

SIMPÓSIO

PENICILINOTERAPIA NA NEUROSSÍFILIS

À Secção de Neuro-Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina, na sessão realizada em 6 novembro 1945, foram apresentados vários trabalhos relatando resultados obtidos com a penicilino-terapia na lues nervosa. Dado o interesse do assunto e sua atualidade, a direção de ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA resolveu publicá-los todos, na íntegra, sob a forma de simpósio.

PENICILINOTERAPIA EM SEIS NEUROLUÉTICOS JÁ MALARIZADOS PAULINO W. LONGO*, MÁRIO ROBORELLA** e JOÃO BAPTISTA DOS REIS**

Os primeiros trabalhos sobre a atividade da penicilina na lues são devidos a Mahoney, Arnold e Harris¹, que estudaram sua eficácia em quatro pacientes portadores de sífilis recentemente adquirida. A penicilina foi administrada, por via intramuscular, na dose de 25.000 U.Ox. cada 4 horas, durante oito dias, até o total de 1.200.000 U.Ox. Os espiroquetas desapareceram da lesão local dentro de 16 horas. As provas sorológicas demonstraram que as reaginas desapareceram completamente do sangue, dentro de lapso de tempo curto, porém variável. Depois, O'Leary e Herrell² ensaiaram, por via venosa, gôta a gôta, a penicilino-terapia em um caso de sífilis tardia do nariz em neuroluético; após a dose total de 300.000 U.Ox., desapareceram as lesões nasais e melhorou o quadro líquórico.

Dos 182 casos de sífilis tardia estudados por Stokes e colaboradores³, 122 eram de neurolues. O tempo de observação variou de 8 a 214 dias após a administração da penicilina. Em 74% dos casos houve ligeiras melhoras do líquido, porém em 33% elas foram evidentes. A modificação mais comum (67% dos casos) foi a diminuição do número de células e da taxa de proteínas. Em um caso, houve normalização do líquido. Na neurolues assintomática, o líquido melhorou em 25% dos casos; na taboparalisia e tabes, houve melhoras em 10% dos casos. Sintomaticamente, as melhoras foram as seguintes: na paralisia geral demencial simples foi verificada a normalização em 1 caso; em 13 houve melhoras acentuadas; em 10 houve melhoras discretas; 6 permaneceram inalterados e 1 piorou. De 10 casos de paralisia geral com decadência mental, em 3 houve melhoras acentuadas, tendo permanecido inalterado o quadro sintomatológico nos restantes. Na tabes, houve melhoras acentuadas em 1/5 dos 14 casos observados, sendo que quase a metade

* Catedrático de Neurologia na Escola Paulista de Medicina.

** Assistente de Neurologia na Escola Paulista de Medicina.

1. Mahoney, Arnold e Harris, citados por Herrell, W. E. — Penicillin and other antibiotic agents. W. B. Saunders Co., 1945.

2. O'Leary e Herrell, citados por Stokes, J. H., Beerman, H. e Ingraham, N. R. — Modern Clinical Syphilology. W. B. Saunders Co., ed. 3, 1944.

3. Stokes, J. H. e col. — The action of penicillin in late syphilis. J. A. M. A., 126:73 (setembro, 9) 1944.

dêstes casos se beneficiou quanto à sedação das dôres fulgurantes. Nos casos de atrofia óptica primária avançada nenhum piorou, havendo melhoras em um dos 7 casos. Em 40% dos casos de neurosífilis meningovascular houve acentuadas melhoras.

A penicilina não tem sido demonstrada em teor útil no líquido cefalorraqueano após a administração intramuscular ou venosa, mesmo quando introduzida em grandes doses. Por isso, a penicilina deve ser introduzida por via subaracnóidea nos casos de neurolues parenquimatosa, cada 24 ou 48 horas, afim de ser mantida certa concentração. Entretanto, esta orientação às vezes deve ser alterada, pois a penicilina pode determinar reações meníngeas intensas que exigem maior intervalo entre as injeções. Segundo Stokes⁴, a importância da concentração da penicilina no líquido ainda não está perfeitamente estabelecida, pois bons resultados terapêuticos são observados em casos em que a administração é exclusivamente muscular ou venosa. A este propósito, Stokes lembra que ainda não está provado que, mesmo na arsenoterapia, o teor do medicamento no líquido tenha importância terapêutica.

Rammelkamp e Keefer⁴ fizeram estudos sobre a toxidez da penicilina (sal sódico) quando administrada por via intratecal, na diluição de 1.000 U.Ox. por cm³, em solução fisiológica. Em um dos pacientes foram extraídos 10 cc. de líquido e injetadas 10.000 U.Ox. de penicilina, tendo sido observada forte cefaléia após 45 minutos, vômitos após 4 horas, desaparecendo êstes sintomas após 24 horas. Não houve reação febril nem rigidez de nuca. O exame do líquido feito 6, 18 e 96 horas após a injeção de penicilina revelou, respectivamente, 570, 4.170 e 250 células por mm³; a pressão subiu de 13 para 21 cms. de água. Em outro paciente, após a injeção de 5.000 U.Ox. por via intratecal, apareceu cefaléia 30 minutos depois. O número de células sofreu um aumento máximo para 240 por mm³ após 26 horas, tendo caído para 50 após 98 horas. A pressão do líquido manteve-se inalterada. Estas alterações são idênticas às provocadas pelo lípidol, sôro, ar e anestésicos quando injetados na raque.

Neymann e Heilbrunn⁵ experimentaram a tolerância à penicilina em 5 paráliticos gerais, administrando-a por via cisternal em injeções diárias, em número de 10. O primeiro paciente recebeu grande dose em uma só vez (100.000 U.Ox.); surgiu dor de cabeça, agitação e afinal convulsões, tendo estado em perigo de vida. Pensam êstes autores que a causa dessa intolerância esteja ligada ao grau de pureza da penicilina: no início das experiências, tôdas as vezes que ultrapassavam a dose de 30.000 U. em aplicação cisternal, surgiam convulsões; mais tarde, utilizando penicilina mais purificada, injetavam até 40.000 U.Ox. sem complicações sérias. Por isso pensam que, quando fôr fornecida penicilina cristalizada, não haverá mais intolerância, pois essa forma do medicamento é mais purificada que a atualmente usada. Em relação às alterações do líquido, observaram aumento brusco das células, havendo aparecimento de hemácias, granulócitos neutrófilos e linfócitos. Adotando a via lombar, não observaram convulsões ou outras complicações sérias.

Na interpretação das melhoras, tem importância o exame detalhado do líquido cefalorraqueano, pois seus elementos permitem apreciações sobre o aproveitamento terapêutico. Stokes classifica em 5 categorias as melhoras do líquido: 1 — redução do número de células ou da taxa de proteínas; 2 — redução do número de

4. Rammelkamp, C. H. e Keefer, C. S. — The absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection. *Am. J. Med. Sc.*, 205:342 (março) 1943. Resumo em "Penicillin", Winthrop Chemical Co., 1943.

5. Neymann, C., comentário ao trabalho de Johnson e col. — Effects of Penicillin on the Central Nervous System. *Arch. Neurol. e Psychiat.*, 160:54 (agosto) 1945.

células e da taxa de proteínas; 3 — redução do número de células, da taxa de proteínas e das reações coloidais; 4 — redução do número de células, da taxa de proteínas, das reações coloidais e da reação de Wassermann; 5 — normalização. Para Stokes, mesmo pacientes com sangue e líquido normais, podem-se beneficiar quanto aos sintomas clínicos com a penicilioterapia.

Segundo Herrell, o plano de tratamento pode ser o seguinte: 20 a 25.000 U. administradas intramuscularmente cada três horas até uma dose total que oscila entre 2 a 4 milhões U.Ox. A penicilina também pode ser administrada pela via venosa, gôta a gôta, na dose de 100.000 U.Ox. por dia, até perfazer a dose desejada. Para prevenir a possibilidade de um choque terapêutico, é conveniente reduzir a dose de penicilina a ser administrada nas primeiras 24 e 48 horas. Para a administração intratecal, aconselha Herrell, após a drenagem, injetar, por vez, 20.000 U.Ox., sendo tais injeções repetidas, no mínimo, uma vez cada 48 horas, durante o período de tratamento, a menos que surjam reações que determinem a interrupção. Não há contra-indicação na administração simultânea da penicilina com outros agentes antilúéticos ou com a hipertermia biológica ou física.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — P. S., com 58 anos, examinado em 15 março 1945, no Serviço do Prof. Paulino Longo. Neurolues há 2 anos, caracterizada por quadro mental neurasteniforme: cefaléia, nervosismo, irritabilidade e tonturas. Submeteu-se à malarioterapia tendo tido número útil de acessos. Posteriormente, fez tratamento quimioterápico (6 grs. de neoarsfenamina, 20 grs. de Stovarsol e 36 ampolas de bismuto) e nova malarioterapia seguida de idêntico tratamento quimioterápico. Entretanto, houve agravamento do quadro psíquico com o aparecimento de dismnésia, decadência intelectual e delírio de grandeza. Quando iniciou a penicilioterapia, havia terminado o tratamento específico há três meses. Nessa época, achava-se em condições físicas precárias, nada evidenciando sob o ponto de vista neurológico. *Diagnóstico* — Paralisia geral.

Tratamento — Injeções diárias, intracisternais, de 10.000 U., dissolvidas em 10 cc. de solução fisiológica, em número de 6, simultâneas à administração venosa de 15.000 U. cada três horas, perfazendo um total de 1.500.000 U.Ox.

Tolerância — Durante as primeiras 5 injeções intracisternais, além de ligeira reação febril, nada se observou que justificasse modificação do critério terapêutico. Após a 5.^a injeção, apareceu súbitamente um quadro meningítico (cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, sinais de Kernig e Brudzinski) que determinou a parada das injeções intracisternais. Após 48 horas regrediu toda esta sintomatologia.

Líquido cefalorraqueano — O paciente apresentava, antes do tratamento, o quadro clássico de neurolues, havendo, entretanto, um número de células quase normal; após a administração intracisternal de penicilina, houve hiperцитose, com aparição de granulócitos neutrófilos, diminuindo esta alteração após as injeções ulteriores. A 5.^a injeção desencadeou forte irritação meníngea, com 2.125 células (94% de granulócitos neutrófilos), concordando com a sintomatologia clínica (vide quadro).

Resultado terapêutico — Este paciente, observado durante 8 meses, não apresentou qualquer melhora clínica. O líquido apresentou apenas diminuição de intensidade da reação do benjoim coloidal.

Caso 2 — M. Z., com 33 anos, examinado em 15 abril 1945, no Serviço do Prof. Paulino Longo. Neurolues há mais ou menos 1 ano, tendo-se iniciado por violenta crise convulsiva. Submeteu-se à malarioterapia (10 acessos úteis), completando o tratamento com quimioterapia específica (10 grs. de Stovarsol e 24 ampolas de bismuto). Não tendo havido melhora líquórica apreciável, submeteu-se

à penicilioterapia três meses após terminado o tratamento específico. Nessa época, achava-se em condições físicas boas, apresentando, ao exame neurológico, abolição do reflexo fotomotor e dos reflexos aquilianos, diminuição dos reflexos patelares e intensa mialgia nos membros inferiores. *Diagnóstico* — Taboparalisia.

Tratamento — Injeções intracisternais espaçadas de três dias, em número de 3, perfazendo um total de 30.000 U. Simultaneamente, administração venosa de 15.000 U. cada 3 horas, nos dois primeiros dias e 20.000 U. nos dias subseqüentes até perfazer um total de 1.500.000 U.Ox.

Tolerância — Salvo ligeira cefaléia, que se manifestou 10 horas após a primeira injeção intracisternal, nada mais se observou.

Líquido cefalorraqueano — Inicialmente, apresentava um quadro típico de neurolues com número de células normal; após as injeções intracisternais, observamos elevação para 17 células (72 horas após) e 18 células (7 dias após), positivando-se a reação de Steinfeld (vide quadro).

Resultado terapêutico — Este paciente foi observado três meses após a penicilioterapia. A mialgia, que havia desaparecido no segundo dia após o início do tratamento, reapareceu. O líquido apresentou discreta melhora na positividade da reação do benjoim e da reação de Wassermann (vide quadro).

Caso 3 — H. C., com 39 anos, examinado em 18 abril 1945, no Serviço do Prof. Paulino Longo. Neurolues evidenciada há dois anos, logo após traumatismo físico, caracterizando-se por irritabilidade, nervosismo, cefaléia, insônia e acentuada amnésia de fixação. Submetido a número útil de acessos maláricos e tratamento específico (arsenioterapia e bismutoterapia intensivas) teve alta com remissão parcial. Logo após, surto de agitação psicomotora que determinou nova internação e outra inoculação de malária. Em março 1945, pouco antes de submeter-se à penicilioterapia, apresentava quadro mental com acentuado déficit de memória. O exame neurológico nada evidenciava. *Diagnóstico* — Paralisia geral.

Tratamento — Injeções intracisternais espaçadas de seis dias, em número de 2, perfazendo um total de 20.000 U. Simultaneamente, administração muscular de 15.000 U. cada três horas, nos dois primeiros dias e 20.000 U. nos dias subseqüentes até perfazer 1.500.000 U.Ox.

Tolerância — Discreta síndrome de irritação meníngea, caracterizada por vômitos, cefaléia e ligeira elevação térmica, não havendo rigidez de nuca. Essas manifestações foram observadas 12 horas após a primeira injeção intracisternal, tendo duração de mais ou menos 30 horas. A segunda injeção não foi acompanhada destes fenômenos.

Líquido cefalorraqueano — Apresentava inicialmente quadro típico de neurolues. Durante o período de tratamento, a reação de Steinfeld se positivou, negatizando-se três meses após o tratamento. A reação de Wassermann, que era positiva com 0,5 cc., diminuiu de intensidade, passando a ser positiva apenas na dose de 1 cc. Observamos também normalização da citologia do líquido, três meses após o tratamento (vide quadro).

Resultado terapêutico — Este paciente foi observado durante seis meses após o tratamento. Apenas notamos melhora na esfera afetiva (diminuição acentuada da irritabilidade); entretanto a dismnésia de fixação, sintoma predominante no quadro mental, manteve-se irredutível. O líquido apresentou discreta melhora caracterizada pela diminuição da positividade da reação de Wassermann e normalização da citologia (vide quadro).

Caso 4 — A. B., com 31 anos, examinado em 30 abril 1945, no Serviço do Prof. Paulino Longo. Neurolues há 2 anos, caracterizada por quadro mental em que predominava a apatia e grande comprometimento da iniciativa prática. Submeteu-se à malarioterapia (10 acessos úteis), completando o tratamento com 6 acessos piretotéricos e com quimioterapia específica (6,80 grs. de arsenical tri-

valente e 20 grs. de Stovarsol). Não tendo havido melhoras clínicas apreciáveis, três meses depois de findo o tratamento específico, foi instituída a penicilino-terapia. Nessa época, achava-se em condições físicas regulares, mantendo, entretanto, o mesmo quadro mental. Sob o ponto de vista neurológico, nada havia digno de nota. *Diagnóstico* — Paralisia geral.

Tratamento — Injeções intracisternais, espaçadas de nove dias, em número de 2, perfazendo um total de 20.000 U. Simultaneamente, administração muscular de 15.000 U. cada 3 horas, nos dois primeiros dias e 20.000 U. nos dias subsequentes, até perfazer 1.500.000 U.Ox.

Tolerância — Após a última injeção intracisternal, apresentou um quadro de agitação psicomotora com alucinações visuais (zoopsias) tendo sido necessária medicação sedativa.

Líquido cefalorraqueano — Apresentava, antes do tratamento, um quadro característico de neurolues. Não foi feita a verificação do líquido após o tratamento porque o paciente não continuou sob nossa observação (vide quadro).

Resultado terapêutico — Informes recebidos por intermédio de colega que vem assistindo o paciente assinalam grandes melhoras, tendo o doente voltado a se interessar pelos próprios problemas, reiniciando suas atividades.

Caso 5 — J. R., com 62 anos de idade, examinada em 15 julho 1945, no Serviço do Prof. Paulino Longo. Neurolues há 10 anos, caracterizada primeiramente por manifestações de tipo neurasteniforme. Foi nesse lapso de tempo malarizada 3 vezes, tendo tido 10 acessos úteis em cada uma das inoculações. Fêz posteriormente três séries piroterápicas com 10 acessos febris cada vez e tratamento específico constituído por um total de 100 grs. de Stovarsol, 80 ampolas de bismuto e três séries completas de arsenicais trivalentes. De um ano para cá vinha apresentando acentuada decadência mental, o que determinou nova tentativa terapêutica pela penicilina. O tratamento específico havia sido suspenso há três meses. Nessa época, apresentava um quadro que fazia lembrar o estado demencial final. Sob o ponto de vista neurológico, havia abolição dos reflexos patelares e aquilianos, sinal de Argyl-Robertson, disartria e ataxia que tornava a sua locomoção extremamente difícil. *Diagnóstico* — Taboparalisia.

Tratamento — Neste caso, só utilizamos a via muscular, administrando 10.000 U. cada 3 horas, durante os dois primeiros dias; posteriormente 15.000 e mais tarde 20.000 U. cada 3 horas, até perfazer 2.000.000 U.Ox.

Tolerância — Após a aplicação das primeiras 40.000 unidades, instalou-se um estado confusional, com agravação das manifestações neurológicas, disfagia, reação febril, tendo sido suspenso o tratamento durante dois dias.

Líquido cefalorraqueano — Inicialmente, essa paciente apresentava quadro líquórico de neurolues com 3,4 células por mm³, havendo 3% de granulócitos neutrófilos. Um mês após o tratamento, repetimos o exame de líquido, que praticamente se superpunha ao primeiro, sendo de notar apenas discreta diminuição da taxa de proteínas e desaparecimento dos granulócitos neutrófilos. O último exame, praticado 3 meses após o início do tratamento, demonstrava ligeira intensificação da reação de Wassermann (vide quadro).

Resultado terapêutico — Após a aplicação de 500.000 U.Ox., observaram-se melhoras que se vieram acentuando, sendo que, três meses após o tratamento, locomovia-se perfeitamente, observando-se grande melhora do estado mental, bem como das manifestações neurológicas.

Caso 6 — M. S., com 43 anos de idade, examinado em 12 agosto 1945, no Serviço do Prof. Paulino Longo. Neurolues há três anos, evidenciada por violenta crise convulsiva. Foi malarizado duas vezes, tendo tido 10 acessos úteis em cada inoculação. Posteriormente, foi submetido a 10 acessos piroterápicos e tratamen-

to específico (50 grs. de Stovarsol, 62 ampolas de bismuto e duas séries de arsenicais trivalentes). Terminou o tratamento específico dois meses antes de submeter-se à penicilino-terapia; persistiam as crises convulsivas e a positividade do líquido. Por essa época, apresentava-se em regular estado geral e mental. *Diagnóstico* — Neurolues. Crises convulsivas.

Tratamento — Foi feita uma única injeção de 10.000 U. de penicilina, por via intracisternal. Pela via intramuscular, injetamos 10.000 U. cada três horas durante 2 dias; posteriormente 15.000 e, mais tarde, 20.000 U. até perfazer 2.000.000 U.Ox.

Tolerância — Duas horas após a única injeção intracisternal praticada, instalou-se violenta cefaléia acompanhada de vômitos e, seis horas depois, forte crise convulsiva. Ao exame objetivo, verificava-se rigidez de nuca, sinais de Kernig e Brudzinski. Tal sintomatologia desapareceu completamente depois de 48 horas.

Líquido cefalorraqueano — Apenas fizemos um exame de líquido, antes do início do tratamento, tendo sido verificado quadro atenuado de neurolues: citologia, 0 células por mm³; proteínas 0,33 grs. por litro; cloretos 7,43 grs. por litro; glicose 0,63 grs. por litro; r. globulinas positivas; r. benjoim coloidal 01220.22222.00000.0; r. Wassermann positiva com 1 cc.; r. Eagle positiva; r. Steinfeld positiva.

Resultado terapêutico — Este caso requer maior prazo de observação.

COMENTÁRIOS

Nossas observações a propósito dos resultados da penicilino-terapia na neurolues foram iniciadas em março de 1945. Ao contrário dos autores americanos, que ensaiaram o uso da penicilina principalmente em casos recentes de neurolues, os nossos doentes eram neuroléticos antigos com, no mínimo, um ano de moléstia, havendo até um caso (5) com 10 anos de evolução. Todos os nossos pacientes já tinham sido submetidos à malarioterapia e quimio-terapia antilúética, segundo o esquema clássico.

A via de administração que empregamos variou muito, de acordo com os escassos informes da literatura e com a experiência que íamos adquirindo. Em quase todos os casos usamos simultaneamente a via muscular ou venosa e a via subaracnóidea, por punção suboccipital. A frequência das injeções raqueanas foi determinada pelas reações apresentadas pelos pacientes, a maioria dos quais se apresentava com estado geral pouco satisfatório devido ao longo tempo de duração da moléstia. No caso 1, no qual fizemos injeções intracisternais diárias, observamos forte reação meníngea, a qual modificou a nossa conduta nos casos subsequentes. Em um dos casos (5), só utilizamos a via muscular, pois a paciente evidenciava sinais de sofrimento da circulação encefálica, como sejam paralisias faciais transitórias e dificuldade na deglutição; temíamos determinar, portanto, pela injeção intracisternal, reações que pusessem em perigo a vida da paciente; apesar disso, este foi um dos casos que melhor respondeu ao tratamento.

Não observamos o fato relatado por Rosenberg e Arling⁶, isto é, melhor tolerância à penicilina clara do que à parda, quando introduzida pela via intratecal. Como reações imediatas à penicilino-terapia, observamos: 1 — em dois pacientes, síndrome de irritação meníngea, que determinou a suspensão temporária das injeções subaracnóideas de penicilina; 2 — em dois outros, síndrome confusional, suspendendo-se a medicação até a regressão desse sintoma (é de notar que, no caso 5, somente injetamos a penicilina por via muscular); 3 — em um caso (6),

6. Rosenberg, D. H. e Arling, P. A. — Penicillin in the treatment of meningitis. J. A. M. A., 125:1011 (agosto, 12) 1944.

Data	Citol. mm ³	neut.	eos.	Prot. %	Clor. %	Glic. %	Glob.	Reação coloidal	Wass.	Ea.	St.
Caso 1											
Março, 16	4	0		0,37	7,20	0,52	+	12220.22221.00000.0	+ 0,1	+	+
" ,17	108	32%		0,42	7,31	0,58	+	12221.22222.00000.0	+ 0,1	+	+
" ,18	113	30%		0,33	7,25	0,56	+	22221.22222.00000.0	+ 0,1	+	+
" ,19	52	18%		0,35	7,20	0,61	+	22222.22222.00000.0	+ 0,1	+	+
" ,20	15	0%		0,42	7,25	0,48	+	22222.22222.20000.0	+ 0,1	+	+
" ,21	2125	94%		1,44	7,55	0,58	+	22222.22222.22200.0	+ 0,1	+	+
" ,23	76	5%		0,70	7,31	0,58	+	12222.22222.00000.0	+ 0,1	+	+
Mai, 9	2	3%		0,25	7,31	0,68	+	00200.22210.00000.0	+ 0,1	+	+
Caso 2											
Abr 11, 16	2	0%		0,33	7,49	0,50	+	01100.02220.00000.0	+ 0,2	+	-
" ,19	17	2%		0,38	7,37	0,64	+	12100.22222.00000.0	+ 0,2	+	+
" ,23	18	1%	5%	0,57	7,20	0,48	+	01100.02222.20000.0	+ 0,2	+	+
Julho, 7	1	0%		0,38	7,25	0,63	+	00100.02221.00000.0	+ 0,5	+	-
Caso 3											
Abr 11, 19	5	0%		0,27	7,08	0,73	+	22222.22221.00000.0	+ 0,5	+	+
" ,25	12	0%		0,39		0,62	+	22222.22222.00000.0	+ 0,5	+	+
Mai, 28	4	0%		0,32	7,37	0,74	+	22220.02220.00000.0	+ 0,5	+	+
Julho, 11	0	0%		0,35	7,49	0,68	+	22220.22220.00000.0	+ 1,0	+	-
Caso 4											
Mai, 2	8	4%	1%	0,27	7,43	0,78	+	22210.12222.00000.0	+ 0,2	+	+
" ,11	3	0%		0,24	7,20	0,79	+	22210.22210.00000.0	+ 0,2	+	+
Caso 5											
Julho, 19	3	3%		0,44	7,31	0,71	+	22221.12221.00000.0	+ 0,2	+	+
Agosto, 16	4	0%		0,31	7,49	0,61	+	12220.22220.00000.0	+ 0,2	+	+
Outub., 10	1	1%		0,31	7,37	0,64	+	02220.22210.00000.0	+ 0,1	+	+

Quadro mostrando as alterações do líquido cefalorraqueano durante a penicilinoterapia nos 5 primeiros casos relatados neste trabalho. *Legenda:* Citol. = citologia; Neut. = polinucleares neutrófilos; Eos. = células eosinófilas; Prot. = proteínas totais; Clor. = cloretos; Glic. = glicose; Glob. = globulinas; Wa. = reação de Wassermann; Ea. = reação de Eagle; St. = reação de Steinfeld; + = positiva; - = negativa; ± = resultado duvidoso.

violenta crise convulsiva, sendo de notar que este paciente já era freqüentemente acometido de crises comiciais.

Dos seis casos estudados, dois (4 e 5) apresentaram grandes melhoras clínicas após a penicilinoterapia, melhoras estas que ainda estão em progressão. Em outro (3), as melhoras foram parciais, havendo diminuição acentuada da irritabilidade. Num terceiro caso, os resultados foram nulos, mantendo-se até hoje o mesmo quadro mental. Quanto aos dois pacientes restantes, sob o ponto de vista clínico, não podemos fazer apreciação definitiva, pois um deles clinicamente nada mais apresentava após as manifestações iniciais e, no outro, o tempo de observação é ainda curto para apreciar o efeito terapêutico. É interessante salientar que, nos dois casos em que obtivemos melhores resultados, o tempo de moléstia era de 10 (caso 5) e 2 anos (caso 4), evidenciando o quadro clínico acentuado déficit psíquico.

Estudamos as modificações do líquido em quatro pacientes que pudemos re-puncionar 2 a 3 vezes depois de terminado o tratamento. Verificamos, em um caso (1), discreta melhora do líquido, com diminuição da taxa de proteínas e diminuição da floculação na primeira zona do benjoim coloidal, permanecendo, entretanto, a reação de Wassermann com a mesma intensidade. Em dois outros casos (4 e 6), não tivemos oportunidade de repetir o líquido depois de terminado o tratamento. O critério numérico de Stokes para a avaliação da melhora do líquido após o tratamento não foi por nós adotado por depender do fator individual de interpretação e, portanto, poder falsear a realidade das modificações.

No primeiro caso, tivemos oportunidade de observar a tolerância das meninges às injeções intracisternas diárias de penicilina na dose de 10.000 U., fazendo o exame do líquido cada 24 horas. Verificamos, inicialmente, uma hiperцитose moderada (de 4 para 108 células e de 0 para 32% de granulócitos neutrófilos); no 3.º líquido, persistiu a mesma alteração, a qual se atenuou no 4.º exame, vindo quase a normalizar-se a citologia por ocasião da 5.ª punção, quando havia 15 células e nenhum granulócito neutrófilo. Apesar do exame do líquido seriado dar-nos a impressão de boa tolerância e acomodação progressiva das meninges à introdução do agente estranho, surgiu, no dia seguinte, um quadro líquido de forte irritação meníngea: líquido turvo, com 2.125 células por mm³, 94% de granulócitos neutrófilos, sendo negativas as provas bacteriológicas. Este fato determinou a suspensão da medicação intracisterna, e o líquido, após 48 horas, voltou a ser límpido, com apenas 76 células por mm³ e 5% de granulócitos neutrófilos. Este tipo de reação meníngea caracteriza bem a meningite alérgica. Possivelmente, passa-se com a penicilina aquilo que foi bem observado em relação à soroterapia intratecal e estudado por Ratner⁷; inicialmente, haveria uma reação meníngea asséptica que sensibilizaria as meninges para, posteriormente, desencadear, abruptamente, com manifestações clínicas e humorais alarmantes, o quadro de meningite alérgica.

Os exames de líquido feitos durante o tratamento nos casos 1 e 2 revelam tendência para intensificação de algumas reações. É digno de menção o fato observado em relação à reação de Steinfeld (reação de fixação de complemento com extrato cerebral) nos casos 2 e 3, nos quais verificamos positividade da reação durante o tratamento e negatividade três meses depois de terminada a medicação.

Em relação à citologia específica do líquido, tivemos a oportunidade de observar o aparecimento, em 2 casos (2 e 4), de granulócitos eosinófilos.

CONCLUSÕES

Dos seis casos referidos neste trabalho, todos referentes a neuroléticos antigos nos quais fora aplicada a malarioterapia e a terapêutica arsenobismútica sem resultados, obtivemos, com a penicilinoterapia, grandes melhoras clínicas em dois; num paciente, melhora parcial; em dois outros, ainda não podemos fazer juízo crítico definitivo; o último doente não apresentou qualquer melhora clínica.

As melhorias do líquido, julgadas pelos exames feitos três meses após terminado o tratamento, são discretas. No nosso material não há paralelismo entre as melhoras clínicas e do líquido.

A técnica que julgamos aconselhável é a de injeções por via sistêmica, na dose de 20.000 a 25.000 U.Ox. cada 3 horas e aplicações subaracnóideas espaçadas de 48 horas, a menos que surjam reações que determinem uma mudança de orientação. Em um caso, o uso exclusivo da via muscular deu resultados favoráveis.

Entre as reações imediatas produzidas pelas injeções de penicilina, tivemos dois casos de confusão mental, dois de irritação meníngea e uma crise convulsiva.

7. Ratner, B. — Allergy, anaphylaxis and immunotherapy. The Williams and Wilkins Co., 1943.