

## ATUALIZAÇÃO

### BARREIRA HEMOENCEFÁLICA

JOSÉ MARIO TAQUES BITTENCOURT \*  
HORACIO MARTINS CANELAS \*

Do conhecimento da anátomo-fisiologia do aparelho seletivo interposto ao sangue e ao sistema nervoso central decorre o esclarecimento de relevantes problemas ligados à neurofisiologia normal e patológica e à terapêutica das enfermidades nervosas.

Já em fins do século passado admitia-se<sup>1</sup> a existência de uma estrutura destinada a controlar o acesso, ao sistema nervoso, de elementos químicos ou biológicos circulantes no sangue. Goldmann<sup>2</sup> realizou experiências fundamentais com o azul-tripán, observando que, quando injetado na veia, todos os órgãos se coravam, com exceção do sistema nervoso central<sup>\*\*</sup>; porém, quando era empregada a via intratecal, esse tecido tomava coloração azul. Por outra série de experiências, ficou demonstrado que a toxina tetânica<sup>3</sup> e os vírus neurotrópicos só utilizam a via neural em seu trajeto para o sistema nervoso. Foi então que, após estudos experimentais extensos e admitindo que o líquido cefalorraqueano fosse o meio nutriente do sistema nervoso, Stern e Gautier<sup>4</sup> criaram o conceito de *barreira hemoliquórica*. Stern afirmava que “distúrbios nervosos atribuíveis a

\* Assistentes da Clínica Neurológica da Fac. Med. Univ. São Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

\*\* Entretanto, estudos posteriores de Schulemann (Beiträge zur Vitalfärbung. Arch. f. mikr. Anat., 79:223-246, 1912), Rachmanow (Beiträge zur vitalen Färbung des Zentralnervensystem. Fol. Neurobiol., 7:750-771, 1913), Biondi (Studi sulla ghiandola pineale. III: I fenomeni secretorii ed i lipoidi; i risultati della colorazione vitale alla Goldmann. Riv. ital. Neuropatol., 9:303-321, 1916), Wislocki e Putnam (Note on the anatomy of the areae postremae. Anat. Rec., 19:281-288, 1920), Putnam (The intercolumnar tubercle, an undescribed area in the anterior wall of the third ventricle. Bull. Johns Hopkins Hosp., 33:181-182, 1922) e Mandelstamm e Krylow (Vergleichende Untersuchungen über die Farbenseicherung im Zentralnervensystem bei Injektionen der Farbe ins Blut und in der Liquor cerebrospinalis. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 55:256-274, 1927) vieram demonstrar que, em restritos setores do encefalo, podem ser encontrados grânulos do corante.

1. a) Roux, E. e Borrel, A. — Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. Ann. Inst. Pasteur, 12:225-239 (abril) 1898. b) Biedl, A. e Kraus, R. — Über eine bisher unbekannte toxischer Wirkung der Gallensäuren auf das Zentralnervensystem. Zblatt. f. inn. Med., 19:1185, 1898. c) Lewandowsky, M. — Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit. Ztschr. f. klin. Med., 40:480, 1900.

2. Goldmann, E. E. — a) Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Beitr. z. klin. Chir., 64:192-265, 1909. b) Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Plexus chorioideus und der Hirnhäute. Arch. f. klin. Chir., 101:735-741, 1913.

3. Meyer, H. e Ransom, F. — Untersuchungen über den Tetanus. Arch. f. d. ges. Pathol. u. Pharmakol., 39:369-416, 1903.

4. Stern, L. e Gautier, R. — a) Passage simultané des substances dans le liquide céphalo-rachidien et les centres nerveux. Compt. rend. Soc. de Phys. et d'Hist. Nat. de Genève, 35:58, 1918. b) Le passage dans le liquide céphalo-rachidien des substances introduites dans la circulatoim générale et leur action sur le système nerveux central chez les différentes espèces animales. Compt. rend. Soc. de Phys. et d'Hist. Nat. de Genève, 35:91, 1918.

uma ação primária sobre os centros nervosos, só são observados quando as substâncias injetadas na circulação geral puderem ser reveladas no líquido cefalorraquidiano<sup>5</sup> e que “os diversos agentes químicos só podem exercer ação sobre os elementos nervosos no caso de poderem penetrar no líquido cefalorraquidiano”. Também Monakow<sup>7</sup> assinalou a importância dos plexos coriáceos para o funcionamento normal do sistema nervoso central; a barreira ectomesodérmica, de que eles seriam os constituintes principais, regularia a passagem de hormônios e outras substâncias circulantes no sangue e, se estes elementos franqueassem tal obstáculo, poderiam determinar perturbações nervosas, mesmo psicoses, especialmente a esquizofrenia.

O substrato anatômico da barreira hemoliquórica seria múltiplo, representado pelos plexos coriáceos, epêndima, leptomeninges e bainhas adventíciais (linfáticas e conjuntivas) e neuróglia dos vasos encefalomedulares. Deve-se referir ainda que Zylberblast-Zand<sup>8</sup> realizou experiências que contribuíram para o conhecimento da localização dessa barreira. Esta autora, após retirar um fragmento da pia-máter cerebral, verificou que, pela injeção intravenosa, o azul-tripán invadia o córtex somente na região desnuda; na espessura da pia-máter restante foram encontrados histiócitos carregados de corante. Diversas denominações foram propostas para a barreira entre sangue e líquido: limitante biológica (Nissl), barreira ectomesodérmica (Monakow), hemoencefálica (Stern e Gautier), hemoliquórica (Walter).

As idéias de Stern e Gautier tiveram ampla repercussão e ocasionaram o desenvolvimento de vários métodos destinados ao estudo da permeabilidade da barreira hemoliquórica em diversas moléstias do sistema nervoso<sup>9</sup>. Quatro são, fundamentalmente, as modalidades de exame da barreira hemoliquórica<sup>10</sup>: 1 — Processos mediante os quais é estudada a eliminação pela urina de substâncias introduzidas no sistema ventrículo-subaracnóideo: processos da fenolsulfonaftaleína (Dandy) e do iodeto de sódio (Foerster); 2 — Verificação da passagem de substâncias endógenas do sangue para o líquido: hemolisinas (Weil e Kafka) e reaginas luéticas (Dujardin); 3 — Estudo da passagem de substâncias exógenas: iodeto de potássio (Mestrezat), nitrato (Mestrezat e Gaujoux), uranina (Kafka), processo da cromoneuroscopia (Flatau); 4 — Determinação do quociente hemoliquórico de distribuição de substâncias permeáveis: salicilato de sódio (Loberg), cloro (Leipold) e bromo (Walter). Entretanto, os resultados obtidos pelos vários pesquisadores nem sempre são concordantes.

A importância do conceito de barreira hemoliquórica, embora ainda admitida por muitos, já não resiste às críticas que lhe têm sido feitas. Em todos os setores da economia orgânica, o sangue é o nutriente dos tecidos; não seria lógico que só as estruturas nervosas escapassem a esta regra. Cestan, Laborde e Riser<sup>11</sup>, fazendo injeções de ferrocianeto de potássio e citrato de ferro amoniacal nos ventrículos cerebrais e espaços subaracnóideos, ou utilizando a uréia e o

5. Stern, L. — Le liquide céphalo-rachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.*, **8**:215-232, 1921.

6. Stern, L. — La barrière hémato-encéphalique dans les conditions normales et dans les conditions pathologiques. *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.*, **13**:604-616, 1923.

7. Monakow, C. von — a) *Biologie und Psychiatrie*. *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.*, **4**:13-44, 1919 e **4**:235-276, 1919. b) *Schizophrenie und Plexus chorioidei*. *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.*, **4**:363-376, 1919.

8. Zylberblast-Zand, N. — Rôle protecteur de la pie-mère et des plexus choroïdes. *Rev. Neurol.*, **42**:235-252 (setembro) 1924.

9. Disertori, B. — Sul passaggio del cloro e del bromo attraverso la barriera emato-liquorale. *Ricerche sperimentale e cliniche. Riv. sperim. di freniat.*, **57**:880-936 (31 dezembro) 1933.

10. Katzenelbogen, S. — *The cerebrospinal fluid and its relation to the blood*. The Johns Hopkins Press, Baltimore, 1935.

salicilato de sódio por via intravenosa, chegaram à conclusão de que não se limita aos plexos coriáceos a capacidade seletiva, mas também a leptomeninge desempenha importante papel nas relações hemoliquóricas. Porém, a propósito das relações entre sangue e sistema nervoso, estes autores preferem falar em permeabilidade capilar e não meníngea, e realçam o valor da permeabilidade dos vasos intraparenquimatosos. Esta constitui a primeira refutação relevante ao conceito de Stern e Gautier, de que o líquido cefalorraqueano é o vetor, para o neuraxe, das substâncias veiculadas pelo sangue. Para Cestan, Laborde e Riser, o sistema nervoso e o líquor são setores autônomos, embora em íntimo contacto, mas dependentes diretamente dos vasos. Morgenstern e Birjukow<sup>12</sup>, provocando fenômenos inflamatórios no encéfalo, demonstraram que as alterações da permeabilidade da barreira entre sangue e sistema nervoso não se relacionam com os plexos coriáceos, mas com todo o sistema capilar e pré-capilar das redes cerebrais.

Já tinha sido verificado por Stern e Gautier<sup>13</sup> que os corantes básicos de anilina coram intensamente o neuraxe, mas não aparecem no líquido cefalorraquídio. Friedmann e Elkeles<sup>14</sup> realizaram experiências com diversos corantes vitais básicos e também com a alizarina azul S (anfótera); após injeção intravenosa, obtiveram coloração da substância nervosa, especialmente da cinzenta, porém não encontraram os corantes no líquor. Recentemente, foi verificado<sup>15</sup> que, após injeção intravenosa, o cloridrato de cocaína apresentava uma concentração no cérebro mais de 7 vezes superior ao teor no líquor. Por outro lado, experiências com certos corantes ácidos<sup>16</sup> vieram demonstrar que é possível obter apenas a coloração do líquor, sem que seja atingida a substância nervosa.

Prescindimos de mais argumentos contrários à concepção original de Stern e Gautier. A troca de substâncias entre sangue e sistema nervoso central é direta, não se efetua por intermédio do líquido cefalorraqueano. Deve, entretanto, registrar-se que Stern, em trabalho recente<sup>17</sup>, designa como líquor não somente o fluido contido nos espaços subaracnóides, mas também o líquido perivascular e pericelular. Portanto, os elementos anatómicos de real importância deslocam-se dos plexos coriáceos, epêndima, leptomeninges e bainhas linfáticas e neuróglia, para os capilares cerebrospinais, especialmente os intraparenquimatosos. O substrato morfológico, tanto da *barreira hemoencefálica*, como da hemoliquórica,

11. Cestan, Laborde e Riser — a) *Physiologie des ventricules cérébraux chez l'homme*. Ann. de Méd., 13:289-314 (abril) 1923. b) *Les bases expérimentales du traitement intra-ventriculaire et intra-méningé*. Rev. Neurol., 41:12-22 (janeiro) 1924. c) *La perméabilité méningée n'est qu'un des modes de la perméabilité vasculaire*. Presse méd., 33:1330-1332 (7 outubro) 1925.

12. Morgenstern, S. e Birjukow, M. — *Weitere experimentelle Ergebnisse zur Frage der Permeabilität der Gehirncapillaren*. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 113:640-650, 1928.

13. Stern, L. e Gautier, R. — a) *Recherches sur le liquide céphalo-rachidien. I: Les rapports entre le liquide céphalo-rachidien et la circulation sanguine*. Arch. Internat. Physiol., 17:138-192 (30 novembro) 1921. b) *II: Les rapports entre le liquide céphalo-rachidien et les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal*. Arch. Internat. Physiol., 17:391-448 (5 março) 1922. c) *III: Rapports entre le liquide céphalo-rachidien des espaces ventriculaires et celui des espaces sousaracnoïdiens*. Arch. Internat. Physiol., 20:403-436 (31 março) 1923.

14. Friedemann, U. e Elkeles, A. — *Kann die Lehre von der Bluthirnschranke in ihrer heutiger Form aufrechterhalten werden?* Deutsche Med. Wehnschr., 57:1934-1935 (13 novembro) 1931.

15. Aird, R. B. e Strait, L. — *Protective barriers of the central nervous system. An experimental study with trypan red*. Arch. Neurol. a. Psychiat., 51:54-66 (janeiro) 1944.

16. Wittgenstein, A. e Krebs, H. A. — *Studien zur Permeabilität der Meningen unter besonderer Berücksichtigung physikalisch-chemischer Gesichtspunkte*. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 49:553-622, 1926.

17. Stern, L. — *A barreira hemoencefálica (tradução)*. Therapia (São Paulo), 7:17-26 (janeiro-junho) 1946.

é o endotélio, cujo papel já havia sido destacado por Lewandowsky<sup>1c</sup>. Spatz<sup>18</sup> ampliou estas idéias e baseou seu conceito de barreira endotelial no fato de que certas substâncias alcançam facilmente o neuraxe quando é utilizada a via intratecal, mas não o atingem se a via empregada é a venosa. Os corantes ácidos, em geral — como o azul-tripán — coram os órgãos de todos os sistemas, exceto os do nervoso; pelo contrário, quase todos os corantes básicos alcançam o neuraxe pela injeção intravenosa (Mandelstam<sup>19</sup>, Friedmann<sup>20</sup>). Em vista disso, Friedemann<sup>21</sup> realizou experiências no sentido de demonstrar que não são comparáveis os resultados das injeções intravenosa e subaracnóidea, pois que parte dos corantes combina-se com as proteínas plasmáticas; colocando pequenos fragmentos de tecido nervoso em várias diluições do corante no soro sanguíneo, determinava a concentração mínima capaz de corar esse tecido (Cv); por outro lado, as quantidades corantes mínimas das substâncias injetadas na veia, divididas pelo volume plasmático, correspondiam à concentração mínima no plasma sanguíneo (Cb). Teoricamente, Cv seria igual a Cb se os capilares fossem perfeitamente permeáveis; entretanto, se isto praticamente se observava em relação aos corantes básicos, para os ácidos o quociente Cb/Cv era muito elevado (4 a 16).

A coloração obtida pela imersão de tecido nervoso em soluções de anilinas, tal como a produzida pela injeção intratecal, decorre da difusão do corante, sendo muito raro o achado de grânulos intracelulares. Estes fatos poderão ser explicados de duas maneiras: ou o endotélio dos capilares encefalomedulares apresenta comportamento especial em relação aos corantes, ou essas diferenças decorrem da diversa afinidade do tecido nervoso para essas substâncias. Para Friedemann, os resultados obtidos nas experiências acima referidas indicam que os capilares cerebrais são as estruturas responsáveis pela seleção da passagem de substâncias do sangue para o sistema nervoso. Vale referir aqui as experiências de Broman e Lindberg-Broman<sup>22</sup>: injetaram, em várias concentrações, soluções de substâncias lesivas em artérias cerebrais ou vasos piais, efetuando, também, perfusão dos vasos cerebrais; verificaram distúrbios da barreira hemoencefálica, os quais eram mais acentuados quando a lesão era feita na íntima do que se a injeção fosse praticada na adventícia; para esses autores, pois, aquela camada constituiria a estrutura endotelial dotada de faculdade seletiva. Por outro lado, King<sup>23</sup>, ampliando idéias de Rachmanow<sup>24</sup> e Mendel<sup>25</sup>, nega aos capilares encefálicos propriedades peculiares em relação aos vasos dos outros sistemas; tanto o endotélio vascular do sistema nervoso, como o dos outros órgãos, seriam fisiologicamente idênticos, e as particularidades de seu comportamento, no neuraxe, seriam devidas às propriedades de afinidade deste tecido. “Quando o corante é injetado na veia, o

18. Spatz, H. — Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre von Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Arch. f. Psychiat., **101**:267-358, 1933.

19. Mandelstam, M. — Beiträge zur vitalen Färbung des Zentralnervensystems mit basischen Farben; einleitende Untersuchungen. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., **90**:499-611, 1935.

20. Friedemann, U. — Blood-brain barrier. Physiol. Rev., **22**:125-145 (abril) 1942.

21. Friedemann, U. — Further investigations on the blood-brain barrier. The significance of the dzeta-potential in the problem of the blood-brain barrier and capillary permeability in general. J. Immunol., **32**:97-117 (fevereiro) 1937.

22. Broman, R. e Lindberg-Broman, A. M. — Estudo experimental das desordens na permeabilidade dos vasos cerebrais (barreira hemoencefálica) produzidas por agentes químicos e fisicoquímicos (sueco). Acta Physiol. Scand., **10**:102-125, 1945. Ref. in J. Ment. Sc., **92**:657-658 (julho) 1946.

23. King, L. S. — a) Some aspects of the hemoencephalic barrier. Proc. Assoc. Res. Nerv. a. Ment. Dis., **18**:150-177, 1938. b) The hemoencephalic barrier. Arch. Neurol. a. Psychiat., **41**:51-72 (janeiro) 1939.

24. Rachmanow, A. — Beiträge zur vitalen Färbung des Zentralnervensystem. Fol. Neurobiol., **7**:750-771, 1913.

25. Mendel, W. — Versuche über das Eindringen intravenös injizierten Trypanblau in das künstlich verletzte Grosshirn. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., **117**:148-162, 1928.

endotélio comporta-se como membrana semipermeável. A passagem das substâncias injetadas é determinada, em parte pela natureza da membrana, e em parte pelo que está de cada lado da membrana. Os dois meios, e o endotélio, formam um sistema complexo<sup>26</sup>. Assim, para King, o azul-tripán não cora o tecido nervoso porque este não apresenta afinidade para o corante; atribui o fato à inexistência de estroma conjuntivo no sistema nervoso central, tecido esse presente em todos os demais órgãos e que se cora facilmente pelo azul-tripán.

A nós não nos parece que o endotélio vascular do neuraxe se comporte da mesma forma que o dos demais órgãos. Aliás, atualmente, é este o ponto de vista de Stern<sup>26</sup>; assinala mesmo ter observado, por meio da microscopia vital, que difere, segundo os órgãos, o modo de passagem dos corantes do sangue para o líquido intersticial; a esta diferença fisiológica parece corresponder diversidade histológica. O estudo do ponto isoeletrico dos capilares<sup>27</sup> revela, igualmente, que ele varia segundo o órgão examinado. Aliás, a constituição anômica das barreiras entre sangue e neuraxe não parece restringir-se ao endotélio capilar. Wallace e Brodie<sup>28</sup>, revivendo conceito já expresso por Weed<sup>29</sup>, fizeram participar da barreira hemoliquórica o fluido extracelular do sistema nervoso central, existente nos espaços perineurônicos e pericapilares. As substâncias dissolvidas no sangue passariam, seletivamente, para o fluido extracelular e deste, pelos espaços perivasculares, atingiriam a região subaracnóidea. O equilíbrio se estabeleceria entre este humor e o fluido extracelular, e não entre o líquido e o plasma sangüíneo. As substâncias existentes no sangue passariam por uma fase seletiva, através das paredes dos pré-capilares do neuraxe, e uma fase mecânica, no trajeto para o espaço subaracnóideo. Recentemente<sup>30</sup>, o estudo da passagem de isótopos radioativos, do sangue para o líquido cefalorraqueano, permitiu confirmar esse ponto de vista, pois foi verificado que a passagem dos íons do sangue para o fluido extracelular (espaços linfáticos e pericapilares) do organismo em geral era dez vezes mais intensa que o acúmulo no líquido; é admissível, pois, que a passagem para o fluido extracelular de órgãos não pertencentes ao sistema nervoso se dê por difusão e ultrafiltração, ao passo que o acesso ao líquido cefalorraquídio é lento e seletivo.

Visando aclarar a questão, Aird e Strait<sup>15</sup> apresentaram um conceito que parece conciliar, em parte, os pontos de vista de Spatz, Friedemann e King: admitem que o endotélio capilar é o locus, tanto da barreira hemoencefálica, como da hemoliquórica. Para Broman e Lindberg-Broman<sup>22</sup>, como vimos, seria a íntima a camada endotelial dotada de propriedades seletivas; o endotélio, portanto, seria elemento comum a ambas as barreiras. O líquido poderia ser considerado como resultante direto do fluido extracelular do sistema nervoso. Para alcançar a intimidade das células nervosas, as substâncias provenientes do sangue teriam que transpor uma segunda barreira, denominada "cortical" por Aird e Strait e representada pela membrana interposta à substância lipídica do citoplasma nervoso e ao fluido aquoso extracelular. A ação secundária desta estrutura explicaria as variações de permeabilidade existentes entre as barreiras hemoliquórica e hemoen-

26. Stern, L. — Barreiras histo-hemáticas (tradução). *Therapia* (São Paulo), 7:11-16 (janeiro-junho) 1946.

27. Roskin, G. — Puntos isoeletricos de los capilares. *Rev. Cub. Med. Soviét.*, 1:78-82 (junho) 1946.

28. Wallace, G. B. e Brodie, B. B. — On the source of the cerebrospinal fluid. The distribution of bromide and iodide throughout the central nervous system. *J. Pharmacol. a. Exper. Therap.*, 70:418-427 (dezembro) 1940.

29. Weed, L. H. — Studies on cerebrospinal fluid. III: The pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to the arachnoid villi. *J. Med. Res.*, 31:51-110 (setembro) 1914.

30. Greenberg, D. M., Aird, R. B., Boelter, M. D. D., Campbell, W. W., Cohn, W. E. e Murayama, M. M. — A study with radioactive isotopes of the permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier to ions. *Am. J. Physiol.*, 140:47-64 (outubro) 1943.

cefálica. Vale referir que, evoluindo em seu conceito sôbre as barreiras entre sangue e neuraxe, Stern admite atualmente<sup>30</sup> que elas não existem sômente entre sangue e líquido intersticial: "barreiras semelhantes devem existir, também, entre as próprias células do líquido tecidual e até mesmo dentro das células, entre os diversos líquidos e as diferentes fases estruturais dêstes elementos anatômicos". A propósito da fisiologia dessa barreira cortical, devemos recordar que Overton já assinalara como característico da membrana celular o ser permeável aos corantes básicos e impermeável aos ácidos. Quanto a sua natureza, é oportuno salientar o fato de Weatherby<sup>31</sup> ter verificado que membranas artificiais de cefalina e lecitina apresentavam caracteres de permeabilidade semelhantes aos da barreira hemoencefálica; julga, mesmo, provável que "a barreira hemoencefálica seja constituída por um ou mais sistemas de membranas de membranas, cujo alto grau de seletividade seria devido a seu conteúdo em fosfolípides".

Em resumo, podemos conceituar\*: 1 — Há, entre sangue e tecido nervoso, um sistema capaz de controlar a passagem de elementos exógenos ou endógenos: a *barreira hemoencefálica*; 2 — A barreira hemoencefálica difere, fisiologicamente, da barreira hemoliquórica, embora de ambas participe, como substrato anatômico, o endotélio capilar; 3 — A diversidade funcional entre as barreiras hemoencefálica e hemoliquórica decorre da ação secundária da *barreira cortical* (Aird e Strait<sup>32</sup>), constituída pela membrana neurocelular.

Embora torne-se evidente que a barreira hemoencefálica é a única a desempenhar papel de relêvo nas trocas entre sangue e sistema nervoso central, seu estudo está adstrito a experiências in anima vili. No homem, portanto, apenas é acessível a barreira hemoliquórica; o estudo desta, porém, não deixa de ser importante, pois permite conhecer o comportamento dos endotélios capilares frente a determinadas substâncias. Os dados obtidos a respeito da barreira hemoliquórica representam indício dos processos que se efetuam na barreira hemoencefálica e fornecem elementos positivos para presumir do funcionamento desta última. Atualmente, Stern<sup>17</sup> admite que o líquido dos espaços subaracnóides "não é semelhante ao que preenche os espaços pericelulares, ao que banha diretamente os elementos nervosos e, por isso, êle dá uma representação aproximada do estado do meio em que vivem os elementos nervosos".

Estabelecido, assim, o conceito de barreira hemoencefálica e barreira hemoliquórica, resta-nos considerar a fisiologia dêstes aparelhos. As experiências com corantes de anilina indicam que "a permeabilidade dos capilares cerebrais independe da constituição química, tamanho molecular e solubilidade nos lípidos. Ela decorre unicamente da carga elétrica"<sup>33</sup>. Foi verificado que, em geral, os corantes básicos atravessam a barreira, o que não sucede com os ácidos. Estudos realizados com outras substâncias vieram demonstrar que, efetivamente, os capilares cerebrais são permeáveis aos corpos eletropositivos e impermeáveis aos eletronegativos. Pelo exame das fórmulas e propriedades fisicoquímicas das várias substâncias, Weatherby<sup>31</sup> concluiu que aquelas capazes de transpor a barreira hemoence-

31. Weatherby, J. H. — The artificial phospholipid membrane, semipermeability, and the blood-brain barrier. *J. Lab. a. Clin. Med.*, 23:1817-1820 (dezembro) 1943.

\* Devemos referir que, recentemente, van Rijssel [Circulation of the cerebrospinal fluid in *Carassius gibelio*. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 56:522-543 (novembro) 1946], estudando a circulação do líquido em carpas, chegou à conclusão de que as substâncias circulantes no sangue transpõem, em seu trajeto para o tecido nervoso, duas barreiras: a primeira, hemoliquórica, endotelial, entre sangue e fluido perivascular; a segunda, líquido-encefálica, ependimária, entre o fluido perivascular e o parênquima nervoso. Admite êste autor que sempre existe líquido entre sangue e tecido nervoso. Este modo de ver contraria fatos experimentais e conceitos já estabelecidos, pelo que sua aceitação demanda, certamente, o concurso de estudos mais aprofundados em outras espécies animais. Em princípio, não nos parece razoável que, em assunto tão complexo, observações feitas em peixes sejam aplicáveis ao homem, tanto mais que Stern já demonstrou que as barreiras entre sangue e neuraxe tornam-se cada vez mais complexas com o desenvolvimento filogenético.

fálica existem, no pH do sangue, ao menos em parte, como moléculas não ionizadas; a barreira seria impermeável aos corpos sob forma iônica. Isto se explicaria pela ionização das moléculas de lecitina ou cefalina, cuja natureza depende do pH do meio em contacto com as membranas; os ions com naturezas iguais aos desta são repelidos, mas as moléculas não ionizadas podem penetrar.

Devemos salientar, ainda, que a barreira entre sangue e sistema nervoso sofre variações fisiológicas, não constituindo, pois, um aparelho estático. Stern, que estudou inúmeros aspectos da barreira hemoliquórica, descreve<sup>32</sup> a existência de uma conexão onto e filogenética entre seu desenvolvimento e a evolução do sistema nervoso central. Embora Katzenelbogen<sup>30</sup>, posteriormente, fornecesse resultados negativos, Stern e Peyrot<sup>33</sup> e, recentemente, Kalz e col.<sup>34</sup> são de opinião que, em crianças e animais jovens, a permeabilidade dos endotélios encefalomedulares esteja aumentada. Estes últimos comparam o estado da barreira hemoliquórica nas crianças normais ao que se verifica em adultos sífilíticos; nas crianças com sífilis congênita pode haver passagem de reaginas luéticas do sangue para o líquor, dando falsa impressão de neurosífilis; além disso, a maior permeabilidade explica os melhores resultados obtidos pela arsenoterapia em crianças neuroluéticas.

É geralmente admitido que a barreira também esteja enfraquecida durante a prenhez e períodos menstruais<sup>35</sup>. Outrossim, a hipertermia parece favorecer a transposição dos endotélios cerebrospinais pelas drogas circulantes no sangue (Flatau<sup>36</sup>, Kant e Mann<sup>37</sup>, Mehrtens e Pouppirt<sup>38</sup>). Admitem alguns<sup>39</sup> que as variações da pressão osmótica do sangue possam afetar a barreira hemoliquórica. O estado coloidal também repercutiria sobre o funcionamento deste aparelho: à labilidade do plasma, revelada pelo aumento da hemossedimentação, corresponderia aumento da permeabilidade capilar<sup>37</sup>.

## APLICAÇÕES PRÁTICAS DO CONCEITO DE BARREIRA HEMOENCEFALICA

### VARIAÇÕES ARTIFICIAIS DA BARREIRA HEMOENCEFALICA

Várias investigações têm sido realizadas com o intento de aumentar a passagem de drogas do sangue para o sistema nervoso, ou de evitar o acesso, a este tecido, de substâncias tóxicas.

1. *Aumento artificial da permeabilidade* — Heilig e Hoff<sup>35</sup>, fazendo estudos com a uranina, obtiveram diminuição da resistência da barreira hemoliquórica pelo emprêgo de extratos tireóideos e ovários. Flatau<sup>36</sup>, porém, pelo uso iso-

32. Stern, L. — Direct chemical action upon nerve centres in biology and medicine. *Nature*, **156**:7-9 (7 julho) 1945.

33. Stern, L. e Peyrot, R. — Le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **96**:1124-1126 (6 maio) 1927.

34. Kalz, F., Friedman, H., Schenker, A. e Fischer, I. — Permeability of blood-spinal fluid barrier in infants and in normal and syphilitic adults. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **58**:55-64 (julho) 1946.

35. Heilig, R. e Hoff, H. — Menstruation und Liquor. *Klin. Wehnschr.*, **3**:2049-2051 (4 novembro) 1924.

36. Flatau, E. — a) La chromoneuroscopie. *Rev. Neurol.*, **45**:5-10 (janeiro) 1926. b) Recherches expérimentales sur la perméabilité de la barrière nerveuse centrale. *Rev. Neurol.*, **46**:521-540 (dezembro) 1926.

37. Kant, F. e Mann, F. — Experimentelle Untersuchungen über die Blutliquorschranke. *Arch. f. Psychiat.*, **85**:394-403, 1928.

38. Mehrtens, H. G. e Pouppirt, P. S. — Effect of hyperpyrexia. produced by baths, on permeability of the meninges. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, **28**:287-288 (janeiro) 1929.

39. Stern, L., Zeitlin, S. M. e Gozman, R. M. — L'influence des changements de la pression osmotique du sang sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **99**:365-367 (6 julho) 1928.

lado de extratos tireóideos, bem como de hipófise e epífise, não obteve modificações do comportamento endotelial. Duran-Reynals<sup>40</sup> e Friedemann e Elkeles<sup>41</sup> estudaram a ação sobre a barreira hemoencefálica dos extratos testiculares e da adrenalina, respectivamente; ambos verificaram que a permeabilidade dos capilares aumentava com o emprêgo dessas substâncias, tendo os últimos denominado de efeito auxoneurotrópico a tal propriedade da epinefrina.

Quanto à repercussão das moléstias do sistema nervoso sobre a barreira hemoencefálica, devem-se citar os estudos de Faber<sup>41</sup>, que obteve, em macacos com poliomielite, coloração do neuraxe por meio de injeções intravenosas de azul-tripán. Stern<sup>5</sup> observou que as toxinas da difteria, tétano e tuberculose determinavam, em cobaias, o enfraquecimento da barreira hemoliquórica a cristalóides; a infecção experimental de coelhos com o *Bacillus anthracis* produzia o mesmo resultado, havendo, também, alterações em relação aos colóides. Kral<sup>42</sup>, Vonkennel<sup>43</sup> e Walter<sup>44</sup> verificaram aumento da permeabilidade da barreira hemoliquórica durante a malária, tal como acontece com a febre recorrente<sup>45</sup>. Stern<sup>46</sup> verificou notável redução da resistência da barreira hemoliquórica em relação a colóides e bismuto injetado na veia, em consequência da intoxicação crônica pelo álcool. Resultados semelhantes foram obtidos com a intoxicação pelo arsênico, monóxido de carbono, ácido cianídrico, ácido sulfídrico<sup>47</sup> e morfina<sup>48</sup>. Quanto aos meios físicos, foi notado que a diatermia, em altas doses, produz diminuição da resistência da barreira hemoliquórica<sup>49</sup>, mesmo a cristalóides que normalmente não conseguem transpor os capilares<sup>50</sup>. Stern, Romel e Guertchikowa<sup>51</sup> provocaram alterações do pH do sangue, entre os valores 6,61 e 7,72, observando que os desvios para mais ou para menos determinavam aumento da permeabilidade dos endotélios cerebrospinais tanto em relação a cristalóides, como a colóides; efeitos mais acentuados eram obtidos com os pH mais baixos. Stern, Kassil e Lokchina<sup>52</sup> obtiveram, em

40. Duran-Reynals, F. — General permeability-increasing effect of factor from mammalian testicle on blood capillaries. *Yale J. Biol. a. Med.*, 11:601-612 (julho) 1939.

41. Faber, H. K. — Visualization of preparalytic lesions of poliomyelitis by intravital staining. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 35:10-12 (outubro) 1936.

42. Kral, A. — Untersuchungen über das Verhalten der Blutliquorschranke während der Malaria-Behandlung der progressiven Paralyse, nebst weiteren Permeabilitätsbestimmungen mittels der Walterschen Brommethode bei Psychosen. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 117:315-329, 1928.

43. Vonkennel, J. — Wismutbehandlung zwischen den Fieberattacken der Impfmalaria auf Grund quantitativer Bi-Bestimmungen im Liquor. *Münch. med. Wchnschr.*, 74:64-66 (14 janeiro) 1927.

44. Walter, F. K. — Der Einfluss der Malaria-Behandlung auf die Permeabilität der Blutliquorschranke. *Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk.*, 117-119:699-715, 1931.

45. Bieling, R. e Weichbrodt, R. — Austauschbeziehungen zwischen Blut, Liquor und Gehirn. *Deutsche med. Wchnschr.*, 51:551-554, 1925.

46. Stern, L., Kassil, G. N. e Lokchina, E. L. — Effect of l'alcool et du CO sur le passage du bismuth du sang dans le liquide céphalo-rachidien. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 97:648-650 (26 agosto) 1927.

47. Stern, L. e Lokchina, E. L. — Effect de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone (gas de l'éclairage), l'hydrogène sulfuré et l'acide cyanhydrique, sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 97:647-648 (26 agosto) 1927.

48. Lemaire, H. e Debré, R. — Études sur le passage des sérums antitoxiques dans le liquide céphalo-rachidien. *J. de Physiol. et de Path. Gén.*, 13:233, 1911.

49. Spiegel, E. A. e Quastler, H. — Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluss von Röntgenstrahlen und Diathermie auf die Durchlässigkeit der Blutliquorschranke. *Wien. med. Wchnschr.*, 81:1059-1061 (8 agosto) 1931.

50. Stern, L., Zeitlin, S. M. e Rapoport, H. H. — L'influence de la diathermie sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 103:299-301 (7 fevereiro) 1930.

51. Stern, L., Romel, E. L. e Guertchikowa, C. A. — L'influence des changements du pH du sang sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 99:363-364 (6 julho) 1928.

52. Stern, L., Kassil, G. N. e Lokchina, E. L. — Effect de l'anaphylaxie sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 99:451-452 (13 julho) 1928.

coelhos, enfraquecimento da barreira hemoliquórica, por intermédio de choques anafiláticos.

Fröhlich e Zak<sup>55</sup> realizaram experiências em sapos com o acetato de teofilina sódica, verificando notável aumento da permeabilidade dos capilares cerebrospinais em relação ao ferrocianeto de sódio, que normalmente não consegue penetrar no sistema nervoso. Experiências com resultados semelhantes foram efetuadas em camundongos e cobaias. O comportamento da barreira hemoencefálica foi estudado, também, no tocante à fucsina, uranina e morfina, sendo verificado que estas substâncias atingiam com maior facilidade o neuraxe após as injeções de teofilina. Fröhlich e Zak relacionam estes resultados com o aumento da permeabilidade dos capilares em geral atribuído a este diurético. Tal processo foi utilizado para aumentar a concentração de arsênico no líquido. Cooke e col.<sup>54</sup> estudaram o efeito desta droga e das injeções de adrenalina e pituitrina, porém não verificaram lesões difusas do sistema nervoso central após inoculação intravenosa de vírus do herpes e pseudo-raiva. Contudo, Le Fèvre de Arric e Millet<sup>55</sup> obtiveram, sob a influência da urotropina, encefalites fatais após a introdução de vírus do herpes na veia; os animais inoculados e que não haviam recebido urotropina não tiveram encefalite. Estes autores verificaram, ainda, que sais e ácidos biliares, uréia, salicilato de sódio e brometo de potássio apresentam propriedades semelhantes às da teofilina e urotropina. Weir<sup>56</sup> observou que injeções intracisternais de brometo de sódio, em quantidade apenas suficiente para alterar levemente o teor sanguíneo, abaixavam a resistência da barreira hemoliquórica ao bromo, alterando também seu comportamento em relação ao potássio e sódio.

Alguns autores<sup>57</sup> observaram, pela drenagem do líquido cefalorraqueano, aumento da permeabilidade da barreira hemoliquórica, tendo o processo sido utilizado no tratamento da neurosífilis, com o fim de facilitar o acesso de salvarsan ao neuraxe. Essa ação é atribuída à hiperemia subsequente à drenagem liquórica. Desenvolvendo essas idéias, Kubie<sup>58</sup> sugeriu, no tratamento de infecções nervosas, prolongada drenagem do líquido, associada a injeções intravenosas de soluções hipotônicas, ou à ingestão de grande quantidade de líquidos. Fremont-Smith, Putnam e Cobb<sup>59</sup> utilizaram esse processo no tratamento da esclerose em placas.

O fato de que os processos toxinfeciosos das meninges são acompanhados pelo aumento de permeabilidade da barreira hemoliquórica levou alguns autores<sup>60</sup>

53. Fröhlich, A. e Zak, E. — Über medicamentöse Beeinflussung des Gewebsdurchlässigkeit. Wien. klin. Wchnschr., 39:493-497, 1926.

54. Cooke, B. T., Hurst, E. W. e Swan, Ch. — Routes of entry into the nervous system of virus introduced into the bloodstream. Experiments with the viruses of pseudo-rabies, herpes and infectious myxomatosis. Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sc., 20:129-138 (junho) 1942.

55. Le Fèvre de Arric, M. e Millet, M. — Localisation de virus herpétique sur le névraxe par voie sanguine sous l'influence d'agents modificateurs de la barrière hémato-encéphalique. Compt. rend. Soc. de Biol., 14:782-784, 1926.

56. Weir, E. G. — The effects of intracisternal injection of sodium bromide upon the blood-spinal fluid barrier. Am. J. Physiol., 143:83-88 (janeiro) 1945.

57. a) Gilpin, S. F. e Earley, T. B. — Drainage of cerebrospinal fluids as a factor in the treatment of nervous syphilis. J. A. M. A., 66:260-262, 1916. b) Dercum, F. X. — The functions of the cerebrospinal fluid with a special consideration of spinal drainage and of intraspinal injections of arsenhenamized serum. Arch. Neurol. a. Psychiat., 3:230-251 (março) 1920. c) Hoff, H. — Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen des Salvarsans in das Zentralnervensystem. Jahrb. f. Psychiat. u. Neurol., 42:201, 1923.

58. Kubie, L. S. — Forced drainage of the cerebrospinal fluid, in relation to the treatment of infections of the central nervous system. Arch. Neurol. a. Psychiat., 19:997-1005 (junho) 1928.

59. Fremont-Smith, F., Putnam, T. J. e Cobb, S. — Forced drainage of the central nervous system. Arch. Neurol. a. Psychiat., 23:219-227 (fevereiro) 1930.

60. a) Mehrtens, H. G. e McArthur, C. G. — Therapy of neurosyphilis judged by arsenic penetration of meninges. Methods of treating neurosyphilis. Arch. Neurol. a. Psychiat., 2:369-375, 1919. b) Mutermilch, S. e Salamon, E. — Passage du bismuth et de l'arsenic à travers la barrière vasculo-méningée, chez l'homme, sous l'influence d'une méningite aseptique. Compt. rend. Soc. de Biol., 98:1113-1115 (27 abril) 1928.

a utilizar a meningite asséptica com o fim de facilitar a passagem de arsênico do sangue para o liquor. A inflamação meníngea pode ser provocada pela injeção intraspinal de substâncias estranhas, como soluto fisiológico e soro. A questão foi estudada experimentalmente por Flatau<sup>60</sup>. Flexner e Amoss<sup>61</sup> verificaram, em macacos, que anticorpos do sangue passavam com facilidade do sangue para o líquido cefalorraquídeo, após a produção de meningite asséptica, por meio de administrações intratecaes de soro de cavalo.

No estudo dos fatores que aumentam a permeabilidade dos capilares cerebrospinaes, ocupa posição especial o trauma, pelo papel que pode desempenhar na determinação de moléstias do sistema nervoso central, ao facilitar a passagem de tóxicos ou germes do sangue para o neuraxe<sup>62</sup>. Sob a ação dos traumatismos, este tecido comporta-se como qualquer outro, desaparecendo a seletividade dos endotélios encefalomedulares não só em relação aos corantes<sup>12, 63</sup>, como aos vírus<sup>64</sup>. Dêstes conhecimentos sobre a ação do trauma decorrem os efeitos obtidos pela drenagem do líquido cefalorraqueano; além disso, têm sido verificadas alterações da barreira hemoliquórica após pneumencefalografias, anestésias espinaes e ventriculografias.

2. *Diminuição artificial da permeabilidade* — É evidente a importância científica que reveste o aumento artificial da resistência da barreira hemoencefálica em processos infecciosos e pós-traumáticos e, principalmente, tóxicos. Spiegel e Quastler<sup>65</sup> verificaram que as aplicações röntgenterápicas provocam aumento da resistência da barreira hemoliquórica à passagem da uranina injetada intravenosamente. Aird<sup>66</sup> verificou que o corante supravital vermelho-brilhante, tanto em animais como em pacientes portadores de estados convulsivos, diminuía sensivelmente a permeabilidade da barreira hemoencefálica e exercia ação protetora. Este corante, segundo verificações espectrofotométricas, reduzia de 40% a passagem de cloridrato de cocaína para o líquido cefalorraqueano. O mesmo efeito foi obtido em relação a outros agentes convulsivantes. Foi comprovado, mais, que o corante não atuava diretamente sobre o sistema nervoso central, nem neutralizava os agentes epileptógenos circulantes. Portanto, sua ação se fazia sentir exclusivamente sobre os endotélios encefalomedulares. Em trabalho posterior, Aird e Strait<sup>18</sup> puderam verificar que o vermelho-tripan atuava de maneira idêntica ao vermelho-brilhante, reduzindo consideravelmente a passagem de cocaína para o neuraxe. Estas substâncias coram seletivamente os endotélios capilares que, como sabemos, devem ser considerados como locus primário das barreiras hemoliquórica e hemoencefálica. As diversidades entre estes dois sistemas refletem-se na

61. Flexner, S. e Amoss, H. L. — The passage of neutralizing substances from the blood into the cerebrospinal fluid in actively immunized monkeys. *J. Exper. Med.*, **28**:11, 1918.

62. Bittencourt, J. M. T. e Canelas, H. M. — Trauma e neurosífilis. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **3**:347-408 (dezembro) 1945.

63. a) MacCurdy, J. T. e Evans, H. M. — Experimentelle Läsionen des Zentralnervensystems, untersucht mit Hilfe der vitalen Färbung. *Berl. klin. Wechnschr.*, **49**:1695, 1912. b) Macklin, C. C. e Macklin, M. T. — A study of brain repair in the rat by the use of trypan blue, with special reference to the vital staining of the macrophages. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **3**:353-394 (abril) 1920. c) Broman, T. — Über die Blut-Hirnschranke, ihre Bedeutung und ihre Beziehung zur Blutliquorschranke. *Arch. f. Psychiat.*, **112**:309-326, 1940.

64. a) Nicolau, S. e Galloway, I. A. — Nouvelles recherches sur le virus de l'encéphalomyélite enzootique (maladie de Borna). *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **100**:534-536 (1 março) 1929. b) Zwick, W., Seifried, O. e White, J. — Weitere Beiträge zur Erforschung der Bornaschen Krankheit des Pferdes. *Arch. f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk.*, **50**:511-545 (18 junho) 1929. c) Sawyer, W. A. e Lloyd, W. — Use of mice in tests of immunity against yellow fever. *J. Exper. Med.*, **54**:533-555 (outubro) 1931. d) Lennette, E. H. e Hudson, N. P. — Blood-central nervous system barrier in experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, **34**:470-472 (maio) 1936. e) Burnet, F. M. e Lush, D. — Infection of the central nervous system by louping-ill virus; investigations by quantitative egg membrane technique. *Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sc.*, **10**:233-240 (setembro) 1938.

65. Aird, R. B. — Mode of action of brilliant vital red in epilepsy. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **42**:700-723 (outubro) 1939.

diferença verificada quanto à passagem do alcalóide para o tecido nervoso (redução de 31%) e para o líquido cefalorraquidiano (redução de 40%), após a injeção de vermelho-tripan.

#### COMPORTAMENTO SELETIVO DA BARREIRA HEMOENCEFÁLICA

O comportamento seletivo da barreira hemoencefálica em relação às cargas elétricas das substâncias circulantes reflete-se no modo de ação de diversas substâncias, como toxinas, anticorpos, vírus, parasitos e drogas.

1. *Permeabilidade às toxinas* — Quanto à toxina tetânica, concordam com o ponto de vista de Meyer e Ransom<sup>3</sup> os resultados obtidos por Friedemann e col.<sup>66</sup>, que os levaram às seguintes conclusões: a toxina tetânica injetada no músculo chega ao neuraxe mesmo se a via circulatória estiver impedida por grande quantidade de antitoxina circulante; a toxina tetânica chega ao neuraxe através dos nervos motores; o tétano local é de origem central; a toxina tetânica não atinge o sistema nervoso central pela circulação, pois os capilares cerebrospinais lhe são impermeáveis. É preciso assinalar, porém, que as idéias de Friedemann e col. não representam conceito unanimemente aceito: ainda há autores<sup>67</sup> que admitem a existência da via hematogênica. Bieling e Gottschalk<sup>68</sup> injetaram a toxina diftérica na veia e a pesquisaram nos órgãos, não a tendo encontrado no cérebro. Por outro lado, o rato é quase imune à toxina injetada pelas vias comuns e altamente sensível à inoculação intracerebral; Friedemann<sup>69</sup> verificou que o fato não é explicável pela teoria de Roux e Borrel<sup>14</sup>, de que a toxina fôsse desviada do cérebro pela absorção por outros órgãos, mas deve-se à impermeabilidade que os capilares encefálicos apresentam em relação à toxina; aliás, o mesmo parece ocorrer nos coelhos. As lesões produzidas pela toxina botulínica no sistema nervoso autônomo são de distribuição periférica e não central; também quanto ao sistema cerebrospinal a toxina age nas terminações motoras e não no neuraxe; a barreira hemoencefálica é impermeável à toxina botulínica<sup>69</sup>. A toxina disenterica (bacilos tipo Shiga-Kruse) produz lesões dispersas e hemorragias no sistema nervoso central (medula) de coelhos, o que indica lesão dos capilares<sup>70</sup>; ainda é impossível dizer se ela atravessa os capilares intactos. Burnet e Kellaway<sup>71</sup>, baseados em estudos farmacológicos, e Friedemann<sup>21</sup>, estudando o efeito auxoneurotrópico em coelhos, demonstraram que a toxina estafilocócica não atravessa a barreira hemoencefálica, sendo cerca de 10 vezes mais tóxica por injeção intracerebral

66. Friedemann, U., Zuger, B. e Hollander, A. — a) Investigations on the pathogenesis of tetanus. I: The permeability of the central nervous system barrier to tetanal toxin. Passive immunity against toxin introduced by various routes. *J. Immunol.*, **36**:473-484 (maio) 1939. b) II: The influence of section of nerve on the neutralization of intramuscularly injected tetanal toxin by circulating antitoxin. *J. Immunol.*, **36**:485-488 (maio) 1939.

Friedemann, U., Hollander, A. e Tarlov, I. M. — Investigations on the pathogenesis of tetanus. *J. Immunol.*, **40**:325-364 (março) 1941.

67. Meyer, F. K. — Critical analysis of the blood-brain barrier. *J. Nerv. a. Ment. Dis.*, **99**:768-782 (maio) 1944.

68. Bieling, R. e Gottschalk, A. — Bindung, Ausscheidung und Vernichtung von Toxinen im Körper. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, **99**:142-165, 1923.

69. Dickson, E. C. e Shevsky, R. — a) Studies on the manner in which the toxin of *Clostridium botulinum* acts upon the body. I: The effect upon the autonomic nervous system. *J. Exper. Med.*, **37**:711-732 (maio) 1923. b) II: The effect upon the voluntary nervous system. *J. Exper. Med.*, **38**:327-346 (outubro) 1923.

70. Doerr, R. e Seidenberg, S. — Die Lokalisation im Lendenmark nach der Vergiftung mit Dysenterietoxin und nach Infektionen mit Poliomyelitis- und Herpesvirus. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, **110**:72-90 (4 novembro) 1936.

71. Burnet, F. M. e Kellaway, C. H. — Recent work on staphylococcal toxins, with special reference to interpretation of Bundaberg fatalities. *Med. J. Austral.*, **172**:295-301 (30 agosto) 1930.

que intravenosa. Friedemann e Elkeles<sup>72</sup> demonstraram que a toxina da *disenteria das ovelhas* (lamb-dysentery) e o veneno de cobra conseguem franquear a barreira hemoencefálica.

As cargas elétricas das toxinas, devem-se, possivelmente, ou à ionização de um grupo da molécula, ou à adsorção de ions. Foi verificado que as toxinas que não atravessam a barreira, ou só com dificuldade o fazem, possuem carga elétrica negativa: tetânica, diftérica, botulínica, estafilocócica; por outro lado, a toxina da lamb-dysentery é isoelétrica no pH do sangue, sendo eletropositivo o veneno de cobra. Friedemann<sup>71</sup> relaciona o período de incubação das toxinas a seu respectivo dzeta-potencial, isto é, à diferença de potencial entre a dupla camada elétrica na superfície das partículas, e o líquido circundante. O estudo deste potencial permite avaliar quantitativamente a permeabilidade das toxinas, o que se não consegue apenas pela determinação da carga elétrica. Os resultados obtidos por esse autor revelam que as toxinas diftérica, tetânica e botulínica possuem dzeta-potencial muito mais baixo que o da toxina estafilocócica; o dzeta-potencial da toxina da lamb-dysentery é zero e o do veneno de cobra é positivo no pH 7,4.

2. *Permeabilidade aos anticorpos* — É discutida a permeabilidade da barreira hemoencefálica aos anticorpos. Os que admitem a intransponibilidade dos capilares cerebrospinais baseiam-se no resultado precário da soroterapia no tétano e na poliomielite, e nas experiências de Roux e Borrel<sup>73</sup>, demonstrando que coelhos altamente imunizados ativa ou passivamente contra o tétano não ficavam protegidos contra a injeção intracerebral de uma única dose letal da toxina. Porém, Descombey<sup>73</sup> e Mutermilch e Salamon<sup>74</sup> obtiveram resultados opostos: cobaias imunizadas ativa ou passivamente contra a toxina tetânica ficavam protegidas da inoculação cerebral de quantidades atingindo até vinte doses letais. Essa discordância deve ser atribuída ao fato de que a dose letal intracerebral de toxina tetânica é cerca de cem vezes maior para o coelho que para a cobaia. Freund<sup>75</sup> trabalhou com a febre tifóide, encontrando anticorpos no neuraxe, após imunização ativa ou passiva, em título maior que no líquor; este fato e a verificação de que os anticorpos penetram no encéfalo em tempo muito menor que no líquido cefalorraqueano destrói a suposição de que esses corpos atinjam o encéfalo por via líquórica. Experiências de Weichsel e Salfeld<sup>76</sup> — que demonstraram a presença de antitoxina em cérebro livre de sangue, após imunização passiva com antitoxina homóloga e heteróloga — e trabalhos de outros autores<sup>77</sup> levam à conclusão de que os capilares cerebrais são permeáveis aos anticorpos. Entretanto, sua concentração no neuraxe é muito inferior à sangüínea, motivo que justifica a administração intra-raquídica de antitoxinas.

3. *Permeabilidade aos vírus* — Yuien<sup>78</sup> observou que soluções injetadas nos nervos eram levadas à medula pelos espaços perineurais; notou, ainda, que a

72. Friedemann, U. e Elkeles, A. — The blood-brain barrier in infectious diseases. Its permeability to toxins in relation to their electrical charges. *Lancet*, **236**:719-724 (7 abril) 1934 e **236**:775-777 (14 abril) 1934.

73. Descombey, P. — a) Vaccination du cobaye par injection intracérébrale d'anatoxine tétanique. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **92**:482-483, 1925. b) Sur la vaccination du cobaye contre le tétanos par injection intracérébrale d'anatoxine tétanique. *Ann. Inst. Pasteur*, **43**:534-643 (maio) 1929.

74. Mutermilch, S. e Salamon, E. — Sur la vaccination du lapin et du cobaye contre le tétanos cérébral. *Ann. Inst. Pasteur*, **45**:85-101, 1930.

75. Freund, J. — Accumulation of antibodies in the central nervous system. *J. Exper. Med.*, **51**:889-902 (junho) 1930.

76. Weichsel, M. e Salfeld, H. — The passage of diptheria antitoxin into the brain. *J. Infect. Dis.*, **61**:73-78 (julho-agosto) 1937.

77. a) Abel, J. J. e Chalian, W. — Researches on tetanus. VII: At what point in the course of tetanus does antitetanic serum fail to save life? *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **62**:610-633, 1938. b) Néllis, P. — L'hypothèse d'une immunité méningée locale peut-elle être défendue? *Rev. d'Immunol.*, **6**:159-182 (maio) 1940.

78. Yuien, K. — On direction of lymphatic stream in nerve. *Fol. Anat. Jap.*, **6**:301-309 (julho) 1928.

circulação linfática era centrípeta no nervo motor e centrífuga no sensitivo. A disseminação neural centrípeta foi posteriormente demonstrada para a raiva e outros vírus neurotrópicos. Porém, como os vírus não são encontrados no líquido cefalorraquídeo, há autores<sup>79</sup> que admitem a disseminação axônica. Normalmente, os vírus neurotrópicos não são encontrados no sangue. Entretanto, experiências em animais mostraram que, após injeções intravenosas, os vírus da poliomielite, raiva, moléstia de Borna, herpes, *lopping-ill*, pseudo-raiva, encefalite de Saint Louis, estomatite vesicular, febre amarela, encefalomielite eqüina, não atravessam a barreira hemoencefálica<sup>80</sup>. Segundo verificações experimentais<sup>81</sup>, os vírus do herpes e da pseudo-raiva, injetados na veia, atingem as vísceras, inicialmente; daí alcançam os gânglios espinais e a medula, de onde se disseminam a outras porções do sistema nervoso. Quando inoculado diretamente na carótida, o vírus do herpes determina encefalites difusas em alguns casos, porém sempre ocorrem focos viscerais, que podem constituir o ponto de partida no trajeto para o neuraxe. Alguns vírus neurotrópicos só transpõem a barreira após infectar o endotélio dos capilares cerebrospinais. O vírus da peste aviária franqueia os capilares de galinhas, camundongos e cobaias<sup>81</sup>; contudo, a travessia da barreira está ligada à virulência dos germes, porquanto os agentes desta moléstia, quando pouco virulentos, não a atravessam<sup>82</sup>. Por outro lado, há diversidade de comportamento de acôrdo com as espécies e com a idade: o vírus da febre amarela tipo neurotrópico transpõe a barreira no ouriço (*Erinaceus europeus*)<sup>83</sup> e no rato jovem<sup>81</sup>, mas não a atravessa no rato adulto. De maneira geral, pode-se concluir que, nos animais de laboratório, a barreira hemoencefálica é impermeável, no sentido físico, a todos os vírus neurotrópicos, com exclusão do vírus da peste aviária, dado seu caráter pantrópico.

Todos os vírus neurotrópicos apresentam carga elétrica negativa<sup>80a</sup>. Tem importância o estudo da carga do vírus da peste aviária: observações de Doerr e Gold<sup>84</sup> e dados colhidos por Friedemann<sup>80</sup> parecem mostrar que suas raças virulentas são neutras no pH do sangue, ou mesmo eletropositivas.

79. a) Goodpasture, E. W. e Teague, O. — Transmission of virus of herpes febrilis along nerves in experimentally infected rabbits. *J. Med. Res.*, **44**:139-184 (dezembro) 1923. b) Goodpasture, E. W. — Axis-cylinders of peripheral nerves as portals of entry to central nervous system for virus of herpes simplex in experimentally infected rabbits. *Am. J. Pathol.*, **1**:11-28 (janeiro) 1925. c) Fairbrother, R. W. e Hurst, E. W. — Pathogenesis of, and propagation of virus in. experimental poliomyelitis. *J. Pathol. a. Bacteriol.*, **33**:17-45 (janeiro) 1930. d) Hurst, E. W. — Further contribution to pathogenesis of experimental poliomyelitis; inoculation into sciatic nerve. *J. Pathol. a. Bacteriol.*, **33**:1133-1143 (outubro) 1930. e) Hurst, E. W. — The newer knowledge of virus disease of the nervous system; a review and an interpretation. *Brain*, **59**:1-34 (março) 1936.

80. a) Friedemann, U. — Permeability of the blood-brain barrier to neurotropic virus. *Arch. Pathol.*, **35**:912-931 (junho) 1943. b) Lennette, E. H. e Koprowski, H. — Comparative selectivity of the extraneural and intracerebral neutralization tests in following the antibody response in man to vaccination with Western equine encephalomyelitis virus. *J. Immunol.*, **52**:343-354 (abril) 1946.

81. a) Doerr, R., Seidenberg, S. e Whitman, L. — Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, **112**:732-753, 1931. b) Doerr, R. e Seidenberg, S. — Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, **113**:671-681 (19 março) 1932. c) Doerr, R. e Seidenberg, S. — Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest. *Entwicklungsgang der Septicämie des infizierten Huhnes. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, **114**:276-283, 1932.

82. Lagrange, E. — Études sur la peste aviaire d'Égypte. *Ann. Inst. Pasteur*, **48**:208-267 (fevereiro) 1932.

83. Findlay, F. M. e Clarke, L. F. — The susceptibility of the hedgehog to yellow fever. II: The neurotropic virus. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, **28**:335-346 (27 novembro) 1934.

84. Theiler, M. — Studies on the action of yellow fever virus in mice. *Ann. Trop. Med.*, **24**:249-272 (8 julho) 1930.

85. Doerr, R. e Gold, E. — Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest. V: Analyse der Septicämie des infizierten Huhnes. Quantitative Verhältnisse der Virusadsorption in vitro. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, **113**:645-670 (19 março) 1932.

4. *Permeabilidade a parasitos* — Sabe-se que o *Treponema pallidum*, o espiroqueta da febre recorrente, o *Trypanosoma gambiense* e o *T. rhodense* conseguem transpor a barreira. Broom, Brown e Hoare<sup>86</sup>, por meio de estudos de microcataphorese<sup>87</sup> com várias raças de tripanosomas e outros hemoflagelados, puderam verificar que algumas formas hemáticas eram eletronegativas e outras, eletropositivas, no pH 7,2. Estas pesquisas têm grande interesse para a solução da controvertida questão da existência de raças dermo e neurotrópicas de *Treponema pallidum*.

5. *Permeabilidade às drogas* — O fato de uma droga atuar sobre o sistema nervoso central não significa que atravesse a barreira, pois sua ação pode ser indireta<sup>88</sup>. Só o achado da substância no neuraxe, subsequente a administração parenteral, pode revelar transposição da barreira hemoencefálica. Desta forma, pôde-se estabelecer que este aparelho é permeável aos alcalóides (estricnina, morfina, cocaína), sendo relativamente impermeável aos brometos, iodetos e tiocianatos<sup>89</sup>; é praticamente impermeável ao iodo<sup>90</sup> e ao ferrocianeto de sódio<sup>91</sup>. Em indivíduos sem alterações meníngeas, os *arsenicais* dificilmente conseguem atravessar a barreira<sup>90</sup>; segundo Voegtlin e col.<sup>91</sup>, a arsfenamina, neoarsfenamina e argentarsfenamina são pouco eficazes; a sulfarsfenamina, a triparsamida e o ácido 3-amino-4-oxifenolarsônico franqueiam com mais facilidade os endotélios dos capilares cerebrosplinais. Também aqui observa-se estreita correlação entre carga elétrica e permeabilidade da barreira: são eletronegativos os iodetos, brometos, tiocianatos, ferrocianeto de sódio, arsfenaminas; os alcalóides são eletropositivos. Quanto ao *bismuto*, ocorre fato paradoxal: os sais de bismuto metálico (eletropositivo), em geral, não atravessam a barreira hemoencefálica, enquanto que os sais de bismuto metalóidico (eletronegativo) conseguem, em percentagem elevada, atingir no líquor taxas que representam 0,33 a 0,50 da do sangue, e também no tecido nervoso foram encontrados<sup>92</sup>.

Merecem considerações especiais as drogas bacteriostáticas. Neste capítulo, temos de nos socorrer das pesquisas que visaram determinar o modo de ação da barreira hemoliquórica, pesquisas essas que só nos fornecem dados presuntivos sobre o comportamento da barreira hemoencefálica. Relataremos, pois, em conjunto, os estudos feitos a respeito da permeabilidade de ambas as barreiras às substâncias bacteriostáticas.

86. Broom, J. C., Brown, H. C. e Hoare, C. A. — Studies in microcataphoresis; electric charge of Haemoflagellates. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg., **30**:87-100 (21 maio) 1936.

87. Brown, H. C. e Broom, J. C. — Studies in microcataphoresis. Proc. Roy. Soc., Biol., **119**:231-244 (fevereiro) 1936.

88. Heymans, C. — Rôle of cardioaortic and carotid-sinus nerves in reflex control of respiratory center. New England J. Med., **219**:157-159 (4 abril) 1938.

89. Gildea, E. F. e Man, E. B. — Distribution of iodine in blood serum and in cerebrospinal fluid. Arch. Neurol. a. Psychiat., **49**:93-97 (janeiro) 1943.

90. a) Rudolf, R. D. e Bulmer, F. M. R. — The fate of arsenic after intravenous or intrathecal injection. Am. J. Med. Sc., **105**:47-53 (janeiro) 1923. b) Kolls, A. C. e Youmans, J. B. — Quantitative studies with arspenamine. II: Distribution and excretion after intravenous injection. Bull. Johns Hopkins Hosp., **34**:181-184 (junho) 1923. c) Underhill, F. P. e Dimick, A. — The distribution of arsenic in the tissues after serial administration of neoarsphenamine. Am. J. Physiol., **84**:56-60 (fevereiro) 1928.

91. Voegtlin, C., Smith, M. I., Dyer, H. e Thompson, J. W. — Penetration of arsenic into the cerebrospinal fluid, with particular reference to the treatment of protozoal infections of the central nervous system. Pub. Health Rep., **38**:1003-1021 (11 maio) 1923.

92. a) Hanzlik, P. J., Mehrtens, H. C., Gurchot, Ch. e Johnson, C. C. — Iodobismitol, a soluble bismuth product for use in the treatment of neurosyphilis. J. A. M. A., **98**:537-542 (13 fevereiro) 1932. b) Hanzlik, P. J. e Spaulding, J. B. — Cerebral penetration of bismuth: experimental results with iodobismuthite, iodobismitol and some other bismuth products. Am. J. Syph., Gon. a. Ven. Dis., **16**:335-349 (julho) 1932. c) Hanzlik, P. J., Mehrtens, H. B. e Spaulding, J. B. — Cerebral and spinal fluid penetration of bismuth: clinical results with iodobismuthite (iodobismitol) and some other bismuth products. Am. J. Syph., Gon. a. Ven. Dis., **16**:350-372 (julho) 1932. d) Mehrtens, H. B. e Poupirt, P. S. — Anionic bismuth therapy in neurosyphilis. Am. J. Syph., Gon. a. Ven. Dis., **16**:373-376 (julho) 1932.

No referente às sulfonamidas, Riser e Valdiguié<sup>93</sup>, experimentando em cães, notaram a presença de p-aminofenilsulfamida no líquido cefalorraquídio e no parênquima nervoso; a dose de composto livre era superior neste humor, mas a quantidade total da droga, liberável por hidrólise do tecido nervoso, sobrepujava a taxa líquórica. Outros autores<sup>94</sup> também verificaram que não só a sulfanilamida se difunde rapidamente no líquido, como penetra em várias células, inclusive nervosas. Os numerosos estudos<sup>95</sup> sobre a permeabilidade dos endotélios encefalo-medulares às sulfas, realizados em indivíduos normais e em portadores de afecções meníngeas, permitem concluir da existência de variações na permeabilidade, segundo a constituição química do composto. Medidas da concentração sanguínea (Cs) e líquórica (Cr) das diversas sulfonamidas dão os seguintes resultados para o quociente Cr/Cs: sulfapiridina 0,30 a 0,80; sulfanilamida 0,30 a 0,80; sulfadiazina 0,60 a 0,80; sulfametazina 0,50 a 0,80; sulfapirazina 0,50 a 0,60; sulfamerazina 0,40; sulfatiazol 0,15 a 0,40.

Três explicações poderiam ser aventadas para essas diferenças de permeabilidade da barreira aos vários compostos sulfonamídicos. Como só o plasma atravessa a barreira, não penetraria no líquido a parte da droga dissolvida nos glóbulos<sup>96</sup>, parte que varia nos diversos compostos: considerando-se como igual a 1 a concentração no plasma, o teor dissolvido nos eritrócitos seria o seguinte: sulfanilamida 2,1; sulfapiridina 0,6 a 1,1; sulfadiazina 0,6; sulfatiazol 4,3 a 0,4. A

93. Riser, M. e Valdiguié, P. — Sur le passage des dérivés sulfamidés dans les centres nerveux. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **130**:619-621 (18 fevereiro) 1939.

94. a) Marshall, E. K., Emerson, K. e Cutting, W. C. — The distribution of sulfanilamide in the organism. *J. Pharmacol. a. Exper. Therap.*, **61**:196-204 (outubro) 1937. b) Sise, H. S. — Distribution of sulfanilamide and acetylsulfanilamide between cells and extracellular fluid. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, **40**:451-454 (março) 1939. c) Shannon, J. A. — The relationship between chemical structure and physiological disposition of a series of substances allied to sulfanilamide. *Ann. New York Acad. Sc.*, **44**:455-476 (14 dezembro) 1943.

95. a) Marshall, E. K. e Litchfield, J. T. — Some aspects of pharmacology of sulfapyridine. *J. Pharmacol. a. Exper. Therap.*, **67**:454-475 (dezembro) 1939. b) Banks, H. S. — Sulphathiazole in cerebrospinal fever. *Lancet*, **240**:104-107 (25 janeiro) 1941. c) Katzenelbogen, S., Cruvant, B. A. e Silverberg, C. — Distribution of sulfanilamide between blood and cerebrospinal fluid, with special reference to intraspinal treatment. *Am. J. Med. Sc.*, **201**:724-729 (maio) 1941. d) Finland, M., Strauss, E. e Peterson, O. L. — Sulfadiazine. *J. A. M. A.*, **116**:2641-2647 (14 junho) 1941. e) Peterson, O. L., Strauss, E., Taylor, F. H. L. e Finland, M. — Absorption, distribution and excretion of sulfadiazine. *Am. J. Med. Sc.*, **201**:357-367 (março) 1941. f) Long, P. H. — Sulfadiazine. *J. A. L. A.*, **116**:2399-2400 (24 maio) 1941. g) Strauss, E., Lowell, F. C., Taylor, F. H. L. e Finland, M. — Observations on the absorption, excretion and distribution of sulfanilamide, sulfapyridine, sulfathiazol and sulfamethylthiazol. *Ann. Int. Med.*, **14**:1360-1382 (fevereiro) 1941. h) Reinhold, J. G., Flippin, H. F., Schwartz, L. e Domm, A. H. — The absorption, distribution and excretion of 2-sulfanilamidopyrimidine (sulfapyrimidine, sulfadiazine) in man. *Am. J. Med. Sc.*, **201**:106-115 (janeiro) 1941. i) Cutting, W. C. e Sultan, E. H. — Sulfonamides: passage into spinal fluid and rectal absorption. *Ann. Int. Med.*, **16**:708-715 (abril) 1942. j) Macartney, D. W., Stewart Smith, G., Luxton, R. W., Ramsay, W. A. e Goldmann, J. — Sulphamethazine. Chemical trial of a new sulphonamide. *Lancet*, **242**:639-641 (30 maio) 1942. k) Murphy, F. D., Clark, J. K. e Flippin, H. F. — Studies on 2-sulfanilamido-4-methylpyrimidine (sulfamerazine, sulfamethyldiazine) in man. I: Absorption, distribution and excretion. *Am. J. Med. Sc.*, **205**:717-726 (maio) 1943. l) Andersen, A. H. e Simesen, M. H. — Investigação sobre a passagem de sulfatiazol através da barreira hemoliquórica em várias formas de meningite (suco). *Acta Med. Scand.*, **114**:103-126 (29 abril) 1943. m) Bittencourt, J. M. T. — Sulfamidoterapia em neurologia. Metodologia para seu emprego. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **1**:139-150 (setembro) 1943. n) Alessandri, H., Fritis, E., Ducchi, H., Roeschmann, W. e Quesney, P. — Estudio sobre las concentraciones de sulfamidados en la sangre y liquido cefalorraquideo en enfermos de meningococcia. *Rev. Med. Chile*, **71**:242-246 (março) 1943. o) Vandegriff, H. N. — Experience with sulfapyrazine in children. *J. Pediat.*, **25**:386-393 (novembro) 1944. p) Reinhold, J. C., Flippin, H. F., Zimmerman, J. J., Gefiter, W. I. e Riddler, J. G. — The relationship between concentration of sulfamerazine in body fluids and the response in treatment of meningococcal meningitis. *J. Clin. Invest.*, **24**:352-361 (maio) 1945. q) Buffa, B. — Sulla permeabilità della barriera ematoliquorale ai sulfamidici in alcune malattie mentali. *Rass. Studi Psichiat.*, **35**:417-466 (setembro-dezembro) 1946.

96. Editorial: Diffusion of sulphonamides into body fluids. *Lancet*, **242**:564-565 (9 maio) 1942.

segunda teoria leva em consideração o fato, ainda passível de confirmação, de que certa porção das drogas não se difundiria, mas seria adsorvida pelas moléculas proteicas do plasma<sup>97</sup>; essa adsorção seria de 20% para a sulfanilamida, 40% para a sulfapiridina, 55% para a sulfadiazina e 75% para o sulfatiazol. Porém, parece que a capacidade de transpor a barreira endotelial, tal como acontece com a travessia das membranas celulares, correspondente ao grau de acidez determinado pela dissociação da droga, que regula a quantidade de compostos não ionizados difusíveis<sup>98b</sup>. Vale referir que, a 25°C e em água destilada sem anidrido carbônico, o pH dos diversos derivados sulfonamídicos é o seguinte<sup>96</sup>: sulfanilamida 7,15, sulfapiridina 6,65, sulfatiazol 5,90, sulfadiazina 5,75; observa-se que, quanto mais negativos, maior dificuldade encontram os vários compostos em transpor a barreira.

Merece considerações mais extensas o comportamento dos *antibióticos* (penicilina e estreptomocina) em relação à barreira hemoencefálica, em virtude de seu extraordinário valor terapêutico<sup>99</sup>.

Não há, ainda, consenso unânime a respeito da permeabilidade das barreiras hemoliquórica e hemoencefálica em relação a essas drogas. Embora seja numerosíssima a contribuição de pesquisas no sentido de solucionar a questão, os resultados obtidos são discordantes. Estas discrepâncias devem ser, pelo menos parcialmente, atribuídas às dificuldades que ainda envolvem a verificação quantitativa da penicilina e estreptomocina, especialmente quando as concentrações são fracas. Infelizmente, embora já muito se conheça sobre a constituição química da penicilina<sup>100</sup> e da estreptomocina<sup>101</sup>, os métodos de pesquisa ainda são biológicos. Não existe a segurança com que se conta na dosagem das sulfonamidas, que se baseia em processos químicos.

Entretanto, convém referir, desde já, qual a dose mínima capaz de ação bacteriostática. Ela depende essencialmente do germe e da histopatologia das lesões. Os agentes mais comuns de neuropatias, sensíveis à penicilina, são a *Neisseria intracellularis*, *Streptococcus hemolyticus* tipo A, *Diplococcus pneumoniae*, *Treponema pallidum* e *Staphylococcus aureus*. A estreptomocina é especialmente útil contra o *Hemophilus influenzae* e o *Mycobacterium tuberculosis*. Rammelkamp e Keefer<sup>102</sup> observaram que doses de 0,019 a 0,156 U.Ox./c.c. de penicilina tinham um poder máximo contra o *Streptococcus hemolyticus*; em relação ao *Staphylococcus aureus*, a quantidade mínima é 0,156. Outros autores consideram 0,010 a 0,078 U.Ox./c.c. concentração eficaz em relação ao *Treponema*, estreptococo e outros germes<sup>103</sup>. Para a estreptomocina, as doses bacteriostáticas variam entre 1 a 18 microgramas por c.c., sendo mais elevadas, porém, para a *Eberthella typhosa*, *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus aureus*<sup>104</sup>.

97. Davis, B. D. — Binding of sulfonamides by plasma protein. *Science*, **95**:78 (16 janeiro) 1942.

98. Clark, W. G., Strakosch, E. A. e Levitan, N. I. — Solubility and pH data of some of the commonly used sulfonamides. *J. Lab. a. Clin. Med.*, **28**:188-189 (novembro) 1942.

99. a) Bittencourt, J. M. T. — Penicilinoterapia em neurologia. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **3**:78-95 (março) 1945. b) Hinshaw, H. C. e Feldman, W. H. — Streptomycin: a summary of clinical and experimental observations. *J. Pediat.*, **28**:269-274 (março) 1946.

100. Comissão de Pesquisas Médicas (Washington) e Conselho de Pesquisas Médicas (Londres) — Chemistry of penicillin. *Science*, **162**:627-629 (21 dezembro) 1945.

101. Friedl, J., Boyack, G. A. e Wintersteiner, O. — Streptomycin: the chemical nature of streptidine. *J. Biol. Chem.*, **162**:391-392 (fevereiro) 1946.

102. Rammelkamp, C. H. e Keefer, C. S. — Penicillin: its antibacterial effect in whole blood and serum for the hemolytic *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Investig.*, **22**:649-657 (setembro) 1943.

103. a) McDermott, W., Benoit, M. e DuBois, R. — Time-dose relationships of penicillin therapy. III: Regimes used in early syphilis. *Am. J. Syph., Gon. a. Ven. Dis.*, **29**:345-352 (março) 1945. b) Frazier, C. N. e Frieden, E. H. — Action of penicillin, especially on *Treponema pallidum*. *J. A. M. A.*, **130**:677-682 (16 março) 1946.

104. Couceiro, A. — Streptomycin. *El Dia Méd.*, **18**:1977 (16 dezembro) 1946.

Outro ponto preliminar precisa ser salientado. Neste campo, mais que nos precedentes, os estudos têm-se limitado quase que exclusivamente a pesquisas sobre a barreira hemoliquórica, isto é, a existência do antibiótico só tem sido investigada no líquido cefalorraquídio e não nos tecidos nervosos, após as injeções parenterais. Kolmer<sup>106</sup> registra a possibilidade de que "a penicilina exista nos tecidos nervosos em concentrações suficientes para fins terapêuticos, embora no líquido cefalorraqueano apenas se observem traços ou, mesmo, a pesquisa seja negativa". Para que esta teoria fôsse realidade, quatro hipóteses tinham que ser admitidas: 1 — Fixação ou inativação do antibiótico pelas células nervosas; 2 — Velocidade de difusão no líquido muito menor que o regime de produção e absorção deste humor; 3 — Penetração no líquido em quantidades eficazes, porém não evidenciáveis pelos métodos empregados; 4 — Grande rapidez de reabsorção da droga contida no líquido. Contudo, há alguns estudos que parecem infirmar esta teoria. Cutting e col.<sup>106</sup>, experimentando em animais, não encontraram penicilina no cérebro, meia hora após administração subcutânea (ratos) ou intravenosa (coelhos) de 1.000 a 10.000 U.Ox.; entretanto, as taxas encontradas nos músculos, coração e fígado se aproximavam das existentes no soro sanguíneo (2 U.Ox./c.c.). Struble e Bellows<sup>107</sup> trabalharam com cães e empregaram doses muito maiores: 12.800 U.Ox./quilo; o exame do tecido cerebral, efetuado uma, duas e três horas depois, foi inteiramente negativo, contrastando com os resultados obtidos com todos os demais tecidos. Adcock e Hettig<sup>108</sup>, fazendo o exame post-mortem de dois casos de meningite tuberculosa tratada com estreptomycina administrada por via parenteral, encontraram traços ou nenhuma quantidade no cérebro, o que não ocorria em relação a outros órgãos (pulmões, coração).

Numerosos são os estudos a respeito da transponibilidade da barreira hemoliquórica à penicilina e à estreptomycina em indivíduos com e sem afecções meníngeas.

Rammelkamp e Keefer<sup>109</sup> verificaram que, tanto após injeções parenterais repetidas, como depois da administração venosa contínua durante 24 horas, a penicilina não era encontrada no líquido cefalorraquídio de indivíduos normais. Abraham e col.<sup>110</sup> não obtiveram penetração da droga no líquido, após injeções intravenosas, em gatos sem afecções meníngeas. McAdams e col.<sup>111</sup>, utilizando doses diárias de 100.000 a 400.000 unidades, não verificaram, em indivíduos normais, qualquer atividade bacteriostática do líquido. Cooke e Goldring<sup>112</sup> obtiveram resultados idênticos, embora as doses fôssem elevadas (500 a 5.000 U.Ox./quilo, em injeções intramusculares); deve-se ainda assinalar que suas pesquisas foram feitas em crianças, nas quais a permeabilidade da barreira é maior<sup>34</sup>. Kinsman e d'Alonzo<sup>113</sup>, em indivíduos não portadores de afecções meníngeas e recebendo in-

105. Kolmer, J. A. — Penicillin and streptomycin therapy in relation to neurology. Cap. XXIV de "Progress in Neurology and Psychiatry", editado por E. A. Spiegel. Grune e Stratton, New York, 1946, págs. 398-414.

106. Cutting, W. C., Ludueña, P. P., Fiese, M., Cutting, M. W., Moy, H. B. e Badenhop, J. H. — Distribution and fate of penicillin in the body. *J. Pharmacol. e Exper. Therap.*, **85**:36-41 (setembro) 1945.

107. Struble, G. C. e Bellows, J. G. — Studies on the distribution of penicillin in the eye and its clinical applications. *J. A. M. A.*, **125**:685-690 (8 julho) 1944.

108. Adcock, J. D. e Hettig, R. A. — Absorption, distribution and excretion of streptomycin. *Arch. Int. Med.*, **77**:179-195 (fevereiro) 1946.

109. Rammelkamp, C. H. e Keefer, C. S. — The absorption, excretion and distribution of penicillin. *J. Clin. Invest.*, **22**:425-437 (maio) 1943.

110. Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Gardner, A. D., Heatley, N. G. e Jennings, M. A. — Further observations on penicillin. *Lancet*, **241**:177-188 (16 agosto) 1941.

111. McAdams, I. W. S., Duguid, J. P., Challinor, S. W. e McCall, A. — Penicillin treatment of serous-cavity infections. *Lancet*, **249**:843-848 (29 dezembro) 1945.

112. Cooke, J. V. e Goldring, D. — The concentration of penicillin in various body fluids during penicillin therapy. *J. A. M. A.*, **127**:80-87 (13 janeiro) 1945.

113. Kinsman, J. M. e d'Alonzo, C. A. — Penetration of penicillin through normal and inflamed meninges. *New England J. Med.*, **234**:459-463 (4 abril) 1946.

jeções intramusculares de 10.000 a 25.000 unidades cada três horas, não puderam demonstrar a existência de penicilina no líquido cefalorraqueano após 5 a 8 dias de tratamento. Entretanto, Schwemlein e col.<sup>114</sup> apresentaram uma série de casos nos quais foi encontrada dose eficaz de penicilina no líquido, sendo utilizada apenas a via venosa, em indivíduos portadores de sífilis primária ou secundária; os exames líquóricos prévios só haviam revelado anormalidade em 9 dos 162 casos tratados e nenhum dos pacientes apresentava sinais clínicos de comprometimento das meninges. Por administração venosa gôta a gôta, os doentes receberam de 10 a 25 milhões de unidades em 24 horas; o teor de penicilina no líquido era determinado meia hora depois de terminado o tratamento. Em 126 doentes (77,7%), o teor de penicilina no líquido variou entre 0,02 a 0,55 U.Ox./c.c., sendo maior, em geral, nos casos em que a dose total de penicilina ultrapassava 10 milhões de unidades; deve-se salientar que, em 100% dos pacientes que receberam 20 milhões ou mais de unidades, a concentração mínima encontrada podia ser considerada eficaz.

Observações semelhantes têm sido feitas com a estreptomycina. Buggs e col.<sup>115</sup>, após administração intravenosa ou intramuscular de 500 mgrs., não puderam encontrar a droga no líquido de indivíduos normais. Zintel e col.<sup>116</sup>, em um indivíduo também sem afecção meníngea, não conseguiram demonstrar a existência da droga no líquido cefalorraquídeo, embora tivessem administrado 600 mgrs. na veia, duas horas antes da punção. Dados similares são referidos por Heilman e col.<sup>117</sup>. Entretanto, Adcock e Hettig<sup>109</sup> encontraram traços de estreptomycina no líquido de indivíduos normais, após injeções parenterais. Merece especial destaque a comunicação de Zintel e col.<sup>116</sup>, de que, após administração intramuscular de 1 a 3 grs., foi possível verificar, no líquido cefalorraqueano, concentrações de 1 a 5 microgramas por c.c.

A questão da via de administração (subcutânea, intramuscular ou intravenosa) e do modo de introdução do medicamento (injeções repetidas ou gôta a gôta), naturalmente, não tem relação com a passagem da penicilina para os espaços subaracnóides. O ponto importante, certamente, é a dose, da qual decorre a concentração no sangue, como ficou demonstrado pelas observações de Schwemlein e col.<sup>114</sup> e Zintel e col.<sup>116</sup>.

São inúmeras as comunicações que referem melhoras clínicas e humorais obtidas pela penicilinoterapia na neurosífilis, pela utilização exclusiva da via parenteral<sup>118</sup>. Abstraindo-se aqueles em que não houve a preocupação de estudar a barreira hemoliquórica, devem ser referidos os trabalhos em que este cuidado foi tomado, pois que o estado da barreira, nesta afecção, não pode ser comparado ao existente em processos inflamatórios agudos, como ocorrem nas meningites. Kaplan e col.<sup>119</sup>, trabalhando com portadores de neuroles parenquimatosa e menesquimal, administraram 300.000 U.Ox. no músculo e pesquisaram o líquido 10 a

114. Schwemlein, G. X., Barton, R. L., Bauer, T. J., Loewe, L., Bundesen, H. N. e Craig, R. M. — Penicillin in spinal fluid. *J. A. M. A.*, **139**:340-341 (9 fevereiro) 1946.

115. Buggs, C. W., Pilling, M. A., Bronstein, B. e Hirshfeld, J. W. — The absorption, distribution and excretion of streptomycin in man. *J. Clin. Investig.*, **25**:94-102 (janeiro) 1946.

116. Zintel, H. A., Flippin, H. F., Nichols, A. C., Wiley, M. e Rhoads, J. E. — Studies on streptomycin in man. I: Absorption, distribution, excretion and toxicity. *Am. J. Med. Sc.*, **210**:421-430 (outubro) 1945.

117. Heilman, D. H., Heilman, F. R., Hinshaw, H. C., Nichols, D. R. e Herrell, W. E. — Streptomycin: absorption, diffusion, excretion and toxicity. *Am. J. Med. Sc.*, **210**:576-584 (outubro) 1945.

118. a) Reynolds, F. W., Mohr, Ch. F. e Moore, J. E. — Penicillin in neurosyphilis. II: Dementia paralytica. *J. A. M. A.*, **131**:1255-1260 (17 agosto) 1946. b) Gammon, G. D. e Stokes, J. H. — Penicillin therapy alone in neurosyphilis: an analysis of clinical results. *Ann. Int. Med.*, **25**:412-432 (setembro) 1946.

119. Kaplan, L. I., Read, H. S. e Becker, F. T. — The concentration of penicillin in the spinal fluid following intramuscular administration in neurosyphilis. A negative report. *J. Lab. a. Clin. Med.*, **31**:317-322 (março) 1946.

150 minutos depois; não encontraram penicilina, dentro dos limites mínimos de concentração fornecidos pelo teste usado (0,125 U.O./c.c.). Igualmente, Neymann e col.<sup>120</sup> não conseguiram demonstrar a existência de penicilina no fluido subaracnóideo, após 1 milhão de unidades terem sido administradas na veia; mesmo após a injeção prévia de uma droga que se admite aumentar a permeabilidade dos capilares (deidrocolato de sódio), ou pela associação de piritoterapia, os resultados foram negativos. Certamente, influem nestas pesquisas dois dados importantes: a concentração da droga no sangue no momento da punção, e o prazo que medeia entre esta e a administração sistêmica, dado que a difusão da droga para o líquor é muito lenta. Assim, McDermott e Nelson<sup>121</sup>, que também realizaram estudos em neuroletúcticos, obtiveram, por meio de uma ou duas injeções intramusculares de 300.000 a 500.000 unidades, uma concentração suficientemente alta no plasma durante mais de quatro horas, e puderam demonstrar a presença da droga no líquor; entretanto, acentuam que, mesmo nestes casos, só em 40% a inibição do germe de prova durou mais de 24 horas, isto é, foi eficaz, indicando concentração superior a 0,02 U.Ox./c.c.

Nos portadores de processos inflamatórios da meninge, a maioria dos autores refere dados positivos em relação à transposição da barreira hemoliquórica pelos antibióticos. Rosenberg e Sylvester<sup>122</sup>, uma a duas horas depois de injetar na veia 20.000 a 40.000 U.Ox., encontraram penicilina no líquor, na taxa de 0,03 a 0,35 U.Ox./c.c. Cooke e Goldring<sup>123</sup> também verificaram doses de 0,10 a 0,40 U.Ox./c.c. no líquor de 4 entre 5 crianças com meningite; o antibiótico fora administrado em injeções intramusculares de 20.000 a 40.000 unidades. Resultados semelhantes foram referidos, em relação à meningite estreptocócica, por Fleming<sup>124</sup>. Selbie e col.<sup>125</sup> obtiveram nível bacteriostático no líquor igual a um décimo do sangüíneo, 30 minutos depois da injeção intramuscular de 20.000 unidades. Cairns e col.<sup>126</sup>, McAdams e col.<sup>127</sup> e Tee<sup>128</sup> conseguiram, também, demonstrar a ação bacteriostática do líquido cefalorraquídio em meningíticos, após administração sistêmica de penicilina. Nelson e Duncan<sup>129</sup> obtiveram bons resultados com a penicilinoterapia por via parenteral no tratamento de meningite aguda sífilítica.

No tocante à estreptomomicina, novamente se observam resultados semelhantes. Anderson e Jewell<sup>130</sup>, tendo injetado 200 a 300 mgrs. por via parenteral, observaram doses de 1 micrograma por c.c. no líquor de meningíticos. Heilman e col.<sup>131</sup> conseguiram doses úteis no líquor; a relação Cr/Cs alcançou 0,20. Adcock e Hettig<sup>132</sup>, em três doentes (meningite tuberculosa e a Hemophilus influenzae) tratados em condições semelhantes, verificaram a existência de concentrações maiores no líquor: 4,5 a 18,5 microgramas por c.c.; a relação entre as taxas liquórica

120. Neymann, C. A., Heilbrunn, G. e Youmans, G. P. — Experiments in the treatment of dementia paralytica with penicillin. *J. A. M. A.*, **128**:433-434 (9 junho) 1945.

121. McDermott, W. e Nelson, R. A. — The transfer of penicillin into the cerebrospinal fluid following parenteral administration. *Am. J. Syph., Gon. a. Ven. Dis.*, **29**:403-415 (julho) 1945.

122. Rosenberg, D. H. e Sylvester, J. C. — The excretion of penicillin in the spinal fluid in meningitis. *Science*, **100**:132-133 (11 agosto) 1944.

123. Fleming, A. — Streptococcal meningitis treated with penicillin. *Lancet*, **245**:434-438 (9 outubro) 1943.

124. Selbie, F. R., Simon, R. D. e McIntosh, J. — Bacteriological aspects of penicillin therapy. *J. Pathol. a. Bacteriol.*, **57**:47-58 (janeiro) 1945.

125. Cairns, H., Duthie, E. S., Lewin, W. S. e Smith, H. V. — Pneumococcal meningitis treated with penicillin. *Lancet*, **246**:655-659 (20 maio) 1944.

126. Tee, G. H. — A case of meningococcal meningitis treated with penicillin. *Brit. M. J.*, **1**:118-119 (27 janeiro) 1945.

127. Nelson, R. A. e Duncan, L. — Acute syphilitic meningitis treated with penicillin. *Am. J. Syph., Gon. a. Ven. Dis.*, **29**:141-164 (março) 1945.

128. Anderson, D. G. e Jewell, M. — The absorption, excretion and toxicity of streptomycin in man. *New England J. Med.*, **233**:485-491 (25 outubro) 1945.

e sangüinea (Cr/Cs) variou entre 0,26 e 0,71. Zintel e col.<sup>116</sup>, em um portador de meningite a H. influenzae que recebera, por via muscular, 1 gr. em 24 horas, conseguiu demonstrar a existência de doses ainda mais elevadas: 25 microgramas por c.c.

Entretanto, deve-se consignar que Herrell e col.<sup>120</sup>, Ory e col.<sup>130</sup> e Kinsman e d'Alonzo<sup>133</sup> não encontraram penicilina no líquido cefalorraqueano, após administração sistêmica em meningíticos.

McDermott e Nelson<sup>121</sup>, em vista da dificuldade com que a penicilina atravessa a barreira hemoliquórcia, procuraram investigar se estes resultados eram devidos a que o antibiótico estivesse ligado a constituintes não difusíveis do plasma, como a albumina. Estudaram, *in vitro*, a distribuição da droga no soro e em dialisados; *in vivo*, pesquisaram a concentração no soro e no líquido ascítico. Verificaram, assim, que a penicilina se difundia em quantidades apreciáveis, nos dois casos. Outras hipóteses aventadas por esses autores, são: 1 — A penicilina seria rapidamente inativada por algum constituinte do tecido nervoso ou do líquido cefalorraquideo; 2 — A peculiaridade da estrutura molecular da penicilina evitaria a transposição dos endotélios encefalomedulares. Contudo, a primeira hipótese é invalidada por dois fatos: *in vitro*, o líquido não inativa esse antibiótico; após administração intratecal, é possível demonstrar a presença de penicilina<sup>112, 131</sup> e estreptomicina<sup>115, 130</sup> nesse humor pelo menos durante 24 horas. Resta a segunda hipótese, e McDermott e Nelson reportam-se às verificações de Shannon<sup>94c</sup> sobre a correlação entre a estrutura dos derivados do ácido sulfanílico e a sua capacidade de transpor a barreira. É difícil estabelecer relação entre a permeabilidade dos endotélios encefalomedulares à penicilina e sua carga elétrica; Hamilton-Paterson<sup>132</sup> não pôde demonstrar qualquer deslocamento da penicilina sob a influência de uma corrente elétrica.

Em conclusão: a penicilina e a estreptomicina conseguem franquear, embora com dificuldade, os endotélios cerebrospinais, e resultados favoráveis têm sido obtidos no tratamento da meningite e da neurosífilis pelo uso exclusivo da via parenteral. Em relação à sífilis do sistema nervoso central, Kolmer<sup>105</sup> chega a dizer que as injeções intratecais são “aparentemente desnecessárias e desaconselháveis, exceto, talvez, as injeções lombares para alívio das crises tábidas”. McDermott e Nelson<sup>121</sup> afirmam mais que, pelo emprêgo da via sistêmica, “a concentração de penicilina que se pode obter na sede de infecção do neuraxe é suficiente e eficaz em muitos doentes com neurolues e em alguns com meningite purulenta”. Não infirma esta opinião o registro de casos de meningite pneumo e meningocócica em que, isoladamente, a via parenteral não foi suficiente. É admissível que se tratasse de raças penicilino-resistentes; a propósito, vale referir que um de nós (J. M. T. B.) teve oportunidade de observar dois casos de meningite a pneumococo declarada em neuroluéticos, durante tratamento sistêmico e intratecal com altas doses de penicilina.

Há vantagens específicas da via parenteral: 1 — Nas meningites purulentas, pode haver bloqueio e dificuldade na disseminação da penicilina injetada intratecalmente; 2 — A difusão da droga é sempre maior que pela injeção intra-raquídica; 3 — É eliminada a bacteremia e são atacados os focos primários porventura

129. Herrell, W. E., Nichols, D. R. e Heilman, D. H. — Penicillin. Its usefulness, limitations, diffusion and detection, with analysis of 150 cases in which it was employed. *J. A. M. A.*, 125:1003-1010 (12 agosto) 1944.

130. Ory, E. M., Meads, M., Brown, B., Wilcox, C. e Finland, M. — Penicillin levels in serum and in some body fluids during systemic and local therapy. *J. Lab. a. Clin. Med.*, 30:809-820 (outubro) 1945.

131. Rammelkamp, C. H. e Keefer, C. S. — The absorption, excretion and toxicity of penicillin administered by intrathecal injection. *Am. J. Med. Sc.*, 205:342-350 (março) 1943.

132. Hamilton-Paterson, J. L. — The ionization of penicillin. *Brit. M. J.*, 1:680-682 (4 maio) 1946.

existentes; 4 — Como ficou amplamente demonstrado por trabalhos experimentais<sup>133</sup> e como se verifica freqüentemente na clínica<sup>130, 134</sup>, as injeções intratecaes dos antibióticos — e, às vezes, mesmo as intramusculares<sup>136</sup> — oferecem certos perigos, pois está verificada a toxidez dos antibióticos em relação ao tecido nervoso, a qual, infelizmente, não corre por conta das impurezas.

Porém, devemos lembrar que, pelo emprêgo de injeções intratecaes, consegue-se concentração altamente eficaz no líquido durante pelo menos 24 horas, podendo-se difundir o medicamento da região lombar para os espaços cisternais e mesmo ventriculares. A concentração obtida no líquido cefalorraquídeo por intermédio de injeções subaracnóideas parece não ser influenciada pela associação da administração sistêmica; também se admite que a suspensão das injeções intratecaes não é compensada pela continuação da via parenteral<sup>132</sup>.

É nosso parecer que, no estado atual dos conhecimentos sôbre os antibióticos, deve-se empregar associadamente as vias parenteral e intra-raqueana (lombar, suboccipital ou ventricular, segundo as indicações clínicas), especialmente em casos de meningite, utilizando-se doses máximas de 20.000 U.Ox. (penicilina) e 100 mgrs. (estreptomycina<sup>136</sup>) na raque. Somam-se, dêste modo, as vantagens inerentes a cada um dos modos de administração.

*Rua Vitorino Carmilo, 453 - casa 6 — São Paulo*

---

133. a) Russel, D. S. e Beck, D. J. K. — Local action of penicillin and sulfamezathine and a penicillin-sulfamezathine mixture on rabbit brain. *Lancet*, **248**:497-498 (21 abril) 1945. b) Miller, L. S. — Intracisternal penicillin. *J. Pediat.*, **28**:671-673 (junho) 1946. c) Johnson, H. C., Walker, A. E., Case, T. J. e Kollros, J. J. — Effects of antibiotics on the central nervous system. *Arch. Neurol. e Psychiat.*, **56**:184-197 (agosto) 1946.

134. a) Bittencourt, J. M. T., Caetano da Silva Jr., J. A. e Canelas, H. M. — Penicilinoterapia intra-raquídia. Reações imediatas e tardias. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **4**:68-71 (março) 1946. b) Cairns, H., Duthie, E. S. e Smith, H. V. — Intrathecal streptomycin in meningitis: clinical trial in tuberculous, coliform and other infections. *Lancet*, **251**:153-155 (3 agosto) 1946. c) Erickson, T. C., Masten, M. G. e Suckle, H. M. — Intrathecal use of penicillin. *J. A. M. A.*, **132**:561-564 (9 novembro) 1946.

135. a) Longo, P. W., Robortella, M. e Reis, J. B. — Penicilinoterapia em seis neuro-luéticos já malarizados. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, **4**:47-54 (março) 1946. b) Tucker, H. A. e Robinson, R. C. V. — Neurosyphilitic patients treated with penicillin. *J. A. M. A.*, **132**:281-283 (5 outubro) 1946.

136. Herrell, W. E. e Nichols, D. R. — The clinical use of streptomycin. A study of forty-five cases. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **20**:449-462 (28 novembro) 1945.