

PENETRAÇÃO DE ALGUNS ANTIBIÓTICOS EM ESTRUTURAS DO APARELHO VISUAL HUMANO (*)

Newton Kara José

INTRODUÇÃO

Apesar do grande avanço em terapêutica antiinfecçiosa nas últimas décadas, ocorrem, freqüentemente, quadros infecciosos que fogem a um controle adequado. Ainda se observa perda total da visão por infecção ocular, a despeito do grande número de quimioterápicos e antibióticos disponíveis.

O reconhecimento da infecção e o tratamento adequado são essenciais para evitar seqüelas, quer em infecções intra-oculares quer em infecções intra-orbitárias. O ideal — a identificação e provas de sensibilidade do agente agressor — nem sempre é possível nesses casos, obrigando, comumente, o imediato início do tratamento em bases empíricas. Procura-se basear, então, nos agentes etiológicos mais freqüentes e no conhecimento da distribuição do antibiótico a ser empregado no tecido ou tecidos infectados.

Já em 1955, GRAY frisou que três fatores devem ser avaliados quanto à antibioticoterapia:

- 1 — Resistência do microrganismo;
- 2 — Características da rede vascular supridora do tecido em tratamento;
- 3 — Concentração da substância antibacteriana nesse tecido.

SPITZY & HITZENBERGER (1958) ressaltaram que a eficácia terapêutica de uma medicação é, geralmente, avaliada por sua concentração alcançada no sangue, embora isso expresse apenas a absorção de uma determinada droga.

Em antibioticoterapia, os níveis teciduais são muito mais importantes que os plasmáticos. LEAU (1963), também, observou que a concentração de uma droga no sangue não é, obrigatoriamente, paralela à sua eficácia e realçou ser indispensável o estudo dos referidos medicamentos nos locais de ação. Tais conceitos são atualmente aceitos como básicos de qualquer terapêutica medicamentosa (CORBETT, 1969; FINGL & WOODBURY, 1970).

No que tange ao controle de infecção intra-ocular, LEOPOLD (1969) cita vários fatores importantes:

1. Toxicidade dos agentes antiinfeciosos;

(*) Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1972.

2. Dificuldade em se obter etiologia específica do agente responsável pela infecção;
3. Problemas quanto à prevenção e controle de cepas resistentes;
4. Obstáculos para se obter concentração adequada no tecido intra-ocular do agente anti-infeccioso.

Como se pode notar, a tendência dos autores é valorizar, cada vez mais, a importância da distribuição dos fármacos nos tecidos. No caso particular da Oftalmologia, porém, quase todos os trabalhos encontrados na literatura relatam, tão somente, a concentração no humor aquoso, sendo que os raros exemplos de níveis de antibióticos nos diversos tecidos oculares foram realizados em animais de laboratório, principalmente em coelhos. Nesta investigação, foi pesquisada a concentração de alguns antibióticos em tecidos oculares, humor aquoso e gordura orbitária, cujo conhecimento é de fundamental importância na indicação do fármaco a ser usado.

Diante do elevado número de substâncias antibióticas de uso comum, na realização do presente trabalho, restringiu-se o estudo a algumas drogas de maior interesse clínico, cujos métodos de dosagem em tecidos e fluidos orgânicos fossem bem padronizados em nosso meio.

Os antibióticos — doxiciclina, tetraciclina, estearato de eritromicina e carbenicilina — foram selecionados por serem de primeira indicação em casos de infecções oftálmicas, sendo o último particularmente selecionado por sua atividade contra bactérias gram-negativas, em especial aquelas do gênero *Pseudomonas*.

SYLVESTER & JOSSELYN (1953) encontraram doses máximas de estearato de eritromicina no soro, 2 horas após sua administração por via oral, resultados esses concordantes com os de SMITH *et al.* (1953) e QUINTIERI (1955).

WOOD & KIPNIS (1953) mostraram que, em seres humanos, diversos derivados da tetraciclina penetram na barreira hemato-liquórica, tendo encontrado maior concentração, respectivamente para tetraciclina, cloro-tetraciclina e oxitetraciclina. Concentração maior foi obtida para tetraciclina do que para os outros dois antibióticos.

BORSKI *et al.* (1954), administrando estearato de eritromicina por via intravenosa, alcançaram níveis dosáveis no líquido prostático.

SPITTEL *et al.* (1961) estudaram os níveis de estearato de eritromicina em tecidos isquêmicos.

CARONNI (1962) administrou tetraciclina-L metilglucosina em uma dose única de 100 mg por via venosa em 40 pacientes, imediatamente antes da intervenção cirúrgica. No fígado, nos rins, no estômago e na próstata, encontrou níveis detectáveis de antibiótico.

WEIGAND & CHUN (1966) dosaram os níveis atingidos pelo estearato de eritromicina nos músculos, no cólon, na vesícula biliar, na próstata e na saliva.

ENGLISH (1968), comparando a concentração de várias tetraciclinas (oxitetraciclina, dimetilcloro-tetraciclina e doxiciclina) em exudato inflamatório de granuloma, encontrou maior teor para a doxiciclina.

MION (1968) dosou a penicilina-G, penicilina procaína, hetaciclina, te-

traciclina e cloranfenicol na amígdala e no soro, pelo método microbiológico. Verificou que a tetraciclina apresentou maior teor amigdalino, chegando, às vezes, a ultrapassar o nível sanguíneo desse antibiótico.

BUTUGAN (1970) estudou a penetrabilidade da doxiciclina e do estearato de eritromicina na mucosa sinusal. Concluiu que os níveis de doxiciclina, quase sempre, ultrapassavam os do sangue após 1 e 24 horas da administração oral e que os de estearato de eritromicina foram nulos ou inferiores a 0,02 mcg/g após 1 hora da administração da droga, ultrapassando, porém, os níveis encontrados no soro sanguíneo após 4 doses com intervalos de 6 horas.

MINITI et al. (1970) encontraram, no tecido amigdalino, concentrações maiores de doxiciclina do que de eritromicina. Encontraram, ainda, para a eritromicina, níveis maiores 24 horas após a administração da droga do que os alcançados após 1 hora. Para a doxiciclina, os níveis foram mais altos 1 hora após a administração do antibiótico.

MINITI (1970), estudando a concentração da doxiciclina e estearato de eritromicina na secreção do seio maxilar, obteve, para a doxiciclina, concentrações detectáveis na maioria dos doentes, com os maiores níveis 3 e 24 horas após a administração da droga. Para a eritromicina, com doses de 6 em 6 horas, encontrou, em ordem decrescente, maiores níveis 24, 1 e 3 horas após a administração do fármaco.

BLEEKER & MAAS (1955) afirmaram que, para o sucesso do tratamento de uma infecção do globo ocular ou de seus anexos, é necessário que o microorganismo envolvido seja sensível ao antibiótico e que este atinja concentrações suficientes na área infectada.

STRUBLE & BELLOWS (1944), estudando a penetração da penicilina-G em olhos de coelho, encontraram, em vários tecidos oculares, concentrações maiores que no humor aquoso e corpo vítreo.

Resultados concordantes foram conseguidos por **SQRSBY & UNGAR (1948)**, **BLEEKER & MAAS (1958)**, **BLOOME et al. (1970)** e **SALMINEN et al. (1969a)**.

SALMINEN et al. (1969a), dosando os níveis do cloridrato de tetraciclina nos tecidos oculares de coelhos, encontraram as maiores concentrações no corpo ciliar, cujos teores alcançaram o dobro dos do soro. A íris, córnea e esclera apresentaram concentrações aproximadas aos valores encontrados no soro, sendo os menores níveis presentes no humor aquoso e corpo vítreo.

ABRAHAM & BURNETT (1955) acharam concentrações maiores de tetraciclina no humor aquoso de coelhos e seres humanos, quando comparadas com clorotetraciclina e oxitetraciclina.

CANNON et al. (1952), após a administração de altas doses de oxitetraciclina por via endovenosa (50 mg/kg peso), observaram, em coelhos, concentrações dosáveis no humor aquoso, córnea, conjuntiva, esclera e íris, falhando em demonstrar sua presença no corpo vítreo e cristalino. Por via oral, usando doses três vezes maiores, não encontraram níveis detectáveis no humor aquoso.

FURGIUELE (1964), após administração de tetraciclina por via intra-

muscular na dose de 20 a 30 mg/kg peso, obteve concentrações detectáveis no humor aquoso de coelho, mas não no corpo vítreo .

HALLETT *et al.* (1955), 2 horas após a administração intravenosa de 100 mg de tetraciclina, alcançaram doses no humor aquoso de coelho três vezes maiores do que com 50 mg.

DOUVAS *et al.* (1951) falharam em detectar clorotetraciclina no humor aquoso de coelho.

SAUBERMANN (1953) encontrou, em olhos inflamados de coelhos, pequena concentração de clorotetraciclina no humor aquoso e, em olhos normais, não surpreendeu presença da mesma.

Em outros estudos, porém, clorotetraciclina e dimetilclorotetraciclina foram detectadas no humor aquoso de coelhos após administração oral (BLEEKER & MAAS, 1955; KNOTHE, 1959).

Além da importância da concentração de um antibiótico no plasma e, mais especificamente, no humor aquoso, é fundamental que se conheça sua concentração em cada tecido ocular, para melhor ser avaliada sua ação em determinadas necessidades. Em se considerando a variabilidade passível dos resultados obtidos "in vitro" ou em animais de laboratório, quando transportados para a clínica, faz-se necessário o conhecimento desses dados concernentes aos tecidos oculares humanos, quando da seleção do antibiótico a ser empregado.

O objetivo do presente trabalho foi estudar a penetração da doxiciclina, tetraciclina, eritromicina e carbenicilina na conjuntiva bulbar, humor aquoso, íris, cristalino e gordura orbitária humana.

MÉTODOS

I — DOENTES

Foram utilizados 105 pacientes atendidos na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Professor Paulo Braga de Magalhães) e submetidos à cirurgia de catarata, ptérigo, enucleação ou plástica palpebral, dos quais foram colhidas 600 amostras de soro, tecidos e humor aquoso.

II — ANTIBIÓTICOS

Foram usados, somente, aqueles cuja determinação de níveis séricos, teciduais e de humor aquoso pudessem ser dosados pelo laboratório de microbiologia da Pfizer Química Ltda.

A padronização dos métodos foi possível para os seguintes antibióticos: doxiciclina (alfa deoxioxitetraciclina), cloridrato de tetraciclina, estearato de eritromicina e carbenicilina (carboxifenil penicilina). *

As doses utilizadas foram baseadas nos trabalhos de PULLEN (1960), CARVALHO (1967), FABRE *et al.* (1967) e STANDIFORD *et al.* (1970), atendendo, o quanto possível, às necessidades comuns na clínica.

* Antibióticos que serão chamados respectivamente de doxiciclina, tetraciclina, eritromicina e carbenicilina.

DOXICICLINA:

- a) Dose: 200 mg sob a forma de cápsula gelatinosa.
- b) Via de administração: oral.

TETRACICLINA:

- a) Dose: 200 mg
- b) Via de administração: intramuscular.

ERITROMICINA:

- a) Dose: 375 mg sob a forma de comprimidos drageados.
- b) Via de administração: oral.

CARBENICILINA:

- a) Dose: 5g.
- b) Via de administração: endovenosa.

As amostras foram divididas em quatro grupos, de acordo com o anti-biótico a ser dosado:

GRUPO A — DOXICICLINA

- 1. Humor aquoso
- 2. Íris
- 3. Gordura orbitária
- 4. Conjuntiva bulbar
- 5. Cristalino

GRUPO C — ERITROMICINA

- 11. Humor aquoso
- 12. Íris
- 13. Gordura orbitária
- 14. Conjuntiva bulbar
- 15. Cristalino

GRUPO B — TETRACICLINA

- 6. Humor aquoso
- 7. Íris
- 8. Gordura orbitária
- 9. Conjuntiva bulbar
- 10. Cristalino

GRUPO D — CARBENICILINA

- 16. Humor aquoso
- 17. Íris
- 18. Gordura orbitária
- 19. Conjuntiva bulbar
- 20. Cristalino

III — COLHEITA DAS AMOSTRAS

Duas horas após a administração do antibiótico, foram colhidas amostras da conjuntiva bulbar, humor aquoso, íris, cristalino e/ou gordura orbitária. De todos os pacientes, foi colhida, ainda, amostra de sangue, antes da administração do fármaco e imediatamente após a obtenção do tecido a ser estudado.

A — OBTENÇÃO DA CONJUNTIVA E DA GORDURA ORBITÁRIA

Após a retirada da amostra do tecido, o sangue, depositado na sua superfície, foi removido com gaze e o material, colocado em vidro esterilizado, seco e hermeticamente fechado, imediatamente a seguir conservado à temperatura de -20°C.

B — OBTENÇÃO DO HUMOR AQUOSO

A colheita do humor aquoso foi feita com agulha de 30 x 5 mm, por punção da câmara anterior, através do sulco prévio córneo-escleral e colocada em vidro esterilizado, seco, hermeticamente fechado e, imediatamente a seguir, conservada em congelador à temperatura de -20°C.

C — OBTENÇÃO DA ÍRIS E DO CRISTALINO

Foram, após sua retirada, colocados em vidros secos, estéreis, hermeticamente fechados e, imediatamente a seguir, conservados em congelador à temperatura de -20°C.

D — OBTENÇÃO DO SANGUE

Foi feita por punção venosa, tendo sido retiradas duas amostras — uma, imediatamente antes da administração do antibiótico e outra, imediatamente após a retirada do tecido a ser dosado. Foram colhidos, em cada amostra, 10cc de sangue, transferidos para tubo de ensaio esterilizado e deixados em temperatura ambiente durante 1 hora, após o que foram centrifugados; e o soro, isolado de seus elementos figurados, foi conservado e mcongelador à temperatura de -20°C.

IV — TRANSPORTE DO MATERIAL PARA DOSAGEM NO LABORATÓRIO

O material foi retirado do congelador e imediatamente colocado em “geladeira de isopor”, contendo gelo seco, após o qual fora enviado ao laboratório, onde as dosagens foram feitas.

V — DETERMINAÇÃO DO NÍVEL DA DOXICICLINA

A — NO SORO

O soro, separado por meio de centrifugação, foi conservado a -20°C até o momento da dosagem, quando foi diluído 1:3 com solução tampão de fosfato pH 4.5.

1. SOLUÇÃO TAMPÃO DE FOSFATO pH 4.5

fosfato de potássio monobásico	13.5g
água destilada q.s.p.	1000.0ml

Para a dosagem, utilizou-se o método microbiológico de difusão em placas (JACOBS & ROBINSON, 1969), empregando-se como microrganismo-teste o *Bacillus cereus*, variedade *mycoides* ATCC 9364, que foi preparado como descreveram GROVE & RANDALL (1955). Como meio de cultura, usou-se o “ANTIBIOTIC MEDIUM n.º 1” com pH ajustado para 5.6, inoculado com *Bacillus-cereus* e distribuído em placas plásticas e estéreis de Petri 100 x 15 mm, de forma a se obter uma camada com aproximadamente 5 mm de espessura. As mesmas foram perfuradas, obtendo-se 4 orifícios, cada qual com aproximadamente 7 mm de diâmetro, tendo sido estes preenchidos com as soluções amostras e com soluções padrão.

MEIO DE CULTURA “ANTIBIOTIC MEDIUM 1” pH 5.6

extrato de carne	1.5 g/1
extrato de levedura	3.0 g/1
tripticase	4.0 g/1
peptona	6.0 g/1
glicose	1.0 g/1
agar	15.0 g/1
acertar para pH 5.6.	

A solução padrão de doxiciclina foi diluída, inicialmente, para a concentração de 320 mcg/ml em HCl N/100 e, a seguir, em solução tampão de fosfato com pH 4.5 até a concentração de 160 mcg/ml .

As concentrações finais de 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 e 1.6 mcg/ml foram obtidas, diluindo-se a solução padrão de 160 mcg/ml de doxiciclina em uma solução contendo uma parte de albumina bovina 7% (fração V) e 2 partes de solução tampão de fosfato com pH 4,5. O ponto de referência foi de 0,4 mcg/ml.

SOLUÇÃO TAMPÃO DE ALBUMINA A 7%

albumina bovina fração V	7,0 g
solução tampão de fosfato pH 8,0	100,0 ml

Foram utilizadas 3 placas para cada amostra e 3 placas para cada ponto da curva padrão, isto é, o teste foi triplice. Todas as soluções dos padrões e das amostras a serem testadas foram distribuídas, em duplicata, em cada placa, diagonalmente opostas uma a outra, com exceção do ponto de referência que foi distribuído em todas elas. As placas foram, então, incubadas a 37°C, por um espaço de 16 a 18 horas.

Após este período, foram medidas as zonas de inibição, isto é, efetuou-se a leitura dos diâmetros dos halos de inibição para os padrões e as amostras. Deste modo, conseguiu-se detectar níveis de doxiciclina até a concentração de 0,015 mcg/ml de soro, pois os níveis inferiores a este não inibem o crescimento das colônias de *Bacillus cereus*.

Após a correção, com o auxílio do padrão de referência, foi traçado um gráfico, colocando-se, em ordenadas, as leituras dos halos obtidos e, em abscissas, as concentrações dos padrões.

Com os valores obtidos nas leituras dos halos das amostras, detectou-se, na curva, a concentração correspondente. A fórmula, usada para o cálculo da concentração final de doxiciclina no soro, foi a seguinte:

concentração obtida na curva x diluição = mcg doxiciclina por ml de soro.

B — NAS AMOSTRAS

Imediatamente após a chegada ao laboratório, os tecidos e humor aquoso, conservados em baixa temperatura em "geladeira de isopor" com gelo seco, foram pesados separadamente, com exceção da íris que, devido a seu ínfimo peso, foi reunida em grupos de 5 amostras cada um. As amostras de conjuntiva, grupos de íris, cristalino, gordura orbitária foram colocadas em tubos de ensaio com um volume de 1 ml de solução tampão de fosfato pH 4.5 e trituradas durante 30 minutos em ambiente refrigerado. Após a trituração, a solução foi centrifugada e separado o sobrenadante, o qual foi conservado à temperatura de -20°C até o momento do teste. As amostras de humor aquoso tiveram seus volumes medidos e foram diluídas com solução tampão de fosfato pH 4.5 na proporção de 1:2 e conservadas em congelador à temperatura de -20°C. As concentrações de doxiciclina nas amostras foram determinadas como no caso do soro; porém, ao invés de utilizar a solução de albumina bovina nas diluições da curva padrão, empregou-se a solução tampão de fosfato com pH 4.5. Para se obter con-

centrações de 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 e 1.6 mcg/ml, usou-se, como ponto de referência, a concentração de 0.4 mcg/ml.

O cálculo de concentração de doxiciclina nas amostras de tecidos foi feito pela fórmula:

$$\frac{\text{concentração obtida na curva} \times \text{diluição}}{P} = \frac{\text{mcg de doxiciclina}}{\text{por grama de tecido.}}$$

onde P é o peso do tecido.

Para as amostras de humor aquoso, a determinação dos níveis de doxiciclina foi feita pela fórmula:

$$\text{concentração obtida na curva} \times \text{diluição} = \frac{\text{mcg de doxiciclina}}{\text{por ml de humor aquoso.}}$$

VI — DETERMINAÇÃO DO NÍVEL DE TETRACICLINA

A — NO SORO

O soro, separado por meio de centrifugação, foi conservado a -20°C até o momento da dosagem, quando foi diluído 1:3 com solução tampão de fosfato a pH 4.5.

Para a dosagem, utilizou-se o método microbiológico de difusão em placas (JACOBS & ROBINSON, 1969), empregando-se como microorganismo-teste o *Bacillus cereus*, variedade *mycoides* ATCC 9364, preparado como foi descrito por GROVE & RANDALL (1955).

Como meio de cultura, utilizou-se o "ANTIBIOTIC MEDIUM 1" com pH ajustado para 5.6, inoculado com *Bacillus cereus* e distribuído em placas plásticas e estéreis de Petri 100 x 15 mm, de forma a se obter uma camada com aproximadamente 5 mm de espessura. As mesmas foram perfuradas, obtendo-se 4 orifícios, cada qual com aproximadamente 7 mm de diâmetro, tendo sido estes preenchidos com amostras e com as soluções padrão.

A solução padrão de tetraciclina foi diluída inicialmente para a concentração de 160 mcg/ml em HCl N/100 e, a seguir, em solução tampão de fosfato com pH 4,5 até a concentração de 640 mcg/ml. As concentrações finais de 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 e 6.4 mcg/ml foram obtidas, diluindo-se a solução padrão de 640 mcg/ml de tetraciclina em uma solução contendo 1 parte de albumina bovina a 7% (fração V) e 2 partes de solução tampão de fosfato com pH 4.5. O ponto de referência foi de 1,6 mcg/ml.

Foram utilizadas 3 placas para cada amostra e 3 placas para cada ponto de curva padrão, isto é, o teste foi triplice. Todas as soluções dos padrões e das amostras a serem testadas foram distribuídas, em duplicata, em cada placa, diagonalmente oposta uma a outra, com exceção do ponto de referência que foi distribuído em todas elas. As placas foram incubadas a 37°C por um espaço de 16 a 18 horas.

Após este período, foram medidas as zonas de inibição, isto é, efetuou-se a leitura dos diâmetros dos halos de inibição para os padrões e as amostras. Deste modo, conseguiu-se detectar níveis de tetraciclina até a

concentração de 0,015 mcg/ml de soro, pois os níveis inferiores a este não inibem o crescimento das colônias de **Bacillus cereus**.

Após a correção, com o auxílio do padrão de referência, foi traçado um gráfico, colocando-se, em ordenadas, as leituras dos halos obtidos e, em abscissas, as concentrações dos padrões.

Com os valores obtidos nas leituras dos halos das amostras, detectou-se, na curva, a concentração correspondente. A fórmula, usada para o cálculo da concentração final de tetraciclina no soro, foi a seguinte:

concentração obtida na curva x diluição = mcg tetraciclina por ml de soro.

B — NAS AMOSTRAS

Foi adotado o mesmo método empregado para a doxiciclina na preparação da amostra até a obtenção do sobrenadante, o qual, juntamente com as amostras de humor aquoso, foi conservado em congelador a -20°C, até o momento das dosagens.

As concentrações de tetraciclina nas amostras foram determinadas, como no caso do soro; porém, ao invés de se utilizar a solução de albumina bovina nas diluições da curva padrão, empregou-se a solução tampão de fosfato com pH 4.5. Para se obter concentrações de 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 e 6.4 mcg/ml, usou-se como ponto de referência a concentração de 1.6 mcg/ml.

O cálculo de concentração de tetraciclina nas amostras de conjuntiva, íris, gordura orbitária e cristalino foi feito pela fórmula:

$$\frac{\text{concentração obtida na curva x diluição}}{P} = \frac{\text{mcg de tetraciclina}}{\text{por grama de tecido.}}$$

onde P é o peso do tecido.

Para as amostras do humor aquoso, a determinação foi feita pela fórmula:

concentração obtida na curva x diluição = mcg de tetraciclina por ml de humor aquoso.

VII — DETERMINAÇÃO DO NÍVEL DE ERITROMICINA

A — NO SORO

O soro foi obtido, adotando-se o mesmo critério empregado em relação à doxiciclina. O soro foi conservado à temperatura de -20°C até o momento da dosagem, quando, então, foi gotejado nos orifícios das placas, com diluição.

Para a dosagem, utilizou-se o método microbiológico de difusão em placas, modificado conforme a técnica de JACOBS & ROBINSON (1969), empregando-se como microorganismo-teste a *Sarcinea lutea* ATCC 9341, que foi preparada de acordo com técnica indicada por GROVE & RANDALL (1955).

Como meio de cultura, utilizou-se o "ANTIBIOTIC MEDIUM 1", acertado para pH 8.0, inoculado com *Sarcinea lutea* e distribuído em placas,

para dar uma espessura de aproximadamente 5 mm. As mesmas foram perfuradas, obtendo-se 4 orifícios, cada qual com aproximadamente 7 mm de diâmetro, tendo sido estes preenchidos com as amostras e as soluções padrão.

A solução padrão de eritromicina foi diluída para concentração de 64 mcg/ml em solução tampão de fosfatos a pH 8.0.

SOLUÇÃO TAMPÃO DE FOSFATOS pH 8.0

fosfato monobásico de potássio	0.523 g
fosfato dibásico de potássio	16.730 g
água destilada q.s.p.	1000.0 ml

As concentrações finais de 0.04, 0.08, 0.16, 0.32 e 0.64 mcg/ml foram obtidas, diluindo-se a solução padrão de 64 mcg/ml em uma solução tampão de albumina bovina a 7%. O ponto de referência foi de 0.16 mcg/ml.

Todas as soluções padrão e as amostras a serem testadas foram distribuídas em duplicata, em cada placa, diagonalmente opostas uma a outra, com exceção do ponto de referência que foi distribuído em todas as placas. As placas foram distribuídas em triplicata (isto é, o teste foi triplice) e foram incubadas a 37°C por um espaço de 16 a 18 horas. Após a incubação, foram medidas as zonas de inibição, isto é, foram lidos os diâmetros dos halos de inibição correspondentes às diferentes concentrações do padrão e da amostra. Deste modo, conseguiu-se detectar níveis de eritromicina até a concentração de 0.020 mcg/ml, pois os níveis inferiores a este não inibem o crescimento das colônias de *Sarcinea lutea*. Com o valor obtido para o padrão de referência, fez-se a correção dos demais pontos. Constituiu-se o gráfico, colocando-se em ordenadas as leituras dos halos obtidos e, em abscissas, as concentrações dos padrões. Fez-se a leitura da amostra na curva.

concentração lida na curva = mcg de eritromicina por ml de soro

B — NAS AMOSTRAS

Foi adotado o mesmo método empregado para a doxiciclina na preparação da amostra até a obtenção do sobrenadante, com a diferença de que foi usada solução tampão de fosfatos com pH 8.0, ao invés de solução tampão de fosfato com pH 4.5. O sobrenadante e as amostras de humor aquoso foram conservadas em congelador a -20°C até o momento nas dosagens.

As concentrações de eritromicina nas amostras foram determinadas como no caso do soro, porém, ao invés de se utilizar a solução tampão de albumina a 7% nas diluições da curva padrão, usou-se tampão de fosfatos pH 8.0. O cálculo da concentração de eritromicina nas amostras de tecido foi feito pela fórmula:

$$\frac{\text{concentração obtida na curva} \times \text{diluição}}{P} = \frac{\text{mcg de eritromicina}}{\text{por grama de amostra.}}$$

onde P é o peso da amostra.

Para as amostras de humor aquoso, a determinação foi feita pela fórmula:

concentração obtida na curva x diluição = mcg de eritromicina por ml de humor aquoso.

VIII — DETERMINAÇÃO DO NÍVEL DE CARBENICILINA

A — NO SORO

O soro, separado por meio de centrifugação, foi conservado a -20°C até o momento da dosagem, a qual foi realizada pelo método de difusão em placas (JACOBS & ROBINSON, 1969), empregando-se como microrganismo-teste *Pseudomonas pyocyanea*, ATCC 25619, a partir de uma suspensão concentrada, com transmitância de 70-75% quando diluída 50 vezes em água estéril e lida num espectrofotômetro a $650\text{ m}\mu$. Como meio de cultura, usou-se "ANTIBIOTIC MEDIUM 1", sem acerto de pH, sendo 10 ml como meio base e 4 ml como meio de superfície, este último inoculado com o microrganismo-teste. O meio de cultura foi distribuído em placas plásticas de Petri 100 x 15mm e estas foram perfuradas, de forma a se obter 4 orifícios, cada qual com aproximadamente 7 mm de diâmetro, preenchidos com as soluções amostras e com as soluções padrão.

A solução padrão de carbenicilina foi diluída, inicialmente, em água para a concentração de 1920 mcg/ml e, a seguir, em solução bovina a 7% (fração V), a fim de se obter concentrações de 192, 96, 48, 24 e 12 mcg/ml. O ponto de referência foi de 48 mcg/ml.

As amostras de soro foram gotejadas diretamente nos orifícios (sem diluição).

Utilizaram-se 3 placas para cada amostra e 3 placas para cada ponto de curva padrão, isto é, o teste foi triplice. Todas as soluções dos padrões e das amostras a serem testadas foram distribuídas, em duplicata, em cada placa, diagonalmente opostas uma a outra, com exceção do ponto de referência que foi distribuído em todas elas. As placas foram, então, incubadas a 37°C por um espaço de 16 a 18 horas.

Após esse período, foram medidas as zonas de inibição, isto é, efetuou-se a leitura dos diâmetros dos halos de inibição para os padrões e as amostras. Deste modo, conseguiu-se detectar níveis de carbenicilina até a concentração de 6 mcg/ml, pois os níveis inferiores a este não inibem o crescimento das colônias de *Pseudomonas pyocyanea*.

Após a correção, com o auxílio do padrão de referência, foi traçado um gráfico, colocando-se, em ordenadas, as leituras dos halos obtidos e, em abscissas, as concentrações dos padrões.

Com os valores obtidos nas leituras dos halos das amostras, detectou-se, no gráfico, a concentração final de carbenicilina por ml de soro.

B — NAS AMOSTRAS

Foi adotado o mesmo método empregado para a doxiciclina na preparação da amostra até a obtenção do sobrenadante, com a diferença de que foi usada solução tampão de fosfatos pH 6,0, ao invés de solução

tampão de fosfatos pH 4.5. O sobrenadante e as amostras de humor aquoso foram conservados em congelador a -20°C até o momento das dosagens.

As concentrações de carbenicilina nas amostras foram determinadas como no caso do soro, mas, ao invés de se utilizar a solução tampão de albumina bovina a 7% nas diluições da curva padrão, usou-se solução tampão de fosfatos pH 6.0.

SOLUÇÃO TAMPAO DE FOSFATOS pH 6.0

fosfato dibásico de potássio	2.0 g
fosfato monobásico de potássio	8.0 g
água destilada q.s.p.	1000.0 ml

O cálculo da concentração de carbenicilina nas amostras de íris, conjuntiva bulbar, gordura orbitária e cristalino foi feito pela fórmula:

$$\frac{\text{concentração obtida na curva x diluição}}{P} = \frac{\text{mcg de carbenicilina}}{\text{por grama de tecido.}}$$

onde P é o peso do tecido.

Para as amostras de humor aquoso, a determinação foi feita pela fórmula:

$$\text{concentração obtida na curva x diluição} = \frac{\text{mcg de carbenicilina}}{\text{ma de tecido.}}$$

RESULTADOS

Nas Tabelas de I a V, foram colocadas as concentrações obtidas nas amostras de humor aquoso, grupo de 5 íris, gordura orbitária, conjuntiva bulbar, cristalino e soro, 2 horas após a administração de doxiciclina.

TABELA I

Os níveis no humor aquoso variaram de nulos (ou inferiores a 0.015 mcg/ml) a 0.75 mcg/ml, com uma concentração média de 0.34 mcg/ml e, no soro, de 1.50 a 6,81 mcg/ml, com uma concentração média de 3.76 mcg/ml.

TABELA II

Os níveis nos grupos de 5 íris variaram de 3.30 a 15.00 mcg/g, com uma concentração média de 9.15 mcg/g e, no soro, de 2.77 a 4.75 mcg/ml, com uma concentração média de 3.76 mcg/ml.

TABELA III

Os níveis na gordura orbitária variaram de 0.42 a 5.67 mcg/g, com uma concentração média de 1.73 mcg/g e, no soro, de nulos (ou inferiores a 0.015) a 9.06 mcg/ml, com uma concentração média de 3.44 mcg/ml.

TABELA IV

Os níveis na conjuntiva bulbar variaram de 1.58 a 17.00 mcg/g, com uma concentração média de 5.82 mcg/g e, no soro, de 3.48 a 7.71 mcg/ml, com uma concentração média de 5.41 mcg/ml.

TABELA V

Os níveis no cristalino foram nulos ou inferiores a 0.015 mcg/g (mínimo detectável pelo método empregado) e, no soro, variaram de 1.50 a 6.81 mcg/ml, com uma concentração média de 3.76 mcg/ml.

Nas Tabelas VI a X, foram colocados os resultados obtidos nas amostras de humor aquoso, grupo de 5 iris, gordura orbitária, conjuntiva bulbar, cristalino e soro, 2 horas após a administração de tetraciclina.

TABELA VI

Os níveis no humor aquoso variaram de nulos (ou inferiores a 0.015) a 0.840 mcg/ml, com uma concentração média de 0.202 mcg/ml e, no soro, de 1.410 a 2.610 mcg/ml, com uma concentração média de 1.948 mcg/ml.

TABELA VII

Nos grupos de 5 iris, não foram alcançadas concentrações teciduais detectáveis dentro da sensibilidade do método usado e, no soro, os níveis variaram de 1.766 a 2.130 mcg/ml, com uma concentração média de 1.948 mcg/ml.

TABELA VIII

Os níveis na gordura orbitária variaram de nulos (ou inferiores a 0.015) a 2.400 mcg/g, com uma concentração média de 0.610 mcg/g e, no soro, de nulos (ou inferiores a 0.015) a 3.480 mcg/ml, com uma concentração média de 2.151 mcg/ml.

TABELA IX

Os níveis na conjuntiva bulbar foram nulos ou inferiores a 0.015 mcg/g e, no soro, variaram de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 2.820 mcg/ml, com uma concentração média de 1.82 mcg/ml.

TABELA X

No cristalino, não foi alcançada concentração tecidual detectável dentro da sensibilidade do método usado. No soro, os níveis variaram de 1.410 a 2.610 mcg/ml, com uma concentração média de 1.948 mcg/ml.

Nas Tabelas XI a XV, foram colocados os resultados obtidos nas amostras de humor aquoso, grupo de 5 iris, gordura orbitária, conjuntiva bulbar, cristalino e soro, 2 horas após a administração da eritromicina.

TABELA XI

Os níveis no humor aquoso foram nulos (ou inferiores a 0.020 mcg/ml) e, no soro, variaram de nulos (ou inferiores a 0.020) a 0.900 mcg/ml, com uma concentração média de 0.40 mcg/ml.

TABELA XII

Nos grupos de amostras de iris não foi alcançada concentração tecidual detectável dentro da sensibilidade do método usado. No soro, os níveis variaram e 0.348 a 0.452 mcg/ml, com uma concentração média de 0,40 mcg/ml.

TABELA XIII

Os níveis na gordura orbitária variaram de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 0.244 mcg/g, com uma concentração média de 0.08 mcg/g e, no soro, de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 1.10 mcg/ml, com uma concentração média de 0.40 mcg/ml.

TABELA XIV

Os níveis na conjuntiva bulbar variaram de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 2.611 mcg/g, com uma concentração média de 0.38 mcg/g e, no soro, de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 0.87 mcg/ml, com uma concentração média de 0.40 mcg/ml.

TABELA XV

No cristalino, não foi alcançada concentração detectável dentro da sensibilidade do método usado. No soro, os níveis variaram de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 0.900 mcg/ml, com uma concentração média de 0.40 mcg/ml.

Nas Tabelas XVI a XX, estão colocados os resultados obtidos nas amostras de humor aquoso, grupo de 5 íris, gordura orbitária, conjuntiva bulbar, cristalino e soro, 2 horas após a administração de carbenicilina.

TABELA XVI

Os níveis no humor aquoso variaram de nulos (ou inferiores a 6 mcg/ml) a 19.2 mcg/ml, com uma concentração média de 2.92 mcg/ml. e, no soro, variaram de 127.5 a 205.0 mcg/ml, com uma concentração média de 161.30 mcg/ml .

TABELA XVII

Na íris, não foi alcançada concentração tecidual detectável dentro da sensibilidade do método usado; no soro, os níveis variaram de 153.4 a 169.2 mcg/ml com uma concentração média de 161.30 mcg/ml.

TABELA XVIII

Os níveis na gordura orbitária variaram de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 49.5 mcg/g, com uma concentração média de 22.19 mcg/g e, no soro, variaram de 138.0 a 190.0 mcg/ml, com uma concentração média de 154.77 mcg/ml.

TABELA XIX

Os níveis na conjuntiva bulbar variaram de nulos (ou inferiores ao mínimo detectável) a 78.0 mcg/g, com uma concentração média de 14.40 mcg/g e, no soro, de 127.5 a 203.0 mcg/ml, com uma concentração média de 165.05 mcg/ml.

TABELA XX

No cristalino, não foi alcançada concentração tecidual detectável dentro da sensibilidade do método usado. No soro, os níveis variaram de 127.5 a 205.0 mcg/ml, com uma concentração média de 161.30 mcg/ml.

TABELA I

DOXICILINA — Dosagem no soro e no humor aquoso.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	HUMOR AQUOSO (mcg/ml)
1	78	M	N	65	N.D.	2.46	0.55
2	65	M	B	47	N.D.	1.50	N.D.
3	73	M	B	66	N.D.	1.98	0.60
4	60	F	P	76	N.D.	2.37	0.55
5	48	M	B	56	N.D.	5.55	0.75
6	50	F	B	63	N.D.	6.81	0.17
7	72	M	B	52	N.D.	3.84	0.41
8	75	M	B	74	N.D.	4.20	0.05 *
9	72	M	B	52	N.D.	4.11	N.D.
10	52	F	B	50	N.D.	4.80	0.35
	MÉDIA					3.76	0.34

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

TABELA II

DOXICICLINA — Dosagem no soro e no grupo de cinco amostras de íris.

CASO	SORO 0 hora (mcg/ml)	SORO 2 horas (mcg/ml)	ÍRIS (mcg/g)
11	N.D.	2.77	3.30
12	N.D.	4.75	15.00
	MÉDIA	3.76	9.15

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA III

DOXICICLINA — Dosagem no soro e na gordura orbitária.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PESO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	GORDURA ORBITÁRIA (mcg/g)
13	19	M	B	58	N.D.	N.D.	0.42
14	43	F	B	76	N.D.	2.91	0.80
15	43	F	B	76	N.D.	2.91	0.61
16	36	F	B	58	N.D.	9.06	0.88
17	49	F	P	63	N.D.	6.50	5.67
18	50	M	B	55	N.D.	3.21	1.91
19	48	F	A	29	N.D.	1.74	4.50
20	50	F	B	58	N.D.	1.03	1.17
21	40	F	P	53	N.D.	3.66	0.47 *
22	52	F	B	50	N.D.	3.45	0.87
	MÉDIA					3.44	1.73

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

TABELA IV

DOXICICLINA — Dosagem no soro e na conjuntiva bulbar.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CONJUNTIVA BULBAR (mcg/g)
23	35	M	B	58	N.D.	6.87	3.12
24	65	F	B	71	N.D.	3.48	4.25
25	43	F	P	98	N.D.	7.29	2.75
26	26	F	P	59	N.D.	5.22	14.60
27	65	F	B	48	N.D.	5.37	4.20
28	49	F	B	66	N.D.	5.34	2.30
29	66	F	B	42	N.D.	7.71	17.00
30	55	F	B	52	N.D.	3.72	5.50
31	45	F	B	63	N.D.	3.69	1.58
32	56	F	B	50	N.D.	5.40	2.88
	MÉDIA					5.41	5.82

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA V

DOXICICLINA — Dosagem no soro e no cristalino.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PESO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CRISTALINO (mcg/g)
33	78	M	N	65	N.D.	2.46	N.D.
34	65	M	B	47	N.D.	1.50	N.D.
35	73	M	B	66	N.D.	1.98	N.D.
36	60	F	P	76	N.D.	2.37	N.D.
37	48	M	B	56	N.D.	5.55	N.D.
38	50	F	B	63	N.D.	6.81	N.D.
39	72	M	B	52	N.D.	3.84	N.D.
40	75	M	B	74	N.D.	4.20	N.D.
41	72	M	B	52	N.D.	4.11	N.D.
42	52	F	B	50	N.D.	4.80	N.D.
	MÉDIA					3.76	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA VI
TETRACICLINA — Dosagem no soro e no humor aquoso.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	HUMOR AQUOSO (mcg/ml)
43	73	F	B	68	N.D.	1.650	0.840
44	74	M	B	58	N.D.	1.830	0.310
45	70	F	P	38	N.D.	2.580	N.D.
46	70	F	P	47	N.D.	2.610	N.D.
47	70	M	B	55	N.D.	1.980	0.254
48	78	F	B	80	N.D.	2.010	0.350
49	51	F	B	50	N.D.	1.800	N.D.
50	73	F	B	66	N.D.	1.410	0.270
51	66	M	B	66	N.D.	2.010	N.D.
52	64	F	B	67	N.D.	1.600	N.D.
	MÉDIA					1.948	0.202

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA VII
TETRACICLINA — Dosagem no soro e no grupo de cinco amostras de íris.

CASO	SORO 0 hora (mcg/ml)	SORO 2 horas (mcg/ml)	ÍRIS (mcg/g)
53	N.D.	2.130	N.D.
54	N.D.	1.766	N.D.
	MÉDIA	1.948	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA VIII

TETRACICLINA — Dosagem no soro e na gordura orbitária.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	GORDURA ORBITÁRIA (mcg/g)
55	2	F	P	12	N. D.	2.730	2.400
56	78	F	B	86	N. D.	2.160	N. D.
57	53	F	B	70	N. D.	N. D.	N. D.
58	68	F	B	60	N. D.	3.390	N. D.
59	28	F	P	53	N. D.	2.280	2.020
60	78	F	A	51	N. D.	3.480	0.610
61	24	M	B	70	N. D.	1.620	N. D.
62	29	F	B	43	N. D.	1.800	0.800
63	60	F	B	50	N. D.	2.130	0.105
64	45	F	B	56	N. D.	1.920	0.170
	MÉDIA					2.151	0.610

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA IX

TETRACICLINA — Dosagem no soro e na conjuntiva bulbar.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PESO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CONJUNTIVA BULBAR (mcg/g)
65	73	F	B	60	N.D.	1.650	N.D.
66	70	F	P	47	N.D.	2.610	N.D.
67	68	F	B	60	N.D.	2.010	N.D.
68	2	F	P	12	N.D.	2.730	N.D.
69	78	F	B	86	N.D.	2.160	N.D.
70	39	F	A	50	N.D.	2.430	N.D.
71	34	F	B	43	N.D.	2.820	N.D.
72	54	M	B	60	N.D.	1.170	N.D.
73	50	F	B	52	N.D.	0.700	N.D.
74	77	M	B	56	N.D.	N.D.	N.D.
	MÉDIA					1.820	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA X

TETRACICLINA — Dosagem no soro e no cristalino.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÉSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CRISTALINO (mcg/g)
75	73	F	B	68	N.D.	1.650	N.D.
76	74	M	B	58	N.D.	1.830	N.D.
77	70	F	P	38	N.D.	2.580	N.D.
78	70	F	P	47	N.D.	2.610	N.D.
79	70	M	B	55	N.D.	1.980	N.D.
80	68	F	B	80	N.D.	2.010	N.D.
81	51	F	B	50	N.D.	1.800	N.D.
82	73	F	B	66	N.D.	1.410	N.D.
83	66	M	B	66	N.D.	2.010	N.D.
84	64	F	B	67	N.D.	1.600	N.D.
	MÉDIA					1.948	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA XI

ERITROMICINA — Dosagem no soro e no humor aquoso.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	HUMOR AQUOSO (mcg/ml)
85	56	M	B	45	N.D.	0.680	N.D.
86	64	F	B	50	N.D.	0.900	N.D.
87	65	M	B	80	N.D.	0.230	N.D.
88	51	F	B	37	N.D.	N.D.	N.D.
89	63	F	B	52	N.D.	0.480	N.D.
90	39	M	B	65	N.D.	0.625	N.D.
91	63	M	B	49	N.D.	0.107	N.D.
92	65	F	B	45	N.D.	0.870	N.D.
93	55	M	B	80	N.D.	0.080	N.D.
94	65	F	B	67	N.D.	0.0625	N.D.
	MÉDIA					0.40	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA XII

ERITROMICINA — Dosagem no soro e no grupo de cinco amostras de íris.

CASO	SORO 0 hora (mcg/ml)	SORO 2 horas (mcg/ml)	ÍRIS (mcg/g)
95	N.D.	0.452	N.D.
96	N.D.	0.348	N.D.
	MÉDIA	0.40	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA XIII

ERITROMICINA — Dosagem no soro e na gordura orbitária

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	GORDURA ORBITÁRIA (mcg/g)
97	16	F	B	48	N.D.	N.D.	0.163
98	42	F	B	53	N.D.	0.55	0.085
99	23	M	P	51	N.D.	0.217	N.D.
100	83	M	B	83	N.D.	N.D.	N.D.
101	67	F	B	46	N.D.	0.75 *	0.092
102	53	M	P	57	N.D.	0.405	N.D.
103	76	F	B	57	N.D.	1.10 *	0.198
104	47	M	P	52	N.D.	0.1725	N.D.
105	53	M	P	64	N.D.	0.0225 *	0.244
106	32	F	B	63	N.D.	0.87	N.D.
	MÉDIA					0.40	0.08

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

TABELA XIV

ERITROMICINA — Dosagem no soro e na conjuntiva bulbar.

CASO	IDADE	IDADE	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CONJUNTIVA BULBAR (mcg/g)
107	40	M	B	67	N.D.	0.75	2.611
108	51	F	B	37	N.D.	N.D.	N.D.
109	63	F	B	52	N.D.	0.48	N.D.
110	39	M	B	65	N.D.	0.625	N.D.
111	63	M	B	49	N.D.	0.107	N.D.
112	45	M	B	66	N.D.	0.225	N.D.
113	65	F	B	45	N.D.	0.87 *	1.231
114	55	M	B	80	N.D.	0.08	N.D.
115	54	F	P	68	N.D.	0.8 *	N.D.
116	65	F	B	67	N.D.	0.0625	N.D.
	MÉDIA					0.40	0.38

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

TABELA XV

ERITROMICINA — Dosagem no soro e no cristalino.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CRISTALINO (mcg/g)
117	56	M	B	45	N.D.	0.680	N.D.
118	64	F	B	50	N.D.	0.900 *	N.D.
119	65	M	B	80	N.D.	0.230	N.D.
120	51	F	B	37	N.D.	N.D.	N.D.
121	63	F	B	52	N.D.	0.480	N.D.
122	39	M	B	65	N.D.	0.625	N.D.
123	63	M	B	49	N.D.	0.107	N.D.
124	65	F	B	45	N.D.	0.870	N.D.
125	55	M	B	80	N.D.	0.080	N.D.
126	65	F	B	67	N.D.	0.0625	N.D.
	MÉDIA					0.40	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

TABELA XVI
CARBENICILINA — Dosagem no soro e no humor aquoso.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	HUMOR AQUOSO (mcg/ml)
127	35	M	A	49	N.D.	152.0	N.D.
128	74	F	P	63	N.D.	205.0 *	N.D.
129	73	M	B	73	N.D.	127.5	N.D.
130	66	F	B	61	N.D.	130.5	N.D.
131	55	M	B	58	N.D.	152.0	N.D.
132	70	M	B	60	N.D.	153.0	N.D.
133	69	M	B	67	N.D.	172.0	19.2
134	60	F	B	52	N.D.	203.0 *	N.D.
135	68	F	B	67	N.D.	166.0	6.0
136	79	F	B	63	N.D.	152.0	4.0
	MÉDIA					161.30	2.92

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

TABELA XVII
CARBENICILINA — Dosagem no soro e no grupo de cinco amostras de iris

CASO	SORO 0 hora (mcg/ml)	SORO 2 horas (mcg/ml)	ÍRIS (mcg/g)
137	N.D.	153.4	N.D.
138	N.D.	169.2	N.D.
	MÉDIA	161.30	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

TABELA XVIII

CARBENICILINA — Dosagem no soro e na gordura orbitária.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	GORDURA ORBITÁRIA (mcg/g)
139	66	M	B	40	N.D.	144.0	N.D.
140	73	M	B	51	N.D.	146.0	N.D.
141	48	F	B	54	N.D.	150.0	N.D.
142	48	F	B	70	N.D.	190.0	16.4
143	22	F	B	52	N.D.	**	11.5
144	34	F	B	55	N.D.	165.0	39.1
145	33	F	B	50	N.D.	138.0	49.5 *
146	19	M	B	46	N.D.	151.0	30.5
147	50	F	B	76	N.D.	138.0	34.5
148	12	F	B	33	N.D.	171.0	40.4 *
	MÉDIA					154.77	22.19

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

** Amostra perdida.

TABELA XIX

CARBENICILINA — Dosagem no soro e na conjuntiva bulbar.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PÊSO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CONJUNTIVA BULBAR (mcg/g)
149	73	M	B	73	N. D.	127.5	N. D.
150	70	M	B	60	N. D.	153.0	N. D.
151	69	M	B	67	N. D.	172.0	N. D.
152	60	F	B	52	N. D.	203.0	N. D.
153	68	F	B	67	N. D.	166.0	N. D.
154	79	F	B	63	N. D.	152.0	N. D.
155	48	F	B	70	N. D.	190.0	28.5
156	22	F	B	52	N. D.	**	37.5
157	19	M	B	46	N. D.	151.0	N. D.
158	12	F	B	33	N. D.	171.0	78.0
	MÉDIA					165.05	14.40

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

** Amostra perdida.

TABELA XX

CARBENICILINA — Dosagem no soro e no cristalino.

CASO	IDADE	SEXO	GRUPO ÉTNICO	PESO CORPÓREO	SORO — 0 hora (mcg/ml)	SORO — 2 horas (mcg/ml)	CRISTALINO (mcg/g)
159	35	M	A	49	N.D.	152.0	N.D.
160	74	F	P	63	N.D.	205.0 *	N.D.
161	73	M	B	73	N.D.	127.5	N.D.
162	66	F	B	81	N.D.	130.5	N.D.
163	55	M	B	58	N.D.	152.0	N.D.
164	70	M	B	60	N.D.	153.0	N.D.
165	69	M	B	67	N.D.	172.0	N.D.
166	60	F	B	52	N.D.	203.0 *	N.D.
167	68	F	B	67	N.D.	166.0	N.D.
168	79	F	B	63	N.D.	152.0	N.D.
	MÉDIA					161.30	

N.D. = Não detectado antibiótico. Dosagem abaixo do mínimo da curva padrão do método utilizado.

* Resultado obtido por extrapolação.

DISCUSSÃO

O objetivo principal da quimioterapia antimicrobiana é ajudar na erradicação do microrganismo invasor, levando uma quantidade suficiente do fármaco ativo ao local da infecção. O julgamento final do valor de um agente antimicrobiano depende de sua efetividade clínica. No presente trabalho, propôs-se a fazer um estudo farmacológico desses antibióticos, a fim de obter dados úteis, embora indiretos, referentes aos níveis atingidos nos locais em que se pretende que atuem.

É óbvio que os resultados, sujeitos a uma interpretação variada, devam ser, necessariamente, completados com uma observação clínica cuidadosa.

Qualquer infecção intra-ocular é suscetível de deixar seqüelas funcionais. A nobreza e alta diferenciação dos tecidos oculares e a dificuldade em recuperar sua integridade funcional, quando lesados, tornam a terapêutica antiinfecçiosa pouco valorosa, a não ser quando instituída precocemente.

Em cirurgia intra-ocular, embora de valor questionável, é rotina o uso de antibioticoterapia prévia.

LEOPOLD (1952) mostrou, por experiência clínica, que infecções intra-oculares, uma vez estabelecidas, são difíceis de controlar e que a cultura dos fluidos intra-oculares, nesses casos, freqüentemente, são estéreis e, o mais das vezes, não auxilia a identificação do agente da infecção (ou a seleção do antibiótico).

BURKE (1961) demonstrou a importância do número de organismos infecciosos no paciente, sendo pouco provável que uma bactéria sozinha cause infecção. Neste caso, são necessárias dezenas ou centenas dessas bactérias para provocar uma infecção visível e, assim sendo, uma pequena quantidade de antibiótico no tecido, no momento da entrada de um determinado número de bactérias ou quando administrada dentro de uma hora, poderá, efetivamente, prevenir uma infecção. Portanto, a demora de apenas algumas horas permitirá às bactérias se multiplicarem de maneira tal que a quantidade muito maior de antibiótico passe a ser necessária para debelar o quadro.

BURNS (1970) ressaltou que a suscetibilidade das bactérias livres aos antibióticos, nos tecidos e humores, é de 50 a 100 vezes maior que a comparada com a bactéria fagocitada intracelular.

BURNS *et al.* (1968), em pacientes que se submeteram à cirurgia de catarata, fizeram a contagem do número de bactérias na conjuntiva, no pré e pós-operatório, encontrando um aumento do número de bactérias em 90% dos pacientes não tratados com antimicrobianos.

LEOPOLD (1969) acentuou que, no tratamento de infecção intra-ocular ou de anexos, é necessário atentar para o possível agente infectante, para a eficácia dos agentes antiinfecçiosos, assim como para a dosagem e vias de administração apropriadas, num esforço para reduzir as seqüelas. Ressaltou, ainda, a importância clínica da penetração do fármaco no local da infecção, cujo conhecimento, em determinado tecido, dá a base para a escolha da droga.

É essencial ao oftalmologista conhecer as características farmacológicas do antibiótico que está empregando e, em especial, a capacidade do mesmo de se transferir da corrente sanguínea para o tecido infectado.

Os dados disponíveis na literatura referem-se, somente, à penetração do antibiótico no humor aquoso do homem, sendo que os poucos trabalhos relativos a outros tecidos foram realizados em animais de laboratório. A concentração no humor aquoso é das menores, quando comparada a outros tecidos oculares (SALMINEN *et al.*, 1969a) e os resultados obtidos em laboratório, nem sempre, podem ser transferidos para a clínica (LEOPOLD, 1955).

RICHARDSON (1970) salientou que a penetrabilidade de uma droga nos tecidos se deve, em grande parte, à capacidade de ser transferida através de membranas vivas. A mesma é relacionada à solubilidade lipídica, à carga elétrica, ao tamanho e à forma molecular, assim como à presença ou ausência de uma substância transportadora dentro da membrana que efetue essa transferência. As drogas distribuem-se, geralmente, em todo o corpo, mas as diferentes concentrações nos vários tecidos humanos dependem de sua capacidade de atravessar membranas vivas e sua afinidade específica por certos tecidos. Os mesmos fatores que regulam a transferência de substâncias através de membranas vivas o fazem em relação à penetração na barreira hemato-aquosa.

Para DAVSON (1972), os antibióticos de maior penetração intra-ocular são aqueles com menor peso molecular, pequeno coeficiente de ionização e maior solubilidade lipídica.

Para ENGLISH (1968), somente, a porção livre do antibiótico (não ligada à proteína plasmática) exerce atividade anti-infecciosa.

RICHARDSON (1970) observou que o nível sanguíneo e, mais particularmente, a quantidade de fármaco livre no soro, são de importância óbvia na determinação da concentração intra-ocular da droga.

MEYER (1968) demonstrou que a porcentagem de uma droga ligada às proteínas sanguíneas é um dos fatores mais importantes na distribuição pelo organismo. Drogas com alta porcentagem de ligação tendem a permanecer no compartimento intravascular, alcançando altas concentrações sanguíneas, enquanto as drogas com pouca ligação protéica sanguínea difundem-se mais rapidamente dentro do fluido intersticial. A ligação protéica influi igualmente na captação e metabolização pelo fígado e excreção renal.

LEOPOLD (1969) chamou a atenção de que a porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas dos antibióticos pode variar largamente nas diferentes espécies de animais. A tetraciclina, por exemplo, apresenta, no rato, uma ligação protéica da ordem de 67.3%; no camundongo, de 54.8% e no homem, de 25 a 30%. Essas e outras diferenças fazem com que se dê aos resultados encontrados, em experimentação laboratorial, um valor apenas relativo, quando de seu emprego clínico.

BRODIE (1962), GLAZKO *et al.* (1952), KUNIN (1965) ressaltaram que a absorção, distribuição e eliminação de um fármaco podem variar lar-

gamente em diferentes espécies animais, devendo o investigador clínico reproduzir essas observações no homem.

Vê-se que são inúmeros os aspectos relacionados com a antibiotico-terapia. No presente trabalho, foi dosada a quantidade de antibióticos livres presentes no soro e no homogeneizado de alguns tecidos oculares. A pesquisa foi feita em tecidos habitualmente colhidos em cirurgias, sem dano para os pacientes. A pequena quantidade de material passível de ser obtida dentro dessas condições tornou as dosagens difíceis, mesmo utilizando métodos de grande sensibilidade. No caso especial da íris, foi impossível outra solução que não a dosagem do antibiótico, em grupos de 5 amostras.

A dosagem de concentração dos antibióticos no soro e tecidos foi uma limitação na seleção das drogas, pois só foram utilizadas algumas que pudessem ser dosadas por curvas padrões bem definidas.

Para a doxiciclina e tetraciclina, empregou-se como microrganismo-teste, o *Bacillus cereus*, conseguindo-se detectar níveis de doxiciclina e tetraciclina até a concentração mínima de 0.015 mcg/ml, pois os níveis inferiores a este não inibem o crescimento das colônias de *Bacillus cereus*. Para a eritromicina, foi empregada como microrganismo-teste a *Sarcinea lutea*, conseguindo-se detectar até a concentração mínima de 0.02 mcg/ml. Para a carbenicilina, foi empregada como microrganismo-teste, a *Pseudomonas pyocyanea*, conseguindo-se detectar até a concentração de 6 mcg/ml.

Foram usadas doses médias dos antibióticos, baseadas nos trabalhos de PULLEN (1960), CARVALHO (1967), FABRE et al. (1967), CORBETT (1969) e STANDIFORD et al. (1970).

A pesquisa da concentração dos antibióticos no soro e nos tecidos foi feita pelo método microbiológico de difusão em placas, o que nos dá a quantidade de antibiótico livre no soro e de antibiótico presente nos tecidos.

As dosagens foram realizadas num intervalo de tempo propositadamente curto após a administração das drogas, pois, em Oftalmologia, têm interesse especial as concentrações alcançadas o mais rápido possível nos tecidos infectados, levando-se em consideração a alta diferenciação dos tecidos oculares e a dificuldade destes em recuperar a integridade funcional, uma vez lesados. O espaço de tempo de duas horas é suficiente para que haja boa absorção das drogas empregadas, bem como penetração nos tecidos oculares.

A doxiciclina e a eritromicina foram administradas por via oral; a tetraciclina, por via intramuscular e a carbenicilina, por via endovenosa.

Não foi notado qualquer efeito colateral, a não ser em alguns poucos pacientes que vomitaram logo após a ingestão de doxiciclina e que foram afastados do estudo.

Para facilitar a análise dos resultados obtidos, foi feita a correlação do nível de antibiótico tecido/soro, resumindo-se, também, a respectiva porcentagem de amostras em que foi possível dosar concentrações de cada antibiótico em cada tecido.

QUADRO I

	Coeficiente humor aquoso tecido/soro	Porcentagem de ca- sos em que houve concentração dosável de antibiótico.
DOXICICLINA		
Humor aquoso	0.1	80%
Íris	2.4	100%
Gordura	0.5	100%
Conjuntiva	1.1	100%
TETRACICLINA		
Humor aquoso	0.1	50%
Íris	—	— *
Gordura	0,28	60%
Conjuntiva	—	—
ERITROMICINA		
Humor aquoso	—	—
Íris	—	— *
Gordura	0.2	50%
Conjuntiva	1.0	20%
CARBENICILINA		
Humor aquoso	0.02	30%
Íris	—	— *
Gordura	0.14	70%
Conjuntiva	0.08	30%

* Reunião de 5 amostras.

A — HUMOR AQUOSO

A doxiciclina e a tetraciclina penetraram do soro para o humor aquoso numa proporção fluido/soro de 0.1, encontrando-se concentrações dosáveis em 80% para a doxiciclina e em 50% para a tetraciclina.

Nossos resultados, para a tetraciclina, são comparáveis aos obtidos por ABRAHAM & BURNETT (1955), que, dosando em coelhos a penetração no humor aquoso primário e secundário, encontraram uma relação fluido/soro de 0.10 e 0.18.

No grupo de pacientes estudados, não foram detectados níveis dosáveis de eritromicina no humor aquoso, embora os níveis sanguíneos estivessem presentes em 90% dos casos e dessem uma concentração média de 0.44 mcg/ml.

QUINTIERI (1955), somente, detectou eritromicina no humor aquoso de coelho, quando a concentração sanguínea do antibiótico atingiu 0.6 mcg/ml e, ainda, comparando as concentrações para humor aquoso primário e plasmóide, encontrou, respectivamente níveis de 0.078 e 0.156 mcg/ml.

Já HEILMAN et al. (1952) não alcançaram níveis dosáveis de eritromicina no liquor de pacientes com meninges não inflamadas.

A carbenicilina alcançou as maiores concentrações sanguíneas e apresentou uma relação humor aquoso/soro de 0.02, tendo sido detectada em 30% dos casos.

Para SALMINEN et al. (1969b), as barreiras hemato-aquosa e hemato-liquórica, comportam-se de maneira semelhante na limitação da transferência de substâncias através delas e, estudando a penetração da eritromicina no liquor, concluíram por sua pequena transposição soro/liquor não inflamado. Para ROCHA (1970), as tetraciclinas penetram em quantidade apreciável no liquor.

B — ÍRIS

A doxiciclina alcançou, nas amostras de íris, altas concentrações com uma relação tecido/sangue de 2.4., atingindo níveis teciduais superiores aos sanguíneos. Por outro lado, a tetraciclina, eritromicina e carbenicilina, embora alcançando níveis sorológicos médios, respectivamente de 1.948, 0.4 e 161.3 mcg/g, não atingiram concentrações dosáveis no tecido iriano. Na interpretação dos resultados com essas amostras de íris, deve-se considerar que, todas as dosagens, com exceção dos casos de gordura orbitária, foram realizadas em pequenas amostras de material e, neste caso especial, a quantidade foi menor, tendo sido necessário, para cada análise, cinco amostras de íris.

C — GORDURA

A doxiciclina penetrou em todos os casos de gordura orbitária, alcançando uma relação tecido/soro de 0.5, tendo, mesmo nos casos de número 19 e 20, atingido concentrações teciduais superiores às sorológicas. No caso 13, foi detectada a presença de 0.42 mcg/g na gordura orbitária, embora a concentração sorológica fosse nula ou inferior a 0.0150 mcg/ml.

A tetraciclina penetrou na gordura orbitária numa proporção tecido/soro de 0.28, tendo sido detectada em 60% dos casos.

Para a eritromicina, constatou-se uma relação gordura orbitária/soro de 0.20 e uma penetração em níveis dosáveis em 50% dos casos, sendo que no de número 97, apesar de o antibiótico não ter sido detectado no soro, foi atingido nível tecidual de 0.163 mcg/g e, no de número 105, foi encontrado nível tecidual superior ao sanguíneo.

A maior concentração média para a gordura orbitária foi alcançada com a carbenicilina, a qual apresentou ainda uma relação tecido/soro de 0.14, tendo sido dosada em 70% dos casos.

D — CONJUNTIVA

A alta difusibilidade da doxiciclina demonstrada em relação à gordura orbitária acentuou-se nos casos de conjuntiva bulbar. O antibiótico, que foi detectado em 100% dos casos e que alcançara uma relação tecido/soro de 1.1, atingiu, ainda, níveis teciduais maiores que os sanguíneos em 50% das amostras.

A tetraciclina, embora atingindo concentração sorológica média de 1.82 mcg/ml, não penetrou na conjuntiva bulbar ou o fez em níveis inferiores a 0.015 mcg/g.

Para a eritromicina, obteve-se a alta relação tecido/soro de 1.0, tendo sido, no entanto, detectada, somente, em 20% das amostras, notando-se que, nos casos de número 102 e 107, atingiu níveis teciduais maiores que os sangüíneos.

Também, para a conjuntiva bulbar, a maior concentração tecidual média foi encontrada com a carbenicilina, embora apresentando uma relação tecido/soro de 0.08 e tendo sido detectada em 30% dos casos. No caso de número 156, foi perdida a amostra de soro, sendo obtido nível tecidual de 37.5 mcg/g.

E — CRISTALINO

No cristalino, em todos os casos, os níveis de antibiótico foram nulos ou inferiores à sensibilidade dos métodos utilizados. Vale ressaltar que o cristalino, sendo avascular e situado entre o humor aquoso e o corpo vítreo, realiza suas trocas metabólicas através dos mesmos, tendo o fármaco, para atingi-lo, necessidade de vencer duas barreiras representadas por um dos fluidos e depois pela cápsula cristalíniana.

A boa concentração da doxiciclina nos tecidos testados, alcançando, mesmo, em alguns casos de íris, conjuntiva bulbar e gordura orbitária, níveis teciduais maiores que os encontrados no soro, é comparável à obtida por outros pesquisadores em outros tecidos, assim: WILLIAMSON (1967), nos pulmões; FABRE et al. (1968), na próstata, rins, pulmões, vesícula biliar e estômago; BUTUGAN (1970), na mucosa sinusal e MINITI (1970), na secreção do seio maxilar.

A maior concentração tecidual e sorológica da doxiciclina, quando comparada à tetraciclina, já tinha sido relatada por outros pesquisadores, entre eles FABRE et al. (1968), que encontraram, para a doxiciclina, concentrações iguais às encontradas por HIRSCH (1966), usando doses até 10 vezes maiores de tetraciclina e ressaltando, outrossim, a alta difusibilidade tecidual daquele fármaco.

Ainda, WITTENAU (1968) relatou ser a doxiciclina 10 vezes mais lipossolúvel do que a tetraciclina e 50 vezes mais do que a oxitetraciclina e, como conseqüência dessa lipossolubilidade, ressaltou sua maior absorção e maior deposição nos tecidos.

Comparando-se os resultados obtidos pela tetraciclina e eritromicina no humor aquoso e conjuntiva bulbar, conclue-se pela melhor difusibilidade da tetraciclina no humor aquoso e da eritromicina na conjuntiva bulbar. Essa afinidade específica dos fármacos por certos tecidos, já ressaltada por RICHARDSON (1970), deve, pois, ser levada em consideração, quando da análise de certos resultados de ordem geral, como, por exemplo, no trabalho de SPITZ & HITZENBERGER (1958), que concluíram pela maior distribuição da tetraciclina, quando comparada à eritromicina.

Deve-se ressaltar, ainda, que o humor aquoso, nos casos em que houve concentração dosável, apresentou, sempre, a menor relação fluido/soro. Essa dificuldade de penetrar a barreira hemato-aquosa é comum a vários outros antibióticos, como frisaram LANGHAM (1951) e FURGIUELE (1967).

Na análise dos resultados obtidos, notam-se algumas discrepâncias individuais: assim, na Tabela I, no caso 5, encontram-se concentrações de doxiciclina, respectivamente no humor aquoso e no soro, de 0.75 para 5.55 mcg/ml numa relação fluido/soro de 0.14 e, no 6, de 0.17 para 6.81 mcg/ml numa relação fluido/soro de 0.20. Na Tabela II, o caso 19 apresenta concentrações de doxiciclina na gordura orbitária e soro de 4.50 mcg/g para 1.74 mcg/ml numa relação tecido/soro de 2.5 e o caso 21, de 0.47 mcg/g para 3.66 mcg/ml numa relação tecido/soro de 0.1. Também, para tetraciclina, notam-se resultados individuais discordantes. Assim, na Tabela VIII, no caso 56, não se obteve níveis dosáveis de antibiótico na gordura orbitária, mesmo tendo sido atingida uma concentração sorológica de 2.160 mcg/ml; ao passo que, no caso 62, para uma concentração de 1.8 mcg/ml no soro, o nível tecidual dosado é de 0.8 mcg/g numa relação tecido/soro de 0.4. Finalmente, na Tabela XIII, encontram-se, para os casos 98 e 105, concentrações de eritromicina na gordura orbitária e no soro, respectivamente de 0.085 mcg/g para 0.55 mcg/ml numa relação tecido/soro de 0,1 e de 0,244 mcg/g para 0.0225 mcg/ml numa relação tecido/soro de 10.0. Essa variabilidade individual de valores obtidos para a concentração de antibióticos nos tecidos, foi ressaltada por outros pesquisadores, entre eles FABRE et al. (1968) e MINITTI (1970).

Nos casos 13 e 97, dosados para a presença de doxiciclina e eritromicina na gordura orbitária, encontram-se níveis detectáveis nos tecidos, embora, no momento da colheita do material, os níveis no soro fossem nulos ou inferiores à sensibilidade do método utilizado, o que vem, mais uma vez, reforçar a afirmação de LEAU (1963), de que a concentração de um fármaco no sangue não é, obrigatoriamente, paralela à sua ação terapêutica, podendo o mesmo ser dosado nos tecidos, quando ausente no sangue.

HAVENER (1970), considerando os problemas relativos às diversas barreiras orgânicas, recomendou, na terapêutica antibiótica, em Oftalmologia, o uso de doses maiores do que as habituais.

Deve-se, ainda, considerar que esse trabalho foi realizado em tecidos normais, sendo de se esperar que, na presença de inflamação e de humor aquoso secundário, quando pela própria hiperemia vascular ocorre a "ruptura" da barreira hemato-aquosa, esses valores para concentração dos antibióticos sejam maiores que os encontrados. A propósito, LIMSON & ARAGON (1960), utilizando a eritromicina em pacientes, encontraram, em casos de meningite, concentrações no liquor de 2 a 10 vezes maiores do que em pacientes hígidos; HALLETT et al. (1955), comparando, em coelhos, a penetração de oxitetraciclina em humor aquoso primário e plasmóide, encontraram concentrações, respectivamente de 2.0 mcg/ml e 4.0 mcg/ml; e KRAUSE et al. (1972), estudando a penetrabilidade de doxiciclina no humor aquoso de pacientes portadores de iridociclite, alcançaram níveis médios de 0.82 mcg/ml.

É-se de opinião que os dados indicados neste trabalho esclarecem a necessidade do conhecimento prévio da capacidade e o ritmo e penetração e um determinado antibiótico nos diferentes tecidos oculares antes de sua escolha, quer como medida profilática quer no combate a um quadro infeccioso já instalado.

CONCLUSÕES

I — DOXICICLINA

Foram encontrados níveis dosáveis de doxiciclina em todos os tecidos e no humor aquoso, apresentando as seguintes características:

a) HUMOR AQUOSO — a doxiciclina penetrou em 80% das amostras, alcançando uma concentração média no fluido de 0.34 mcg/ml e uma relação fluido/soro de 0.1.

b) ÍRIS — foram encontrados valores dosáveis em todos os grupos de amostras, atingindo uma concentração média tecidual de 9.15 mcg/g e uma relação tecido/soro de 2.4.

c) GORDURA ORBITÁRIA — encontrou-se concentração detectável em 100% das amostras, uma penetração tecidual média de 1.73 mcg/g e uma relação tecido/soro de 0.5.

d) CONJUNTIVA BULBAR — o antibiótico presente em todas as amostras atingiu uma concentração tecidual média de 5.82 mcg/g e uma relação tecido/soro de 1.1.

II — TETRACICLINA

Alcançou concentração dosável na maioria das estruturas estudadas, apresentando as seguintes características:

a) HUMOR AQUOSO — foram encontrados níveis detectáveis em 50% dos casos, alcançando uma concentração média no fluido de 0.202 mcg/ml e uma relação fluido/soro de 0.1.

b) ÍRIS E COJUNTIVA BULBAR — apresentaram concentrações teciduais nulas ou inferiores à sensibilidade do método empregado, ou seja, 0.015 mcg/g, embora fossem obtidos níveis sorológicos médios, respectivamente de 1.948 e 1.820 mcg/ml.

c) GORDURA ORBITÁRIA — a tetraciclina foi detectada em 60% das amostras, apresentando um nível tecidual médio de 0.610 mcg/g e uma relação tecido/soro de 0.28.

III — ERITROMICINA

Foram encontradas concentrações dosáveis em algumas das estruturas, apresentando as seguintes características:

a) HUMOR AQUOSO E ÍRIS — apresentaram níveis nulos ou inferiores ao mínimo inibitório para o método empregado, ou seja 0.020 mcg/g. apesar de, no soro, atingir uma concentração média de 0.40 mcg/ml.

b) GORDURA ORBITÁRIA — níveis de eritromicina foram encontrados em 50% das amostras, uma concentração tecidual média de 0.08 e uma relação tecido/soro de 0.2.

c) **CONJUNTIVA BULBAR** — foram detectadas concentrações de eritromicina em 20% das amostras, uma concentração tecidual média de 0.38 mcg/g e uma relação tecido/soro de 1.0.

IV — CARBENICILINA

Foram encontradas concentrações detectáveis na maioria das estruturas pesquisadas, apresentando as seguintes características:

a) **HUMOR AQUOSO** — a carbenicilina foi dosável em 30% dos casos, com uma concentração média no fluido de 2.92 mcg/ml e uma relação fluido/soro de 0.02.

b) **ÍRIS** — não foram encontrados níveis de carbenicilina nos grupos de íris, embora as amostras de soro tivessem atingido uma concentração média de 161.30 mcg/ml.

c) **GORDURA ORBITÁRIA** — encontraram-se níveis dosáveis em 70% das amostras, alcançando uma concentração tecidual média de 22.19 mcg/g e uma relação tecido/soro de 0.14.

d) **CONJUNTIVA BULBAR** — foram detectados níveis dosáveis em 30% dos casos, alcançando uma concentração tecidual média de 14.4 mcg/g e uma relação tecido/soro de 0.08.

V — CRISTALINO

Nas condições de sensibilidade dos métodos utilizados, não foi obtida concentração detectável em nenhuma das 50 amostras pesquisadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, R. K. & BURNETT, H. H. — Tetracycline and chloramphenicol studies on rabbit and human eyes. *Arch. Ophthal.* 54:641-659, 1955.
- CLEEKER, G. M. & MAAS, E. H. — The penetration of aureomycin, terramycin and chloramphenicol in the ocular tissues. *Ophthalmologica (Basel)* 130:1-8, 1955.
- ELLEKER, G. M. & MAAS, E. H. — Penetration of Penethamate, a Penicillin Ester, Into the Tissues of the Eye. *Arch. Ophthal.* 60:1013-1020, 1958.
- ELOOME, M. A.; GOLDEN, B. & MCKEE, A. P. — Antibiotic Concentration in Ocular Tissues. *Arch. Ophthal.* 83:78-83, 1970.
- EORSKI, A. A.; PULASKI, E. J.; KIMBROUGH, J. C. & FUSILLO, M. H. — Prostatic fluid, semen and prostatic tissue concentrations of the major antibiotics following intravenous administration. *Antibiot. and Chemother.* 4:905-910, 1954.
- BRODIE, B. B. — Difficulty in extrapolating data on metabolism of drugs from animals to man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 3:374-380, 1962.
- BURKE, J. F. — The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 50:161-167, 1961.
- BURNS, R. P.; HANSEN, T.; FRAUNDFELDER, F. T.; KLASS, A. M. & ALLEN, A. — An experimental model for evaluation of human conjunctivitis and topical antibiotic therapy. *Canad. J. Ophthal.* 3:132-137, 1968.
- BURNS, R. P. — Symposium on ocular pharmacology and therapeutics — In *Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology* — Saint Louis. The C. V. Mosby Company — 1970, p. 83-93.
- BUTUGAN, O. — Sobre a penetrabilidade da doxiciclina e da eritromicina na mucosa sinusal humana de doentes com sinusite maxilar crônica, submetidos a sinusectomia. *Tese Fac. Med. São Paulo*, 1970.
- CANNON, E. J.; NICHOLS, A. C. & LEOPOLD, I. H. — Studies on the intraocular penetration and toxicity of terramycin. *Arch. Ophthal.* 47:344-349, 1952.

- CARONNI, R. — Ricerche cliniche sulla tetraciclina-I-metilensina (concentrazione nel sangue e nei tessuti in rapporto all'attività terapeutica dopo somministrazione per via endovenosa). *Minerva Med.* 53:3475-3482, 1962.
- CARVALHO, I. de — Guia de terapêutica antibiótica. *Rev. Ter. do Brasil* 1:362-422, 1967.
- CORBETT, C. E. — Farmacodinâmica dos antibióticos. In LACAZ, C. S. — *Antibióticos*. São Paulo, Editora da Universidade de São Paulo, 1969 — p. 157-228.
- DAVSON, H. — *Physiology of the eye*. 3ª Ed., London — Churchill Livingstone, 1972 — p. 32-35.
- DOUVAS, N. G.; FEATHERSTONE, R. M. & BRALEY, A. E. — Role of terramycin in Ophthalmology. *Arch. Ophthal.* 46:57-68, 1951.
- ENGLISH, A. R. — Alpha-6-Deoxyoxytetracycline IV. Penetration and concentration within a localized area of inflammation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 128:333-338, 1968.
- FABRE, J.; PITTON, J. S.; VIRIEUX, C.; LAURENCET, J. L.; BERNHARDT, J. P. & GODEL, J. C. — Comportamento de la doxiciclina en el organismo humano. In *Simpósio Internacional sobre doxiciclina*, Buenos Aires, 1967 — p. 15-23.
- FABRE, J.; KUNZ, J. P.; VIRIEUX, C.; LAURENCET, J. L. & PITTON, J. S. — Le comportement de la doxycycline chez l'homme. *Chemother.* 13:23-40, 1968.
- FINGL, E. & WOODBURY, D. M. — In GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. — *The pharmacological basis of therapeutics*. 4ª Ed. — London — The Mac Millan company, 1970 — p. 1-35.
- FURGIUELE, F. P. — New antibiotics — their intraocular penetration. *Amer. J. Ophthal.* 58:443-447, 1964.
- FURGIUELE, F. P. — Ocular penetration and tolerance of gentamicin. *Amer. J. Ophthal.* 64:421-426, 1967.
- GLAZCO, A. J.; DILL, W. A. & WOLF, L. M. — Observations on the metabolic disposition of chloranphenicol (Chloromycetin) in the rat. *J. Pharm. Exp. Therap.* 104:452-458, 1952.
- GRAY, J. D. — The concentration of Chloranphenicol in human tissue. *Canad. Med. Assoc.* 72:778-779, 1955.
- GROVE, D. C. & RANDALL, W. A. — *Assay methods of antibiotics*. New York, Medical Encyclopedia — 1955.
- HALLETT, J. W.; NAIB, K. & LEOPOLD, I. H. — Laboratory observations on the ocular use of tetracycline. *Amer. J. Ophthal.* 39:691-696, 1955.
- HAVENER, W. H. — *Ocular Pharmacology*. 2ª Ed. — Saint Louis — The C. V. Mosby Company, 1970. p. 86-141.
- HEILMAN, F. R.; HERRELL, W. E.; WELLMANN, W. E. & GERACI, J. E. — Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (Ilotylin). *Proc. Mayo Clinic* 27:285-304, 1952.
- HIRSCH, H. A. & FINLAND, M., APUD FABRE, J.; KUNZ, J. P.; VIRIEUX, C.; LAURENCET, J. L. & PITTON, J. S. — Le comportement de la doxycycline chez l'homme. *Chemother.*, S. 13:23-40, 1968.
- JACOBS, P. & ROBINSON, R. — Experience with doxycycline in the management of acute respiratory tract infection. *S. Afr. Med. J.* 43:206-210, 1969.
- KNOTHE, H. — Demethyl-chlor-tetracyclin: Antibakterielle Aktivität sowie Untersuchung en über die Absorption, Diffusion und Ausscheidung in Organen und Körperflüssigkeiten nach oraler Verabreichung bei Hund u. Kaninchen. *Arzneimittel-Forsch* 9: 615-620, 1959.
- KRAUSE, U.; RAUNIO, V. & MUSTONEN, E. — Aqueous humor penetration of alpha deoxyoxytetracycline (doxycycline) in man. *Amer. J. Ophthal.* 74:77-80, 1972.
- KUNIN, C. M. — Effect of serum binding on the distribution of penicillins in the rabbit. *J. Lab. Clin. Med.* 65:406-415, 1965.
- LANGHAM, M. — Factors affecting the penetration of antibiotics into the aqueous humor. *Brit. J. Ophthal.* 35:614-620, 1951.
- LEAU, O. — Relation entre concentration sanguine et activité thérapeutique. *Presse Méd.* 71:1969-1972, 1963.
- LEOPOLD, I. H. — Surgery of ocular trauma. Therapy of secondary intraocular infection. *Arch. Ophthal.* 48:738-746, 1952.
- LEOPOLD, I. H.; KROMAN, H. S. & GREEN, H. — Intraocular penetration of prednisone and prednisolene. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 59:771-778, 1955.

- LEOPOLD, I. H. — Symposium on ocular therapy. Saint Louis, The C. V. Mosby Company, 1969 — p 90-126.
- LIMSON, B. M. & ARAGON, P. R. — Clinical and in vitro efficacy of propionyl erythromycin ester. *Antibiot. Med.* 10:623-636, 1960.
- MEYER, M. C. & GUTTMAN, D. E. — The binding of drugs by plasma proteins. *J. Pharm. Sci.* 57:895-918, 1968.
- MINITI, A. — Estudo das concentrações de doxiciclina e estearato de eritromicina na secreção do seio maxilar de doentes portadores de sinusite maxilar crônica. Tese Fac. Med. São Paulo, 1970.
- MINITI, A.; BUTUGAN, O. & PAIVA, L. J. — Estudo comparativo das concentrações de doxiciclina e eritromicina nas amígdalas palatinas. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, 25:371-378, 1970.
- MION, D. — Sobre a penetrabilidade de alguns antibióticos no tecido amigdalino em casos de amigdalite palatina crônica. Estudo na espécie humana. Tese Fac. Med. São Paulo, 1968.
- PULLEN, F. W. — Bacterial resistance to antibiotics (a correlation of clinically attainable blood levels with in vitro sensitivity tests). *Arch. Surg.* 81:942-952, 1960.
- QUINTIERI, C. — Sulla diffusione dell'eritromicina nei liquid endoculari. *Boll. Oculist.* 59:193-198, 1955.
- RICHARDSON, K. T. — Symposium on ocular pharmacology and therapeutics. Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology — Saint Louis, The C. V. Mosby Company, 1970. p. 1-9.
- ROCHA, H. — Uso clínico de antibióticos. Salvador — Ba, Heonir Rocha, 1970 — p. 41.
- SALMINEN, L.; JARVINEN, H. & TOIVANEN, P. — Distribution of tritiated benzylpenicillin in the rabbit eye. *Acta Ophthal. (Kbh.)* 47:115-121, 1969a.
- SALMINEN, L.; JARVINEN, H. & TOIVANEN, P. — Distribution of tritiated tetracycline in the rabbit eye. *Acta Ophthal. (Kbh.)* 47:430-436, 1969b.
- SAUBERMANN, G. — Experimental results with antibiotics for clinical use. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 73:181-186, 1953.
- SMITH, J. W.; DYKE, R. W. & GRIFFITH, R. S. — Absorption following oral administration of erythromycin. *J. Amer. Med. Ass.* 151:805-812, 1953.
- SORSBY, A. & UNGAR, J. — Distribution of penicillin in the eye after injections of 1.000.000 Units by the subconjunctival, retrobulbar and intramuscular routes. *Brit. J. Ophthal.* 32:864-873, 1948.
- STANDIFORD, H. C.; JORDAN, M. C. & KIRBY, W. M. M. — Clinical pharmacology of carbenicillin compared with other penicillins. *J. Infect. Dis.* 122:9-13, 1970.
- STRUBLE, G. C. & BELLOW, J. G. — Studies on the distribution of penicillin in the eye. *J. Amer. Med. Ass.* 125:685-690, 1944.
- SPITTELL, J. A. Jr.; MARTIN, W. J.; SHICK, R. M. & JANES, J. M. — Concentration of orally administered erythromycin and tetracycline in ischemic tissue. *Proc. Mayo Clin.* 36:118-122, 1961.
- SPITZY, K. H. & HITZENBERGER, G. — The distribution volume of some antibiotics. *Antib. Ann.* — 1957-1958, p. 996-1003.
- SYLVESTER, J. C. & JOSSELYN, L. E. — Absorption of erythromycin II — Erythromycin Stearate. *Antibiot. and Chemother.* 3:930-932, 1953.
- WEIGAND, R. G. & CHUN, A. H. C. — Clinical pharmacology of erythromycin and propionyl-erythromycin. Apud Abbott Laboratories, Scientific Divisions. Erythromycin: a review of its properties and clinical status. Chicago, 1966 — p. 42-44.
- WILLIAMSON, G. M. — Estudios de laboratorio sobre vibramicina (doxiciclina). In *Simpósio Internacional sobre doxiciclina* — Buenos Aires, 1967 — p. 23-33.
- WITTENAU, M. S. von & YEARY, R. — The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 140:258-266, 1963.
- WITTENAU, W. S. von — Some pharmacokinetic aspects of doxycycline metabolism in man. *Chemoter.* 13:41-50, 1968.
- WOOD, W. S. & KIPNIS, G. P. — The concentrations of tetracycline, chlortetracycline and oxytetracycline in the cerebrospinal fluid after intravenous administration. *Antibiot. Ann.* 1953-1957, p. 98-103.