8	J. F. B.	42	B	26,24	60	J. G.	54	Pd	26,27
9	A. F.	25	B	29,53	64	L. F. S.	14	Pd	21,61
10	E. J. V.	24	B	17,75	65	S. B. O.	43	B	22,42
11	H. J. F.	18	B	17,49	66	H. M. S.	33	B	36,05
13	M. L. S.	23	B	31,76	68	E. F. O.	29	B	27,63
15	N. P. S.	22	B	24,31	71	F. F.	59	B	26,27
16	A. B.	8	B	26,64	72	H. S. B.	18	Pd	22,42
17	W. P.	37	B	32,68	74	J. F. M. N.	23	B	26,72
18	A. I.	30	B	26,64	75	F. R. S.	27	B	24,95
20	A. P.	47	B	40,08	79	P. B. F.	14	B	34,46
21	M. A. S.	12	B	28,26	80	A. B. D.	28	B	30,44
22	C. D. M.	39	B	33,01	81	A. F. R. C.	56	B	44,20
25	A. J. S.	49	B	38,21	82	J. S.	46	Pd	31,91
29	A. D.	8	B	25,98	83	A. M. N.	28	B	26,52
30	C. M. N.	16	Pd	34,89	85	A. B.	38	B	35,63
31	J. P.	65	B	47,13	86	P. L.	56	B	27,63
33	S. M.	14	B	25,40	87	H. S.	32	Pt	37,13
36	A. D.	25	B	23,97	88	G. S. A.	37	B	25,39
39	D. M. O.	36	B	23,67	90	W. S.	31	B	26,62
41	O. S.	46	B	34,46	91	F. L. S.	2	B	16,96
42	A. E. V.	15	B	24,53	92	D. M.	46	B	29,02
43	A. S.	21	B	26,72	93	O. I. B.	30	B	28,55
45	H. G. N.	25	Pd	22,42	94	S. L. B.	44	B	23,63
47	J. F.	56	B	46,79	95	M. B. S.	29	B	20,67
48	A. M. A.	26	B	29,96	96	M. F.	46	B	37,68
49	J. M. F.	48	Pd	42,35	97	C. S. P.	5/12	B	20,80
50	A. S. S.	47	Pd	23,62	98	E. S.	15	B	30,85

Tabela 1 — Identificação dos pacientes do sexo masculino incluídos neste trabalho e resultados das determinações de proteínas totais no LCR-SO: B = branca; Pd = parda; Pt = preta.

Caso	Nome	Idade (anos)	Cor	Proteínas totais (mg/100 ml)	Caso	Nome	Idade (anos)	Cor	Proteínas totais (mg/100 ml)
1	R.G.I.	30	B	30,13	46	S.R.S.	28	B	22,01
2	L.C.S.	49	B	29,97	52	M.A.A.	19	Pt	14,43
3	M.S.M.M.	23	B	28,32	53	R.H.D.C.	22	B	24,95
4	F.S.	22	B	22,45	54	J.M.M.	34	B	30,92
6	M.R.S.	6	Pd	22,45	56	M.L.S.	21	B	18,45
12	J.L.T.	42	B	19,38	57	M.P.S.	29	B	29,63
14	E.R.P.	20	B	20,72	58	M.A.B.F.	33	B	33,42
19	V.G.M.P.	19	B	19,38	59	M.T.P.	39	Pd	22,01
23	A.T.	43	Pd	26,72	61	M.Z.B.	37	B	29,49
24	L.S.D.	7	B	28,84	62	H.A.	39	B	25,84
26	M.C.C.	18	B	16,96	63	A.M.A.	19	B	20,01
27	I.O.L.	26	Pd	27,18	67	M.C.B.C.	49	B	24,09
28	I.P.	24	B	21,61	69	L.O.	19	B	15,13
32	M.D.C.P.	32	B	27,68	70	S.D.	56	Am	21,61
34	E.L.	19	B	17,41	73	M.T.B.	2	B	19,23
35	M.J.F.N.	18	B	20,05	76	F.C.A.	19	B	17,70
37	M.R.B.	34	Pd	19,45	77	M.P.M.L.	75	B	28,55
38	C.C.J.	2	B	17,32	78	L.G.M.	37	B	25,84
40	A.A.A.S.	45	B	29,39	84	S.M.C.	24	Pd	25,41
44	C.L.S.V.	29	B	24,53	89	G.S.A.	37	B	37,68

Tabela 2 — Identificação dos pacientes do sexo feminino incluídos neste trabalho e resultados das determinações de proteínas totais no LCR-SO: B = branca; Pd = parda; Pt = preta; Am = amarela.

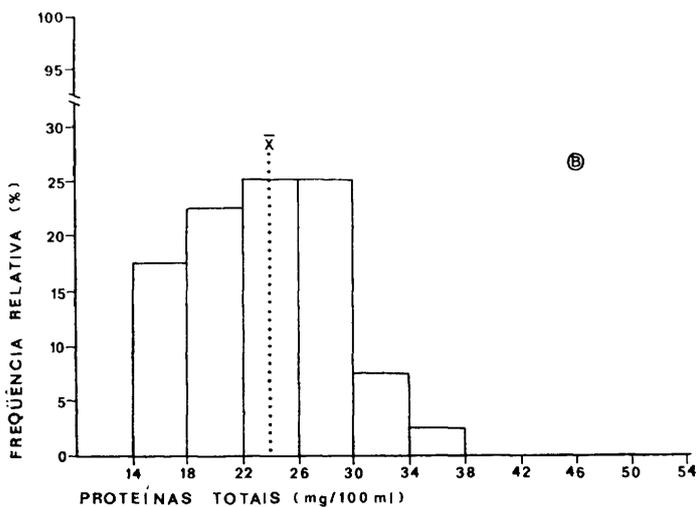
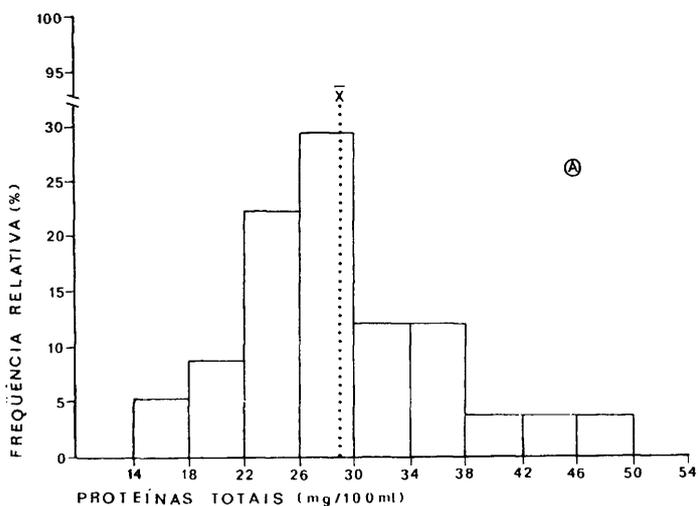


Fig. 1 — Proteinorraquia cisternal (mg/100 ml) em indivíduos do sexo masculino (A) e feminino (B).

A análise estatística mostrou haver uma variação significativa entre as médias de proteinorraquia total de pacientes do sexo masculino e feminino ( $t = 3,12$ ), apresentando estes últimos valores inferiores de proteínas totais.

Sexo	Estatísticos	N	$\bar{x}$	S	I.C. (95,5%)
M		58	28,76	7,00	14,26 - 42,76
F		40	23,91	5,45	13,01 - 34,81
M + F		98	26,78	6,79	13,20 - 40,36

Tabela 3 — Dados estatísticos referentes à proteinorraquia total das amostras de LCR-SO estudadas: M = masculino; F = feminino; N = número de casos;  $\bar{x}$  = média aritmética; S = desvio padrão; I.C. = intervalo de confiança ( $\bar{x} \pm 2S$ ).

#### DISCUSSÃO

O teor protéico médio encontrado no LCR-SO de 98 pessoas (de ambos os sexos) foi de 26,78 mg/100 ml. Este valor é mais alto que aqueles encontrados por Hill e col.<sup>8</sup>, Spina-França & Amar<sup>20</sup>, Rieder<sup>18</sup> e Rieder & Wüthrich<sup>19</sup>, como se pode observar pelo diagrama apresentado na figura 2. Esta diferença de resultados, em parte pode ser decorrência do uso de diferentes metodologias (e conseqüente variabilidade de exatidão), pois tanto Hill e col.<sup>8</sup> quanto Spina-França & Amar<sup>20</sup> estabeleceram os níveis normais da proteinorraquia cisternal, mediante determinações efetuadas por métodos turbidimétricos. De fato, em estudo prévio<sup>22</sup> demonstramos que o método turbidimétrico após precipitação das proteínas com ácido tricloracético fornece valores 12,33% inferiores aos reais, e a colorimetria de soluções protéicas após tratamento com os reagentes cupro-alcálico e de Folin-Ciocalteu oferecem valores que, em média, são 5,41% mais elevados que os reais.

Os níveis médios de proteínas totais do LCR-SO calculados por Rieder<sup>18</sup> e Rieder & Wüthrich<sup>19</sup> (que também utilizaram o método de Lowry) foram também inferiores aos obtidos na presente investigação, embora a diferença entre os resultados referidos por estes autores e os nossos seja pouco acentuada. Esta diferença poderia ser explicada pela hipótese levantada por alguns autores<sup>6, 10, 19</sup> de que fatores ecológicos possam atuar sobre os níveis de proteínas totais do LCR normal; além disso devemos ainda considerar que Jung e col.<sup>10</sup> observaram aumento na proteinorraquia total de 18% por década e sugeriram que tal elevação de valores poderia estar relacionada a mudanças que a humanidade vem sofrendo, nos seus hábitos e fatores ambientais.

O teor protéico médio encontrado no LCR-SO dos indivíduos do sexo masculino foi de 28,76 mg/100 ml e o intervalo de confiança (95,5%) foi de 14,76 a 42,76 mg/100 ml. Já os indivíduos do sexo feminino apresentaram teores protéicos inferiores: 23,91 mg/100 ml em média, e um intervalo de confiança de 13,01 a 34,81 mg/100 ml. Apesar de vários autores<sup>2, 6, 10, 12, 14, 18, 19</sup> não terem observado variações significantes entre os valores médios

da proteinorraquia total de homens e mulheres, a análise estatística de nossos resultados mostrou haver, nos indivíduos do sexo masculino, valores médios de proteínas totais do LCR significativamente mais elevados que aqueles do sexo feminino. Esta observação concorda com aquelas feitas por Dencker<sup>3</sup>, Dencker & Zethraeus<sup>4</sup>, Izikowitz<sup>9</sup>, Marron<sup>13</sup> e Spina-França & Amar<sup>21</sup>.

Dado que alguns autores<sup>10, 14, 16, 17, 22, 23</sup> verificaram tendência progressiva para elevação dos valores da proteinorraquia com o avançar da idade, e outros<sup>13, 21</sup> observaram valores elevados de proteínas totais do LCR normal em indivíduos com mais de 60 anos de idade, tomamos a precaução de verificar se os diferentes valores encontrados quanto às proteínas totais do LCR nos dois sexos, não poderiam ser atribuídos a erros de amostragem, no sentido de haver diferenças quanto ao fator idade (entre indivíduos do sexo masculino e feminino).

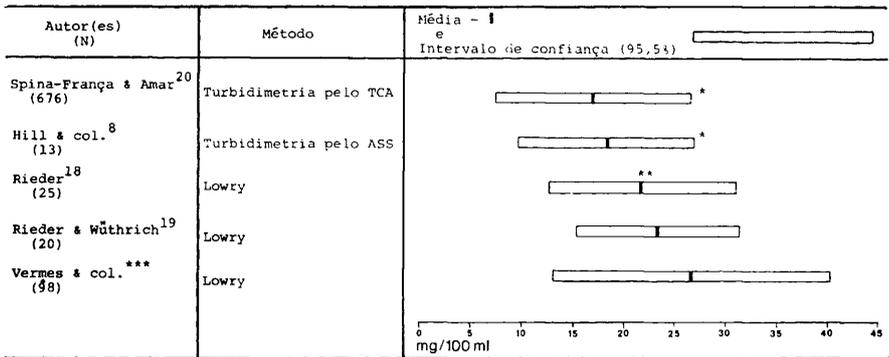


Fig. 2 — Comparação diagramática: proteínas totais do LCR-SO normal segundo alguns autores. Legenda: \* = intervalo de confiança calculado por nós, a partir de dados fornecidos por outros autores; \*\* = média calculada por nós, a partir de dados fornecidos pelo autor; \*\*\* = dados do presente trabalho; N = número de casos.

Como verificamos que a média das idades dos indivíduos do sexo masculino (31,7 anos) não diferia significativamente ( $t = 0,39$ ) daquela encontrada nas pessoas de sexo feminino (28,7 anos), pudemos concluir que não havia tal tipo de interferência em nossos resultados.

A diferença relativa entre a concentração protéica média do LCR de indivíduos do sexo masculino e do feminino foi de aproximadamente 20%. Esta diferença é menor que aquelas encontradas por Dencker<sup>3</sup>, Dencker & Zethraeus<sup>4</sup> e Izikowitz<sup>9</sup> (que foram de 25,27 e 27%, respectivamente) e maior que aquela encontrada por Spina-França & Amar<sup>21</sup> (12%).

## CONCLUSÕES

Indivíduos do sexo masculino apresentam, em média, taxas de proteínas totais do LCR-SO superiores àquelas encontradas em indivíduos do sexo feminino. As taxas normais de proteínas totais do LCR-SO de pessoas do sexo masculino e feminino encontram-se entre 14,76 e 42,76 mg/100 ml e 13,01 a 34,81 mg/100 ml, respectivamente, quando efetuamos a quantificação de proteínas totais pelo método de Lowry.

## RESUMO

Aplicando o método de Lowry, determinamos as proteínas totais do LCR considerado normal de 98 pessoas: 58 do sexo masculino e 40 do feminino. Todas as amostras de LCR foram obtidas por punção da cisterna magna (LCR-SO).

Mediante tratamento estatístico dos valores obtidos, estabelecemos as taxas normais de proteinorraquia cisternal para a população mista: limite superior de 40,36 mg/100 ml, valor médio de 26,78 mg/100 e limite inferior de 13,20 mg/100 ml. Estes valores são superiores àqueles referidos na literatura.

Foi verificado que a proteinorraquia total é, em média, significativamente maior nos indivíduos do sexo masculino, que nos de feminino. Consequentemente estabelecemos em separado os níveis normais de proteínas totais do LCR-SO para pessoas do sexo masculino e feminino.

As taxas médias de proteínas totais do LCR-SO de pessoas do sexo masculino e feminino são de 28,76 e 23,91 mg/100 ml, respectivamente; os limites normais vão de 16,96 a 47,13 mg/100 ml para o sexo masculino e de 14,76 a 42,76 mg/100 ml para o sexo feminino.

## SUMMARY

*Total protein content of normal cisternal cerebrospinal fluid:  
Variations related to sex*

The total protein content of CSF collected from the cisterna magna (cisternal fluid) of 98 patients (58 males and 40 females) with no neurological diseases was determined by the colorimetric method devised by Lowry and co-workers. This method has been previously chosen based mainly on its sensitivity, accuracy and low fluid consumption. The CSF samples were normal with regard to pressure, color, cytology and its content in glucose, chloride and urea. Complement fixation tests for syphilis and cisticercosis, as well as the globulin tests (Pandy, Nonne — Appelt and Takata-Ara) were negative.

The average value and the normal range of cisternal fluid total protein was calculated for the mixed population (males and females). The mean protein value was 26.78 mg/100 ml, the lower and upper limits were respectively 13.20 and 40.36 mg/100 ml. These data are higher than those stated in some publications, and factors that could interfere in the different results mentioned in the literature are briefly discussed.

Since the statistical analysis of the results showed that the mean total protein concentration in males (28.76 mg/100 ml) was higher than in females (23.91 mg/100 ml), normal limits for each sex were established: 16.96 to 47.13 mg/100 ml for males and 14.76 to 42.76 mg/100 ml for females.

## REFERENCIAS

1. BOSSAK, H.N.; ROSENBERG, A.A. & HARRIS, A. — A quantitative turbidimetric method for the determination of spinal fluid protein. *J. vener. Dis. Inform.* 30:100, 1949.
2. CASTAIGNE, P.; LHERMITTE, F.; SCHULLER, E.; ROUQUES, C. & LORIDAN, M. — Étude électrophorétique des protéines du liquide céphalo-rachidien au cours de la sclérose en plaques. *Rev. neurol. (Paris)* 124:97, 1971.
3. DENCKER, S.J. — Variation of total cerebrospinal fluid proteins and cells with sex and age. *Wld. Neurol.* 3:778, 1962.
4. DENCKER, S.J. & ZETHRAEUS, S. — Sex differences in total protein content of cerebrospinal fluid. *Acta psychiat. scand.* 36:76, 1961.
5. FLODEN, C.H. — Cerebrospinal fluid protein in syphilis. *Acta dermat.-Venereol. (Stockholm)* 35 (Suppl. 32):5-84, 1955.
6. GILLAND, O. — Lumbar cerebrospinal fluid total proteins in healthy subjects. *Acta neurol. scand.* 43:526, 1967.
7. HEER, E.E. & MARGNI, R.A. — Electro e Immuno-electroforesis. *Manual de Laboratório e Interpretaciones Fundamentales.* Gumersindo F. Fernandez, Buenos Aires, 1971, p. 269-276.
8. HILL, N.C.; MCKENZIE, B.F.; MCGUCKIN, W.F.; GOLDSTEIN, N.P. & SVIEN, H.J. — Proteins, glycoproteins and lipoproteins in the serum and cerebrospinal fluid of healthy subjects. *Proc. Staff. meet. Mayo Clin.* 33:686, 1958.
9. IZIKOWITZ, S. — apud FLODEN, C.H.<sup>5</sup>
10. JUNG, P.R.; RIEDER, H.P. & JELTSCH, C. — Normalwerte des Totalproteins im Lumbaliquor: Alters-, Geschlechts- und Umweltabhängigkeit. *Klin. Wschr.* 51:810, 1973.
11. LOWRY, O.H.; ROSEBROUGH, N.J.; FARR, A.L. & RANDALL, R.J. — Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. biol. Chem.* 193:265, 1951.
12. MADONICK, M. & WEISSMAN, F. — The total spinal fluid protein concentration in patients over 65. *Geriatrics* 10:533, 1955.
13. MARRON, T.U. — Errors in spinal fluid protein estimation with sulphosalicylic acid reagent. *Amer. J. clin. Path.* 12:37, 1942.
14. MERTIN, J.; WISSER, H. & ROERR, P. — Untersuchung über den Normalbereich des Gesamteiweisses und der Eiweissfraktionen des Liquor cerebrospinalis nach elektrophoretischer Trennung auf Celluloseacetatfolie. *Z. klin. Chem.* 9:337, 1971.
15. MEULEMANS, O. — Determination of total protein in spinal fluid with sulphosalicylic acid and trichloroacetic acid. *Clin. chim. Acta* 5:757, 1960.
16. MÜLLER, O.H.; JAWORSKI, A.A.; SILVERMAN, A.C. & ELWOOD, M.J. — The effect of age on the protein concentration of cerebrospinal fluid of "normal" individuals and patients with poliomyelitis and other diseases. *Amer. J. med. Sci.* 228:510, 1954.

17. PRICE, J.D.; GANT, P.W. & SAUL, K.J. — Normal concentration of lactate, glucose and protein in cerebrospinal fluid, and the diagnostic implications of abnormal concentrations. *Clin. Chem.* 16:562, 1970.
18. RIEDER, H.P. — Eine neue Modifikation der Cu-Folin Methode zur Bestimmung des Total-proteins im Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschr.* 44:1036, 1966.
19. RIEDER, H.P. & WÜTHRICH, R. — Die Cu-Folin Methode zur Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes im liquor. *Klin. Wschr.* 40:1070, 1962.
20. SPINA-FRANÇA, A. & AMAR, I. — Valores normais da concentração do líquido cefalorraquidiano: variações ligadas ao local de colheita da amostra. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 19:220, 1961.
21. SPINA-FRANÇA, A. & AMAR, I. — Proteinorraquia total. Variações relacionadas ao sexo e à idade. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 21:13, 1963.
22. VERMES, L.M.S. — Proteínas totais do líquido cefalorraqueano: métodos de determinação e níveis normais (variações ligadas ao sexo, idade e local de punção). São Paulo, 1975 (Dissertação de mestrado — Inst. Ciências Biom. Univers. São Paulo).
23. WIDELL, S. — On the cerebrospinal fluid in normal children and in patients with acute abacterial meningo-encephalitis. *Acta paediat.* (Uppsala) 47(Suppl. 115):5, 1958.

*Departamento de Microbiologia e Imunologia — Instituto de Ciências Biomédicas  
— Universidade de São Paulo — Caixa Postal 2921 — 01000 São Paulo, SP —  
Brasil.*