

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO MIELOGRÁFICO COMPARATIVO ENTRE MEIOS
DE CONTRASTE IOPAMIDOL E IOEXOL EM BEZERROS**

Gabriela Marchiori Bueno

Médica Veterinária

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO MIELOGRÁFICO COMPARATIVO ENTRE MEIOS
DE CONTRASTE IOPAMIDOL E IOEXOL EM BEZERROS**

Gabriela Marchiori Bueno

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para obtenção do título de
Mestre em Medicina Veterinária, área de
Clínica Médica Veterinária**

2016

B928e Bueno, Gabriela Marchiori
Estudo mielográfico comparativo entre meios de contraste
iopamidol e ioexol em bezerros / Gabriela Marchiori Bueno. --
Jaboticabal, 2016
ix, 63 p. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientador: Luiz Carlos Marques
Banca examinadora: Eduardo Harry Birgel Júnior, Paola Castro
Moraes
Bibliografia

1. Bovinos. 2. Coluna vertebral. 3. Diagnóstico por imagem. I.
Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-072:636.2

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

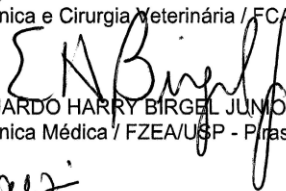
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ESTUDO MIELOGRÁFICO COMPARATIVO ENTRE MEIOS DE CONTRASTE IOPAMIDOL E IOEXOL EM BEZERROS.

AUTORA: GABRIELA MARCHIORI BUENO

ORIENTADOR: LUIZ CARLOS MARQUES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em MEDICINA VETERINÁRIA, área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Associado EDUARDO HARRY BIRGEL JUNIOR
Departamento de Clínica Médica / FZEA/USP - Pirassununga/SP


Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 19 de fevereiro de 2016

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

GABRIELA MARCHIORI BUENO – nascida no décimo sétimo dia do mês de julho de 1988, na cidade de São José do Rio Preto, no Estado de São Paulo. Realizou curso de graduação em Medicina Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Câmpus de Jaboticabal, concluindo-a em janeiro de 2012. Fez Iniciação Científica na área Clínica Médica de Equinos, no ano de 2011, sendo bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Em fevereiro de 2014 concluiu os dois anos do Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública, na área de Clínica Médica de Grandes Animais, junto ao Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus de Jaboticabal. Em março do mesmo ano, iniciou na mesma instituição, Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, na área de Clínica Médica Veterinária.

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

A Deus, ser supremo e absoluto na minha vida.

Aos meus pais Sérgio Luiz Bueno e Cleuza Marchiori Bueno por me ensinarem as primeiras lições de amor, gratidão, coragem e fé.

À Carolina M. B. Cocenzo (querida irmã) pela força e pela capacidade de otimizar tudo o que faz e sua perseverança.

Aos meus familiares pelos incentivos.

Ao meu amigo e namorado Tiago Caparica Módolo pelo companheirismo, força, conselhos, dedicação, paciência e acima de tudo o amor.

Ao Prof. Orientador Luiz Carlos Marques sinceros agradecimentos pelos ensinamentos, oportunidades, confiança e paciência.

À Prof^a Paola Castro Moraes pelas inúmeras contribuições, pelos livros emprestados, por sua generosidade e disponibilidade.

Ao Prof. João Ademir de Oliveira pela dedicação e calma nos ensinamentos da análise estatística deste experimento.

Às colegas Annita Morais Girardi e Amanda Festa Sabes pelo apoio durante todo o trabalho.

Aos amigos, Cibele Naoum Mattos, Milena Gonçalves Souza, Felipe Mikhail, Gabriela Rivera, Nara Saraiva Bernardi que acompanharam minha trajetória e me apoiaram nestes dois anos.

Aos técnicos e amigos do Laboratório de Pesquisa do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV - UNESP, Cláudia Aparecida da Silva Nogueira, Paulo César da Silva e Renata Lemos Nagib.

À UNESP, por proporcionar uma formação de qualidade e pela oportunidade de continuar os estudos na Pós-Graduação.

Aos meus bezerros pelo aprendizado e experiência.

A todas as pessoas que eu tive a oportunidade de conhecer nessa trajetória e aprender que a vida é feita de escolhas.


SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
LISTA DE QUADROS.....	v
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1. Mielografia.....	13
2.2. Líquido Cefalorraquidiano.....	17
3. OBJETIVOS.....	23
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4.1. Delineamento Experimental.....	24
4.2. Exame Radiológico.....	26
4.3. Análise Mielográfica.....	29
4.4. Exames Laboratoriais.....	30
4.5. Análise Estatística.....	31
5. RESULTADOS.....	32
5.1. Exames Físicos e Laboratoriais.....	32
5.2. Mielografia.....	34
5.3. Análise do Líquido Cefalorraquidiano.....	41
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÕES.....	52
8. REFERÊNCIAS.....	53

unespUNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o Protocolo nº 008705/14 do trabalho de pesquisa intitulado **“Estudo Mielográfico comparativo entre meios de contraste iopamidol e ioxel em bezerros”**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Luiz Carlos Marques está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela **COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)**, em reunião ordinária de 06 de junho de 2014.

Jaboticabal, 06 de junho de 2014.



Prof.ª Dr.ª Paola Castro Moraes
Coordenadora - CEUA

ESTUDO MIELOGRÁFICO COMPARATIVO ENTRE MEIOS DE CONTRASTE IOPAMIDOL E IOEXOL EM BEZERROS

RESUMO – Devido à escassez de estudos mielográficos em bovinos e relatos de complicações no procedimento, o presente estudo teve por objetivo estudar a eficácia e segurança dos meios de contrastes utilizados a fim de nortear a escolha mais adequada para o diagnóstico de afecções vertebrais e medulares em bovinos. Foram utilizados dez bezerros holandeses, hígidos de sete dias a dois meses de idade. Os bezerros formaram dois grupos, um deles recebeu ioexol e o outro Iopamidol, na cisterna cerebelomedular. Foi realizado estudo mielográfico da coluna vertebral na posição látero-lateral, que foram reproduzidas em tempos determinados em minutos totalizando 20 tempos, para posterior análise da opacidade, detalhes da imagem, distensão do canal medular e progressão da linha de contraste. Após a mielografia os animais foram observados durante a recuperação até deambulação. Após intervalo de sete dias foi realizado segundo período experimental, que compreendeu na inversão do meio de contraste dentro de cada grupo. Diferenças significativas em relação à qualidade da imagem e velocidade do preenchimento da coluna medular entre os dois meios de contrastes estudados não foram observadas. Não foram observadas anormalidades clínicas após o exame mielográfico. Conclui-se que para a obtenção de imagens mielográficas com excelente radiopacidade, rica em detalhes, com distensão do espaço subaracnoide adequada e completa progressão da linha do contraste é necessário que as tomadas radiográficas sejam no segmento cervical de 6 a 8 minutos após a administração do contraste, no segmento torácico oitenta minutos após inoculação do contraste e nos segmentos lombar, sacral e cauda equina após vinte minutos da aplicação do meio de contraste. Os dois meios de contraste propostos foram seguros e equivalentes.

Palavras-chaves: bovinos, coluna vertebral, diagnóstico por imagem, medula espinhal, radiografia, neurologia.

COMPARATIVE STUDY MYELOGRAPHY WITH IOPAMIDOL AND IOHEXOL CONTRAST MEDIA IN CALVES

ABSTRACT – Due to the shortage of myelographic studies in cattle and reports of complications in the procedure, this study aimed to study the efficacy and safety of contrast media used to guide the most appropriate choice for the diagnosis of vertebral and spinal cord diseases in cattle. Ten Holstein calves, healthy seven days to two months of age were used. Calves formed two groups, one received iohexol and iopamidol other in cerebelomedular tank. Myelographic study was conducted on the spine side-to-side position, they are reproduced in time determined 20 minutes total time for analysis of the opacity image, details, distension medullary canal and contrast line progression. After myelography animals were observed during recovery to ambulation. After seven days interval was performed according to experimental period understood that the inversion of the contrast medium within each group. Significant differences in image quality and speed of fulfillment of the spinal column between the two means of studied contrasts were not observed. There were no clinical abnormalities after myelographic examination. We conclude that to obtain myelographic images with excellent radiopacity, rich in detail, with distension of subarachnoid space adequate and complete progression of contrast is line necessary that the radiographs are in the cervical segment 6 to 8 minutes after contrast administration in the thoracic segment eighty minutes after inoculation contrast and lumbar segments, sacral and cauda equina twenty minutes after the application of the contrast medium. The two contrast media were proposed insurance and the like.

Keywords: cattle, spine, diagnostic imaging, spinal cord, radiography, neurology.

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1: Escore para análise de exame físico neurológico. UNESP - Jaboticabal, 2016.....	26
Quadro 2: Escore para análise da qualidade da imagem mielográfica modificado de Widmer et al. (1998). UNESP - Jaboticabal, 2016.....	29

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Média \pm desvio padrão das variáveis do exame físico e neurológico realizados após a recuperação anestésica de bezerros submetidos à mielografia com os meios de contrastes ioexol e iopamidol. UNESP – Jaboticabal, 2016.....	33
Tabela 2: Média \pm desvio padrão das variáveis da análise do líquido cefalorraquidiano de bezerros submetidos à mielografia com os meios de contrastes iopamidol e ioexol. UNESP - Jaboticabal, 2016.....	41

LISTA DE FIGURAS

	Página
<p>Figura 1: A Rampa de madeira (a) e case de acrílico (b). Figura 1. B Bezerra anestesiado mantido em decúbito lateral direito posicionado para tomada radiográfica da coluna lombar (c- emissor de RX, d- placa receptora dentro da case de acrílico). UNESP – Jaboticabal, 2016.....</p>	27
<p>Figura 2: Representação gráfica da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Detalhe nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (DC, DT, DL, DE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP - Jaboticabal, 2016.....</p>	34
<p>Figura 3: Representação gráfica da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Opacidade nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (OC, OT, OL, OE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP - Jaboticabal, 2016.....</p>	35
<p>Figura 4: Representação gráfica da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Distensão do espaço subaracnoide nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (DiC, DiT, DiL, DiE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP – Jaboticabaal, 2016.....</p>	36
<p>Figura 5: Representação da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Progressão da linha de contraste nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (PC, PT, PL, PE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP – Jaboticabal, 2016.....</p>	37

- Figura 6:** Imagem radiográfica da coluna vertebral de bezerro. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. UNESP – Jaboticabal, 2016.....39
- Figura 7:** Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro que recebeu via subaracnoide ioexol. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. UNESP – Jaboticabal, 2016..... 39
- Figura 8:** Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro que recebeu via subaracnoide iopamidol. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. UNESP – Jaboticabal, 2016.....39
- Figura 9:** Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após oito minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Nota-se no segmento cervical excelente opacidade, detalhes, adequada distensão do espaço subaracnoide e completa progressão da linha de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.....39
- Figura 10:** Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após 20 minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Observa-se o segmento medular lombar com excelente opacidade, detalhes, adequada distensão do espaço subaracnoide e completa progressão da linha de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.....40

Figura 11: Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após 80 minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Nota-se no segmento medular torácico excelente opacidade, detalhes, adequada distensão do espaço subaracnoide e completa progressão da linha de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.....40

Figura 12: Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após 120 minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Nota-se em todos os segmentos anatômicos da medula espinhal, que houve dissipação do meio de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.....40

1. INTRODUÇÃO

A radiografia da coluna vertebral e a mielografia são meios de diagnósticos por imagens úteis para identificar compressão medular, mal formações, fraturas e osteomielites. Indiscutivelmente, o uso da radiologia digital expandiu-se nos últimos anos facilitando o acesso ao exame, o diagnóstico e diminuiu a exposição à radiação. Porém, a interpretação das imagens radiográficas em grandes animais é menos compreendida quanto comparada com cães e gatos (WATSON et al., 1985; HUDSON; MAYHEW, 2005; PENNY et al., 2007).

Em bovinos, há uma vasta lista de doenças que acomete o sistema nervoso central. Para o diagnóstico preciso é necessário a junção do exame físico minucioso, exames laboratorial e diagnóstico por imagem. A radiografia e a mielografia são ferramentas extremamente válidas para a avaliação da coluna vertebral e da medula espinhal. Ambos os meios de diagnóstico por imagem são úteis para identificar as causas de compressão medular como as mal formações, fraturas e osteomielites (HUDSON; MAYHEW, 2005).

Outras causas de compressão medular são as luxações, subluxações e, também, abscessos medulares. Todas estas afecções podem ser diagnosticadas por meio de mielografia, que é um procedimento utilizado na prática veterinária para determinar a localização e extensão de lesões na coluna vertebral (KIRBERGER et al., 1992).

Lesões discretas do sistema nervoso central, que resultam em sinais neurológicos bem definidos, não são comuns em animais pecuários. Muitas doenças são caracterizadas por lesões difusas, causadas por vírus, bactérias, toxinas, distúrbios metabólicos ou nutricionais e defeitos embriológicos, podendo os achados clínicos de cada uma dessas doenças serem similares (RADOSTITS et al., 2002).

A qualidade da imagem radiográfica depende da miscibilidade do meio de contraste com o líquido cefalorraquidiano (LCR), viscosidade do agente, concentração de iodo suficiente para adequada radiopacidade e não promover neurotoxicidade (WIDMER, 1989; WIDMER et al., 1992). A qualidade do contraste para mielografia tem a ver não só com a precisão do diagnóstico,

mas, sobretudo com o período de tempo em que permanece no espaço subaracnoide sem provocar reações adversas.

A avaliação da imagem mielográfica é realizada pela observação das colunas de contraste que delimitam a medula espinhal. Nos exames em animais hípidos, essas colunas se apresentam como finas linhas paralelas e homogêneas. A projeção radiográfica de cada segmento da coluna medular apresenta a medula delineada por duas colunas de contraste (KEALY; McALLISTER, 2005; THRALL; WIDMER, 2007). Para a interpretação da mielografia, deve-se considerar o grau e a direção do desvio da coluna de contraste no espaço subaracnoide, sendo que sua visualização é melhor na projeção radiográfica que tangencia a lesão (ROBERTS; SELCER, 1993). Sendo assim, a projeção radiográfica lateral demonstra lesões dorsais e ventrais na medula espinhal; já na projeção ventrodorsal, permite visualizar lesões nas laterais esquerda e direita da medula espinhal; por fim, na projeção oblíqua, observam-se as lesões ventrolaterais ou dorsolaterais de ambos os lados (ZARDO et al., 2010).

A mielografia não é isenta de complicações, portanto o treinamento e conhecimento da técnica, a padronização de técnicas radiográficas específicas e a escolha adequada do meio de contraste podem auxiliar na obtenção de imagens de melhor qualidade, com efeitos adversos mínimos e menores risco de neurointoxicação.

O ioexol e iopamidol são meios de contrastes rotineiramente utilizados em mielografias, pois suas propriedades renderam-lhe características menos tóxicas, com menores índices de complicações e alterações neurológicas (WHEELER; DAVIES, 1985; WIDMER, 1989; WIDMER; BLEVINS, 1991; ROBERTS; SELCER, 1993; WIDMER et al., 1998), entretanto, meningites assépticas agudas e altos índices de efeitos adversos como convulsões, hipertermia, exacerbação dos sinais neurológicos pré-existentes (HUBBEL et al., 1988; RANTANEN et al., 1981), depressão (NYLAND et al., 1980; HUBBEL et al., 1988), foram atribuídos a esses contrastes (LEWIS; HOSGOOD, 1992; BARONE et al., 2002; VULCANO et al., 2002; COSTA et al., 2011).

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) contribui no diagnóstico das doenças neurológicas, é, também, uma ferramenta importante. A acurácia da análise do LCR provém da ampla gama de informações sobre as doenças

nerológicas e seus diagnósticos diferenciais (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

As possíveis alterações do LCR são relativamente limitadas quando comparada com as inúmeras doenças do sistema nervoso central (SNC). Nem todo o LCR sem alteração indica ausência da afecção neurológica, porém auxilia fornecer um diagnóstico por exclusão. Por esta razão deve-se somar anamnese, exame físico, exames laboratoriais e exames por imagem (FISHMAN, 1992).

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um fluido transparente, presente nos ventrículos cerebrais, canal central da medula espinhal e no espaço subaracnoide, envolvendo assim toda a superfície externa do sistema nervoso central (SNC). Dentre suas funções está a sustentação do cérebro e medula espinhal, no interior de suas respectivas cavidades ósseas. É formado por processo de filtração e secreção ativa no plexo coroide e células endoteliais, sendo considerado um ultrafiltrado do sangue (GYTON; HALL, 2011).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Mielografia

A mielografia é um meio de diagnóstico por imagem rotineiramente utilizada na prática veterinária para determinar a localização e extensão de lesões medulares (KIRBERGER et al., 1992), frequentemente utilizada em pequenos animais, porém aplicada em menor escala nos equinos (FOLEY; GATLIN; SELCER, 1986; BURBIDGE et al., 1989). Em bovinos, são escassos os relatos de utilização da mielografia com fins diagnósticos (BARGAI, 1993).

Este exame consiste em técnica radiográfica realizada após a introdução de meio de contraste positivo dentro do espaço subaracnoide (WHEELER; DAVIES, 1985; THRALL, 2010), preferencialmente na articulação atlato-occipital, por ser o espaço mais amplo (DYCE et al., 1990; LECOUTEUR; CHILD, 1995; SISSON, 2004). Deve ser realizada sob anestesia geral e, previamente à introdução do meio contraste, são realizadas radiografias simples da coluna vertebral na posição lateral, ventrodorsal (KEALY; McALLISTER, 2005; THRALL, 2010) e oblíquas (ZARDO et al., 2010).

A mielografia é indicada quando, ao exame radiográfico simples não são observadas alterações, porém permanece a suspeita clínica pelo exame neurológico. Sendo assim, é realizada para confirmação de lesões e sua exata localização e extensão, além de identificar possíveis pacientes cirúrgicos (THRALL, 2010; KEALY; McALLISTER, 2005). Portanto, a radiografia e mielografia são importantes para diagnosticar malformações, fraturas, osteomielites (HUDSON; MAYHEW, 2005) e abscessos medulares (MARQUES et al., 2004).

A mielografia não é isenta de complicações associadas ao local da lesão (ADAMS; STOWATER, 1981; BARONE et al., 2002; COSTA et al., 2011), ao tipo e duração da anestesia (WIDMER, 1989), à idade e ao peso do animal (BARONE et al., 2002; COSTA et al., 2011) e ao meio de contraste em relação ao volume empregado, sua concentração e número de administrações necessárias (ADAMS; STOWATER, 1981; WIDMER et al., 1992; TOOMBS; BAUER, 1993). Os possíveis efeitos adversos pós mielografia são convulsões (BEECH, 1979; NYLAND et al., 1980; FOLEY; GATLIN; SELCER, 1986),

hipertermia (HUBBEL et al., 1988), exacerbação dos sinais neurológicos pré-existentes (HUBBEL et al., 1988; RANTANEN et al., 1981), prolongado tempo de recuperação anestésica (BEECH, 1979), depressão (NYLAND et al., 1980; HUBBEL et al., 1988), choque anafilático (CONRAD, 1984) e aumento da pressão arterial (BEECH, 1979).

Para minimizar os efeitos neurotóxicos causados pela mielografia, a escolha do meio de contraste é fundamental. Este deve ser farmacologicamente inerte, se misturar homoganeamente ao líquido cefalorraquidiano, solúvel em água e radiopaco em concentrações isotônicas (WIDMER; BLEVINS, 1991; ROBERTS; SELCER, 1993; FATONE et al., 1997). Na década de 70, o primeiro meio de contraste não iônico, tri-iodado e hidrossolúvel foi a metrizamida (BEECH, 1979; WIDMER; BLEVINS, 1991), onde vários estudos posteriormente comprovaram seus efeitos neurotóxicos pós mielografia em cães (WIDMER; BLEVINS, 1991; DAVIS et al., 1981), cavalos (BEECH, 1979; NYLAND et al., 1980) e humanos (GELMERS, 1979; HAGUE; FALKENBURG, 1982). A segunda geração de meio de contraste hidrossolúvel, não iônico e tri-iodado foi o loexol e lopamidol, sobre estes meios de contraste os estudos evidenciaram menos efeitos adversos, maior segurança e melhor qualidade de imagem (GREBARSKI et al., 1985; WHEELER; DAVIES, 1985; WIDMER; BLEVINS, 1991; WIDMER, 1989; WIDMER et al., 1998). Os estudos demonstram que ambos causam complicações, como febre (WIDMER et al., 1998), dores de cabeça em humanos (HOE; AGNES; TAN, 1986) e convulsões (BARONE et al., 2002; COSTA et al., 2011).

Dentro dessa classe de meios de contraste, diferentes concentrações de iodo, foram testadas, e, Fatone et al. (1997), constataram que 350 e 370 mg/ml são seguros e a qualidade da imagem foram melhores, quando comparados ao uso de 300 mg/ml, em mielografias de cães. Quando os meios de contraste loexol e lopamidol foram comparados em mielografias de humanos, observou-se que o lopamidol causou menos efeitos colaterais (HOE; AGNES; TAN, 1986). Outros estudos demonstram que loexol e lopamidol têm efeitos semelhantes nas mielografias em humanos (MACPHERSON et al., 1985). Em seu estudo, Bargai (1993) utilizou em bovinos neonatos lopamidol e obteve resultados satisfatórios para o diagnóstico das causas de paresias

nesta espécie. O loexol foi utilizado por Zani et al. (2008), em bovinos com compressão medular para a localização de abscesso epidural e por Binanti et al. (2013) em bovinos com hipoplasia medular.

A mielografia é importante para diagnosticar as causas de paresias e os abscessos medulares em bovinos (BARGAI, 1993; ZANI et al., 2008). A compressão medular pode ser consequência de fraturas, luxações, subluxações, abscessos medulares, má formação ou até mesmo má articulação entre atlas e àxis (MILLS et al., 1988; LECOUTEUR; CHILD, 1995; FENNER, 2000).

A coluna vertebral do bovino é composta por sete vértebras cervicais, treze torácicas, seis vértebras lombares, cinco segmentos sacrais fundidos e dezoito a vinte vértebras coccígeas (MILLS et al., 1988; DYCE et al., 1990; SISSON, 2004). As vértebras formam o canal vertebral, que se estende desde o forame magno até as primeiras vértebras coccígeas (SISSON, 2004), a sua função é de proteção à medula espinhal e meninges (MILLS et al., 1988). Anormalidades na coluna vertebral que desenvolvem instabilidade articular, compressão ou lesão à medula geram déficit proprioceptivo, paresia ou tetraparesia e paraplegia ou tetraplegia, dependendo do comprometimento da capacidade motora voluntária (MILLS et al., 1988; RADOSTITS; HINCHCLIFF, 2002).

A compressão da medula espinhal ocorre devido às lesões expansivas no canal vertebral como, por exemplo, tumores, abscesso epidural ou no corpo vertebral, lesões ósseas da vértebra e subluxações (RADOSTITIS; HINCHCLIFF, 2002). Em ruminantes, o abscesso epidural ou no corpo vertebral é comum em animais jovens com sítios de infecções associados, como infecção piogênica do umbigo, abscessos pulmonares, enterites por bactérias invasivas e feridas contaminadas (REBHUN, 1995; RADOSTITIS et al., 2002). É sabido que a origem dos abscessos é hematógena, devido à embolização de trombos sépticos dentro das artérias metafisárias na qual se comunicam com o plexo vertebral ventral (SMITH, 2002). Segundo Scott (2004), os sinais clínicos referentes à compressão medular são tardios, surgindo em bovinos com dois a quatro meses de idade, embora, a sepsis acomete com mais frequência nos neonatos (SMITH, 2002).

Outra forma de compressão medular é o processo inflamatório no canal medular causado pela infestação de larvas de *Hypoderma bovis* (BELLI; LAVAL, 1981; RADOSTITIS et al., 2002). Esta larva parasita está presente em sítios de infecções na pele, na qual migra pelos nervos periféricos até o canal espinhal (BELLI; LAVAL, 1981). Produz lesões medulares multifocais (SHERMAN, 1987), há geração de um processo inflamatório, pois as larvas morrem após um período na medula. A região de maior acometimento é a lombar seguida das torácicas e raramente cérebro (BELLI; LAVAL, 1981).

Fraturas vertebrais decorrentes a traumas podem gerar compressão ou destruição do canal medular. Algumas condições são predisponentes como alimentações volumosas de má qualidade e restrição à luz solar podendo desenvolver raquitismo associado à deficiência de cálcio e vitamina D, resultando em osteodistrofia que predispõe fraturas vertebrais; outras condições é a superlotação, piso escorregadio e grupo de animais com variação acentuada de idade e tamanho. Sinais clínicos são paresia e paralisias (SHERMAN, 1987).

Linfossarcoma envolve o canal medular afetando primeiramente as meninges e depois a medula. Os sinais clínicos estão associados à compressiva degeneração das meninges e medula, sendo assim apresentam ataxia progressiva dos membros e decúbito. Esta neoplasia é comum em animais adultos com mais de quatro anos, porém, pode acometer jovens com menos de um ano (SHERMAN, 1987; REBHUN, 1995).

Outras afecções diagnosticáveis pela mielografia são as más formações congênicas da coluna vertebral e canal medular (SHERMAN, 1987; MILLS et al., 1988; LECOUTEUR; CHILD, 1995; FENNER, 2000). Acomete animais jovens, e os sinais clínicos variam de acordo com a localização da lesão, por exemplo, má formação atlanto-occipital gera tetraparesia, anormalidade no canal medular pode causar paresia dos membros torácicos e ataxia (SHERMAN, 1987; REBHUN, 1995).

As técnicas mielográficas são amplamente descritas para cães (ADAMS; STOWATER, 1981; DAVIS et al., 1981; WHEELER; DAVIES, 1985; COX; JAKOVLJEVIC, 1986; WIDMER, 1989; WIDMER et al., 1992; SCRIVANI et al., 1997; FATONE et al., 1997; BARONE et al., 2002; FARROW, 2003; COSTA et al., 2011) e cavalos (BEECH, 1979; NYLAND et al., 1980; CONRAD, 1984;

FOLEY; GATLIN; SELCER, 1986; HUBBEL et al., 1988; WIDMER, 1989; BURBIDGE et al., 1989; SCRIVANI et al., 1997; WIDMER, 1998; BIERVLIET et al., 2004; HUDSON; MAYHEW, 2005, FARROW, 2006; THRALL, 2010), entretanto, o mesmo não ocorre com os bovinos (BARGAI, 1993; HEALY et al., 1997; ZANI et al., 2008; ALBERNAZ et al., 2010), apesar da importância do diagnóstico de fraturas, luxações, subluxações, mal formação, mal articulação entre as vértebras e abscessos medulares para a viabilidade, valor econômico e reprodução desta espécie. A padronização de técnicas radiográficas específicas e a escolha adequada do meio de contraste podem auxiliar na obtenção de imagens de melhor qualidade, com efeitos adversos mínimos.

2.2. Líquido Cefalorraquidiano

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é um importante indicador de evidência da presença de uma doença neurológica. As possíveis alterações apresentam baixa especificidade e sensibilidade razoável para fornecer informação sobre a presença de uma doença neurológica. O grau de alterações do LCR está relacionado com a causa, gravidade da lesão e localização da doença. Então a análise do LCR é, na maioria das vezes, auxilia um diagnóstico por exclusão. Devem-se relacionar os achados do LCR, com histórico, exame físico, exames laboratoriais e por imagem (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

As principais funções do LCR é o suporte físico das estruturas nervosas, manutenção da pressão intracraniana, regulação e controle do meio químico do sistema nervoso central (SNC) e transporte intracerebral (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

A função física do LCR é amortecer choques traumáticos, pois está presente em toda a cavidade subaracnoide. A cavidade subaracnoide é a cavidade entre a aracnoide e piamater, neste local contém trabéculas de tecido conectivo que conecta a aracnoide com a piamater favorecendo a sustentação da medula espinhal, além de envolver as raízes nervosas. Todo o interior da cavidade subaracnoide esta preenchido de LCR, formando suporte e barreira atenuante de impactos (DELLMANN; McCLURE, 2004; DELAHUNTA; GLASS, 2009; GYTON; HALL, 2011).

O LCR auxilia a proteger o cérebro das flutuações da pressão arterial e venosa central associada à respiração, postura e esforço. Além de alterar seu volume em função das mudanças da pressão intracraniana (PIC), pois ajuda a modular as variações fisiológicas da PIC em conjunto com as variações fluxo sanguíneo cerebral (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008; GYTON; HALL, 2011).

O cérebro não tem sistema linfático, então o LCR é responsável em remover grandes proteínas, metabólitos cerebrais, bactérias, debris celulares por meio da função excretória. Então os solutos do cérebro ou substâncias sintetizadas no cérebro difundem livremente do espaço intersticial para o LCR (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008; DELAHUNTA; GLASS, 2009).

Outra função do LCR é de veículo para substâncias biologicamente ativas, como por exemplo, hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), hormônio liberador de gonadotrofina, hormônio liberador corticotrofina. São formados no hipotálamo, no terceiro ventrículo são carregados para o LCR, e conduzidos até o sítio de ação. Além de hormônios o LCR transporta neurotransmissores, neuropeptídeos e opióides (FISHMAN, 1992; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

O LCR é formado principalmente no plexo coroide e uma pequena quantidade é produzida extra coroidal, pelos capilares das leptomeninges (aracnoide e piamater) (COXON, 1968; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008; DELAHUNTA; GLASS, 2009). O processo de formação do LCR envolve a filtração através da parede dos capilares coroides e a secreção do epitélio coroide. O transporte de água e íons dos capilares coroides para LCR depende de bombas, é resultado do transporte ativo de sódio que depende de ATP. A segunda fonte de produção do LCR ocorre a partir da difusão do fluido intersticial do cérebro por meio das células endimárias ou da pia mater (COXON, 1968; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Estudos propõem que a permeabilidade do endotélio capilar é passiva e a permeabilidade por astrócitos circundantes ocorre por transporte passivo (ROSENBERG, 1990; FISHMAN, 1992; CUNNINGHAM, 2002; GYTON; HALL, 2011).

A produção do LCR acontece nos ventrículos laterais, flui pelo forame interventricular, chamado de Forame de Monro, para o terceiro ventrículo. O terceiro ventrículo se comunica com o quarto ventrículo por meio do Arqueduto

de Sylvius ou Arqueduto Mesencefálico, assim o LCR segue para o quarto ventrículo. A maioria do volume do LCR do quarto ventrículo flui para o espaço subaracnoide através das aberturas laterais, chamadas de Forame Luschka. Uma pequena parte do LCR presente no quarto ventrículo segue para o canal central medular (FISHMAN, 1992; STOODLEY; JONES; BROWN, 1996; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008; DELAHUNTA; GLASS, 2009).

No espaço subaracnoide da medula o LCR flui por uma rota descendente pelo aspecto ventral da medula, passando os ligamentos dentados, pelo saco dural e finalmente faz o trajeto ascendente pelo aspecto dorsal da medula espinhal até a cisterna basilar (DICHIRO, 1966; STOODLEY; JONES; BROWN, 1996).

A taxa de produção do LCR está relacionada com o peso e com a espécie e apresenta formação constante (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Há uma estreita relação com a taxa de formação do LCR com o peso do plexo coróide e a taxa de intercâmbio dos íons de sódio e bicarbonato (DELAHUNTA; GLASS, 2009). A anidrase carbônica desempenha papel importante para a taxa de formação do LCR, pois sua inibição diminui o fluxo de produção do LCR, o bicarbonato, sódio e cloreto (OPPELT; PATLAK; RALL, 1964; ROSENBERG, 1990; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

Segundo Calhoun et al (1967) a taxa de formação do LCR em bezerros é 290 $\mu\text{L}/\text{min}$, a taxa em ovinos é 118 $\mu\text{L}/\text{min}$ (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008) e em caprinos 164 $\mu\text{L}/\text{min}$ (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Há equilíbrio entre a taxa de formação do LCR, 20 mL/h mesmo com alterações de pressão e absorção (DELAHUNTA; GLASS, 2009).

O LCR percorre uma rota da sua produção até sua absorção, este percurso depende de mecanismos. Estes mecanismos funcionam com propulsores, são eles: contínuo derramamento de LCR no ventrículo, movimentos ciliares das células endimárias do ventrículo, movimentos respiratórios e pulsação vascular (sístole cardíaca e artérias intracranianas) e o gradiente de pressão das vilosidades aracnoides (STOODLEY; JONES; BROWN, 1996; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008; DELAHUNTA; GLASS, 2009).

A maior parte do LCR é absorvida pelas granulações da aracnoide que estão localizadas nos seios venosos e veias cerebrais. As granulações

aracnoides é um conjunto das vilosidades da aracnoide que formam prolongamentos da membrana e do espaço subaracnoide dentro do lúmen do seio venoso (KIDO et al., 1966; DELAHUNTA; GLASS, 2009). Esta estrutura atua como uma válvula de sentido único que permite que o LCR flua para o lúmen dos seios durais quando a pressão LCR excede a venosa. Portanto esta absorção depende da pressão hidrostática, ou seja, quanto maior a pressão maior a taxa de absorção (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

A absorção pelas vilosidades aracnoide ocorre transcelularmente, por meio de vesículas micropnocitóticas e vesículas gigantes (KIDO et al., 1966; BELL, 1995; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Estas vesículas estão presentes nas células endoteliais que revestem as vilosidades aracnoides, são grandes o suficiente para permitir o fluxo relativamente livre do LCR, moléculas proteicas dissolvidas e partículas do tamanho de hemácias e leucócitos, diretamente para o sangue venoso (GYTON; HALL, 2011).

Outro local de absorção do LCR, porém em mínima quantidade, são as veias e vasos linfáticos presentes ao redor das raízes nervosas da coluna vertebral e os nervos espinhais no forame intervertebral (KIDO et al., 1966; BELL, 1995; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008; DELAHUNTA; GLASS, 2009).

Como o LCR circunda toda a superfície do SNC a sua composição sofre alterações nas diversas doenças que acometem o SNC (TVEDTEN, 1987). No LCR normal não há presença de eritrócitos, apresenta-se incolor como a água. A presença de eritrócitos geralmente é iatrogênica, associada com o trauma da punção. Porém a presença de eritrócitos pode ser devido ao processo hemorrágico de alguma doença do SNC (MAYHEW; BEAL, 1980; CHRISMAN, 1992; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Ambas as hemorragias, iatrogênica ou patológica, podem ser diferenciadas após a centrifugação do LCR. Se a amostra apresentar incolor após a centrifugação é sugestivo de eritrócitos frescos, ou seja, trauma instantâneo possível do trauma da punção. Se a amostra de LCR apresentar coloração rósea mesmo após centrifugação é indicativo de lise dos eritrócitos, sugestivo de hemorragia de mais de quatro horas (MAYHEW; BEAL, 1980).

Em um diagnóstico é importante descartar a presença de inflamação. Esta conclusão é primeiramente baseada no aumento do número de leucócitos no LCR, ou seja, pleocitose. A magnitude da pelocitose e os tipos de leucócitos

encontrados no LCR auxiliam a predizer o tipo da inflamação (TVEDTEN, 1987; STÖBER, 1993).

O LCR de bovinos normal contém menos de 10 leucócitos/ μL , porém há diferença entre os lugares de punção, sendo um valor mais alto na região lombar quando comparado com a pós-occipital (STÖBER, 1993). Segundo Welles et al. (1992), em um estudo do LCR em vacas adultas e clinicamente normais, a contagem total de células brancas no LCR foi de 0,85 a 3,52 células/ μL , sendo que neste estudo o LCR foi coletado da lombar.

Em bovinos, o LCR normal há presença quase que exclusivamente de células mononucleares isto é, linfócitos (60-80%) e monócitos (20-40%) (STÖBER, 1993). Em equinos há predomínio de 73,6% monócitos, principalmente macrófagos e 26,2% de linfócitos (FURR; BENDER, 1994), já em ruminantes os pequenos linfócitos são predominantes (WELLES et al., 1992).

O LCR é límpido, incolor, quase acelular e com baixo teor de proteína. Encontram-se também íons, enzimas, neurotransmissores, glicose, ácido láctico entre outras substâncias (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

Em uma observação grosseira do LCR surgem algumas interpretações, pois este deve ser incolor, límpido e translúcido. Por exemplo, a turvação do LCR indica alto teor celular, de no mínimo 200 leucócitos/ μL ou 500 eritrócitos/ μL . Quando a amostra do LCR espumar, flocular ou coagular corresponde a um alto teor proteico, para coagular o nível de proteínas deve ser superior a 10 g/L (STÖBER, 1993).

Em geral, a concentração de proteína no LCR é inversamente proporcional ao peso molecular. Se a barreira hematoencefálica estiver saudável as proteínas séricas com peso maior que 160,000 daltons são retidas e não ultrapassam (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Portanto a concentração de proteína total no LCR é baixa, normalmente entre 0,1 e 0,4 g/L (WELLES et al., 1992; STÖBER, 1993).

A glicose do LCR é oriunda do plasma por difusão. A concentração de glicose do LCR depende da concentração de glicose no plasma, da taxa de transporte da glicose para o LCR e do metabolismo do SNC (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Normalmente a glicose do LCR corresponde a 60 a 80% da glicose do plasma. No LCR normal de bovinos contém 2,2 a 2,4 mmol

de glicose/L (STÖBER, 1993). Glicose aumentada reflete hiperglicemia, enquanto a diminuição da glicose indica severas desordens no SNC. A baixa taxa de glicose no LCR pode estar relacionada com a inibição da entrada por alteração do transporte pela membrana ou aumento da glicólise anaeróbia do tecido neuronal (DEISENHAMMER et al., 2006).

3. OBJETIVOS

- Determinar tempos de radiopacidade viável para uma imagem de alta qualidade nos diversos segmentos da coluna vertebral.
- Comparar a qualidade da imagem mielográfica entre os meios de contrastes ioexol e iopamidol.
- Determinar a velocidade de preenchimento do meio de contraste em cada segmento da medula espinhal.
- Estudar os possíveis efeitos adversos da inoculação dos meios de contrastes ioexol e iopamidol na cisterna cerebelomedular.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo está de acordo com os princípios éticos na experimentação animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV-UNESP), sob protocolo nº008705/14.

4.1. Delineamento Experimental

Foram utilizados 10 bezerros da raça Holandês, hípidos, com idade entre sete dias e dois meses, com peso corpóreo entre 30kg e 46kg (40,3±3,79). Para alimentação dos bezerros utilizou-se leite integral bovino, na proporção de 10% do peso vivo, fornecido por meio de mamadeira, dividido em três refeições diárias, além de silagem de milho, feno de capim “coast-cross” (*Cynodon dactylon*), água e mistura mineral (Phos Milk)¹ à vontade. Os animais foram mantidos em baias coletivas providas de cama, bebedouros e comedouros, sob as devidas condições sanitárias, junto ao Laboratório de Apoio à Pesquisa do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp Câmpus de Jaboticabal, onde também foram executadas as análises laboratoriais.

No início do período experimental, os animais formaram dois grupos GI e GII, onde corresponde à administração na cisterna cerebelomedular dos meios de contraste ioexol, nos animais pertencentes ao GI e iopamidol, nos animais do grupo GII. Após intervalo de sete dias os animais que pertenciam ao grupo GI tornaram-se GII. Portanto cada grupo foi composto por 10 animais.

Todos os animais foram submetidos a exames físicos, aferindo-se frequências cardíaca (batimentos por minuto), respiratória (movimentos por minuto) e de movimentos ruminais (ciclos a cada 5 minutos), tempo de preenchimento capilar (segundos), temperatura retal (°C) e coloração das mucosas oral e ocular. Realizou-se exame físico do sistema nervoso, que compreendia a determinação da postura, comportamento e estado de

¹Agromix Indústria e Comércio de Alimentos LTDA, Jaboticabal, São Paulo.

consciência, marcha, propriocepção e reflexo músculo cutâneo (BREWER, 1987; STÖBER, 1993; BAGLEY; MAYHEW, 2002). A postura da cabeça, tronco e membros foram avaliadas com o bezerro em repouso, conforme posições que este adotava ou era submetido. O nível de consciência ou estado mental foi avaliado com o animal sem contenção analisando se estava alerta, deprimido ou comatoso. A marcha foi analisada observando os bezerros andarem em linha reta ao passo e trote. O teste de propriocepção consciente foi realizado forçando o bezerro a colocar os membros em posições indesejadas. O reflexo músculo cutâneo consistia na observação da contração do músculo cutâneo em resposta a pressão com a ponta da caneta (BAGLEY; MAYHEW, 2002). No exame físico neurológico, houve preconização de escores para cada variável observada, como exposto no quadro 1.

Ainda neste período foi realizada colheita das amostras de sangue por meio de sistema a vácuo (BD Vacutainer®)² com agulhas de colheita múltipla 25 x 8 mm e tubos de plástico estéreis com ácido etilenodiaminotetrascético dissódico (Na₂EDTA 12 mg), com capacidade de 4 mL; um tubo para realização de hemograma.

² BD Diagnostics, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Quadro 1. Escore para análise do exame físico neurológico. UNESP – Jaboticabal, 2016.

<u>Nível de consciência</u>	
0	Coma
1	Sonolento, depressão
2	Alerta
<u>Propriocepção</u>	
0	Ausente
1	Presente
<u>Reflexo músculo cutâneo</u>	
0	Ausente
1	Presente
<u>Postura</u>	
0	Decúbito lateral
1	Decúbito esternal
2	Deambulação
<u>Sensibilidade Cutânea</u>	
0	Ausente
1	Presente
<u>Convulsão</u>	
0	Ausente
1	Presente

4.2. Exame Radiológico

As imagens radiográficas foram obtidas por aparelho de Raio-X digital direto (Portable DR system PDX-1417)³.

Os bovinos foram distribuídos em dois grupos experimentais com 10 animais (GI e GII). Antes dos procedimentos anestésicos, a veia jugular externa esquerda de cada bezerro foi cateterizada com cateter descartável 16G. Foi administrado como medicação pré-anestésica cloridrato de xilazina 2% (Rompun®)⁴, na dose 0,05 mg/kg/PC, por via intramuscular. Após dez minutos, foi realizada a indução anestésica utilizando-se propofol (Propovan®)⁵ na dose de 4 a 6 mg/kg, por via intravenosa e realizada a intubação orotraqueal. A

³ Poskom Co. LCD., Goyang, Korea.

⁴ Bayer, São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁵ Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira, São Paulo, Brasil.

manutenção da anestesia foi feita com isoflurano diluído em oxigênio (Isoforine®)⁶, por via inalatória. Foi realizado fluidoterapia com ringer lactato, na taxa de infusão de 10 mL/kg/hora, ao longo da anestesia. Durante anestesia, os bezerros foram mantidos em decúbito lateral direito, com a cabeça voltada para a parte mais elevada de uma rampa construída de madeira, medindo 0,70m de largura por 1,90m de comprimento, com inclinação de 45°. No centro da rampa adaptou-se, com superfícies justapostas, uma case de acrílico⁷ de 0,5 m de comprimento por 0,53 m de largura, em cujo interior alojou-se a placa de captura de imagem do aparelho de raio-X (Figura 1.). Exames radiográficos simples dos segmentos da coluna cervical em posição normal, estendida e flexionada, torácica e lombosacra nas projeções látero-lateral direita foram realizados antes da inoculação do meio de contraste.

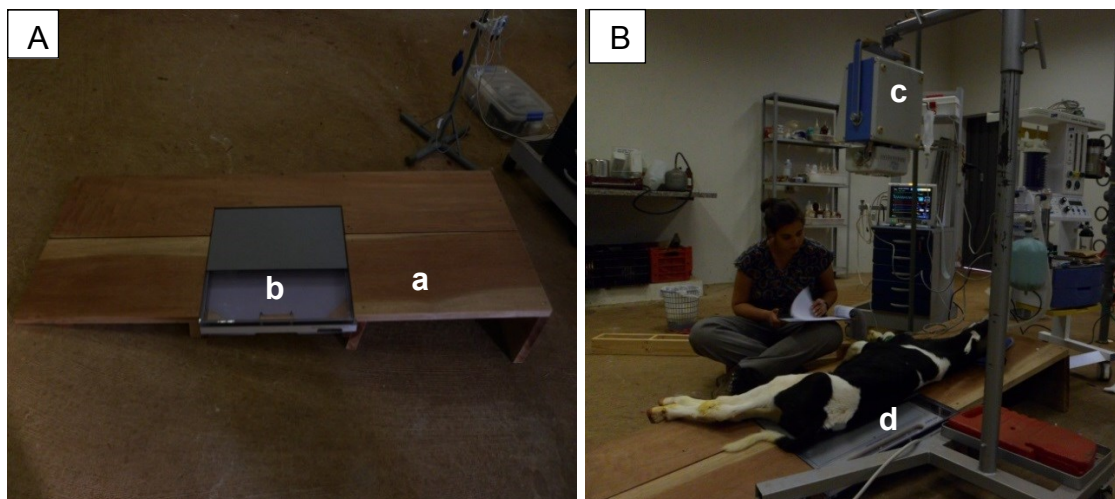


Figura 1. A Rampa de madeira (a) e case de acrílico (b). **Figura 1. B** Bezerro anestesiado mantido em decúbito lateral direito posicionado para tomada radiográfica da coluna lombar (c- emissor de RX, d- placa receptora dentro da case de acrílico). UNESP – Jaboticabal, 2016.

Posteriormente ao exame radiográfico simples, na área atlantooccipital já previamente tricotomizada, foi realizada antissepsia com clorexidine degermante e álcool. Em seguida, realizou-se a punção da cisterna magna, com a técnica descrita por Stöber (1993) e por Delahunta e Glass (2009), utilizando cateter intravenoso descartável de calibre 16G (BD Angiocath)⁸, o bezerro foi posicionado com a cervical ventroflexionada e o cateter posicionado paralelo ao ramo da mandíbula. O cateter foi introduzido lentamente através do

⁶ Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira, São Paulo, Brasil.

⁷ MR Podoblock™, BAYER MATERIALSICENCE, HOLAND.

⁸ BD Angiocath™ 16 GA x 1.88 IN – Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora – MG.

um ponto médio de uma linha imaginária traçada entre as duas asas do atlas e pela borda inferior do osso occipital no sentido do forame magno, alcançando assim, a duramáter. Ao perfurar a duramáter, houve saída espontânea do líquido cefalorraquidiano, certificando que a cisterna cerebelomedular no espaço subaracnoide foi acessada. Após a punção, foi retirado volume de líquido cefalorraquidiano, conforme o volume de contraste que foi injetado. Posteriormente, nos animais do G1 injetou-se o meio de contraste (Ioxol, Omnipaque®300mgI/mL)⁹ e nos bezerros G2 injetou-se o meio contraste (Iopamidol, Iopamiron® 300 mgI/mL)¹⁰, lentamente, durante 2 a 3 minutos, ambos, na dose 0,45 mL/kg de peso corporal (THRALL, 2010).

Ao término da administração do meio de contraste, a cabeça e o pescoço foram mantidos elevados, em ângulo de 45° (BARGAI, 1993; ZANI, 2008; THRALL, 2010). Finalmente, as mesmas posições e projeções realizadas no exame radiográfico simples foram repetidas, como citado anteriormente. Porém, reproduzidas inicialmente a cada 2 minutos da cervical até atingir a cauda equina, posteriormente o intervalo passou a ser de 10 minutos, totalizando 20 tempos radiográficos (T2, T4, T6, T8, T10, T12, T14, T16, T18, T20, T30, T40, T50, T60, T70, T80, T90, T100, T110, T120), a fim de visibilizar a miscibilidade e progressão do contraste nos segmentos da coluna vertebral.

Ao término deste primeiro período experimental foi estabelecido intervalo de sete dias e realizou-se novamente outro exame mielográfico e colheita de amostras de LCR do mesmo modo como descrito anteriormente, porém, o grupo de animais que recebeu o meio contraste Ioxol, recebeu Iopamidol e vice-versa. Foram respeitados tempos, projeções e posições radiográficas do primeiro período experimental.

Após a realização da mielografia, os animais foram observados durante a recuperação anestésica e, além disso, os exames físicos, inclusive o exame neurológico, foram repetidos, a fim de se detectar possíveis efeitos adversos do procedimento.

⁹ Laboratório GE Healthcare, Xangai, China.

¹⁰ Schering, Berlim, Alemanha.

4.3. Análise Mielográfica

Todas as imagens mielográficas foram analisadas por segmentos anatômicos da medula espinhal (cervical, torácica, lombar e sacral juntamente com a cauda equina). Cada segmento da medula espinhal e das vértebras foram estudados minuciosamente e escores foram atribuídos conforme descrito no quadro 2.

Quadro 2. Escore para análise da qualidade da imagem mielográfica modificado de Widmer et al. (1998). UNESP – Jaboticabal, 2016.

<u>Opacidade do contraste na coluna (O)</u>	
0	Opacidade insuficiente para diagnóstico.
1	Opacidade adequada para identificação de possíveis lesões, porém não ótima.
2	Opacidade excelente, para identificação de lesões.
<u>Detalhes (D)</u>	
0	SEM CONTRASTE - na medula espinhal. Impossível avaliação de lesões medulares.
1	RUIM – insuficiente para avaliação de lesões extradurais sutis. Há suspeita da lesão, porém não é observada na imagem radiográfica.
2	BOM – lesões sutis podem ser avaliadas, detalhe é suficiente para fazer um diagnóstico.
3	EXCELENTE – detalhes são claros e bem delimitados para a identificação da lesão
<u>Distensão do Espaço Subaracnoide (Di)</u>	
0	Inadequado
1	Adequado
<u>Progressão da Linha de Contraste (P)</u>	
0	SEM – não há preenchimento do canal medular com o meio de contraste, no sentido cranial-caudal, no segmento da medula espinhal analisado.
1	PARCIALMENTE – preenchimento parcial do canal medular com o meio de contraste, no sentido cranial-caudal, no segmento da medula espinhal analisado.
2	COMPLETAMENTE – preenchimento completo do canal medular com o meio de contraste, sentido cranial-caudal, no segmento da medula espinhal analisado.

4.4. Exames Laboratoriais

As contagens de hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$), leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) e plaquetas (unidades/ μL); hematócrito (%) e teores de hemoglobina (g/dL) foram realizadas em um analisador hematológico veterinário automático pochH-100 iV Diff . A contagem diferencial de leucócitos (porcentagens de basófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, neutrófilos bastonetes e segmentados) foi realizada através das análises de esfregaços sanguíneos corados pelo método de Rosenfeld modificado, utilizando-se para tal a microscopia de luz em um aumento de 100 vezes.

O LCR foi imediatamente colocado em tubos de plástico estéreis, sendo: um tubo para obtenção de soro para mensuração de glicose, contendo o anticoagulante fluoreto de sódio (NaF 6 mg) e ácido etilenodiaminotetracético dissódico (Na_2EDTA 12 mg), com capacidade de 4 mL; um tubo para realização de citologia, com o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético dipotássico (K_2EDTA 7,2 mg) e capacidade de 4 mL; e um tubo sem anticoagulante, com capacidade de 4 mL, para dosagem de proteínas.

A análise citológica do LCR foi realizada, a partir de amostras homogeneizadas, por meio da contagem de hemácias e leucócitos à microscopia de luz em câmara de Neubauer. Para a contagem diferencial dos leucócitos no LCR, a amostra foi centrifugada a 1000g, por cinco minutos, desprezando-se o sobrenadante. Do sedimento realizou-se esfregaços em lâminas, os quais foram corados pelo método de Panótico e analisados, à microscopia de luz, em um aumento de 100 vezes. A proteína total líquórica foi determinada pelo método vermelho de pirogalol, Kit Sensiprot¹¹, e a glicose pelo método GOD-Trinder, Kit Glicose Liquiform¹², ambos por espectrofotômetro semi-automático modelo LabQuest¹³.

¹¹ Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil.

¹² Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil.

¹³ Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil.

4.5. Análise Estatística

O delineamento utilizado foi o de parcelas subdivididas, testando o fator grupo (2 níveis) nas parcelas e o fator tempo (20 níveis) nas subparcelas, com 10 repetições blocos-animal, dado que os animais foram os mesmos nos dois grupos. Nessa situação, o quadrado médio da interação animal x tratamento foi usado como resíduo para testar grupo. As variáveis foram, antes das análises, transformadas em raiz quadrada (resposta medida + 1), uma vez que estas envolvem respostas discretas correspondentes a escores, tal como recomendado por Sampaio (2010). Para essas análises foi utilizado o procedimento General Linear Models (GLM) do programa computacional SAS (SAS 9.1, SAS Institute, Cary. NC, USA). Diferenças significativas entre médias foram comparadas entre si pelo teste de Tukey ao nível de 5%.

Para comparação dos grupos para as variáveis categóricas, movimentos ruminais, escore corporal, tempo de preenchimento capilar, estado de consciência, postura foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, sendo que para valores de p iguais ou inferiores a 0,05 ($p \leq 0,05$), as diferenças entre as medianas dos grupos foram consideradas significativas. Neste caso, foi utilizado o procedimento npar1way, também do programa computacional SAS.

5. RESULTADOS

5.1. Exames Físicos e Laboratoriais

As médias e o desvio padrão do hemograma dos bezerros sadios realizado previamente ao período experimental foram: hemácias ($7,76 \pm 1,42 \times 10^6/\mu\text{L}$), leucócitos ($8,71 \pm 2,10 \times 10^3/\mu\text{L}$), hemoglobina ($9,33 \pm 2,11\text{g/dL}$), hematócrito ($29,9 \pm 7,09\%$), eosinófilos ($0,10 \pm 0,32\%$), neutrófilos segmentados ($0,5 \pm 0,71\%$), neutrófilos bastonetes ($0,50 \pm 0,70\%$), basófilos ($0,00 \pm 0,00\%$), linfócitos ($53,70 \pm 10,90\%$), monócitos ($1,50 \pm 0,70\%$) e plaquetas ($805,60 \pm 290,39 \times 10^3/\mu\text{L}$).

A média do tempo anestésico (indução até cessar Isoflurano) foi $160,9 \pm 22,62$ minutos, não houve diferença estatística entre GI e GII. A média do volume total de contraste administrada foi $18,06 \pm 1,68$ mL e não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Durante os exames físicos dos bezerros, não foram observadas anormalidades neurológicas dignas de notas (Tabela 1). O exame neurológico foi repetido até 24 horas após o exame mielográfico, e não se observou nenhum sinal de neurointoxicação, sendo que os parâmetros avaliados ficaram dentro da normalidade para a espécie bovina.

No exame físico observou-se diferença, entre os grupos, nas variáveis postura e nível de consciência após 30 minutos do término da anestesia. O grupo que recebeu ioexol apresentou retorno de consciência e postura mais rapidamente quando comparado ao iopamidol. Este fato só foi observado no tempo 30 minutos e nos demais tempos não houve diferença significativa.

Tabela 1. Média \pm desvio padrão das variáveis do exame físico e neurológico realizados após a recuperação anestésica de bezerros submetidos à mielografia com os meios de contrastes ioexol (GI) e iopamidol (GII). UNESP – Jaboticabal, 2016.

Variáveis	Grupos	N	TEMPOS						
			BASAL	n	15 min	n	30 min	n	45 min
Frequência Cardíaca (bat/min)	GI	(10)	102,4 \pm 14,0	(10)	83,4 \pm 14,0	(10)	91,0 \pm 15,7	(10)	98,0 \pm 11,3
	GII	(10)	98,8 \pm 11,8	(10)	79,3 \pm 12,0	(10)	84,6 \pm 16,7	(10)	90,8 \pm 14,5
Frequência Respiratória (mov/min)	GI	(10)	46,2 \pm 21,0	(10)	35,2 \pm 11,0	(10)	41,8 \pm 19,3	(10)	46,6 \pm 15,8
	GII	(10)	33,2 \pm 11,0	(10)	34,4 \pm 9,0	(10)	32,2 \pm 9,5	(10)	36,0 \pm 10,0
Movimentos Ruminais (mov/5 min)	GI	(10)	1,5 \pm 0,5	(10)	0,6 \pm 0,5	(10)	0,7 \pm 0,5	(10)	0,8 \pm 0,4
	GII	(10)	1,5 \pm 0,5	(10)	0,6 \pm 0,8	(10)	0,9 \pm 0,7	(10)	0,9 \pm 0,6
Tempo de Preenchimento Capilar (segundos)	GI	(10)	2,1 \pm 0,3	(10)	2,1 \pm 0,3	(10)	2,2 \pm 0,4	(10)	2,2 \pm 0,42
	GII	(10)	2,2 \pm 0,4	(10)	2,3 \pm 0,5	(10)	2,2 \pm 0,4	(10)	2,4 \pm 0,5
Temperatura corpórea (°C)	GI	(10)	39,1 \pm 0,4	(10)	37,2 \pm 0,6	(10)	37,5 \pm 0,6	(10)	37,7 \pm 0,5
	GII	(10)	39 \pm 0,5	(10)	37,0 \pm 0,3	(10)	37,2 \pm 0,6	(10)	37,3 \pm 0,7
Consciência	GI	(10)	2,0 \pm 0,0	(10)	1,7 \pm 0,5	(10)	2,0 \pm 0,0*	(10)	2,0 \pm 0,0
	GII	(10)	2,0 \pm 0,0	(10)	1,5 \pm 0,5	(10)	1,5 \pm 0,5*	(10)	1,9 \pm 0,3
Postura	GI	(10)	2,0 \pm 0,0	(10)	0,7 \pm 0,7	(10)	1,0 \pm 0,0*	(10)	1,8 \pm 0,4
	GII	(10)	2,0 \pm 0,0	(10)	0,6 \pm 0,5	(10)	1,0 \pm 0,7*	(10)	1,6 \pm 0,5
Propriocepção	GI	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0
	GII	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0
Reflexo Músculo Cutâneo	GI	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0
	GII	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0	(10)	1,0 \pm 0,0

** significativo a nível de 5% ($p < 0,05$).

5.2. Mielografia

Observou-se que as médias dos escores da variável detalhe da coluna de contraste na medula cervical (DC), apresentaram valores significativos até 40 minutos após administração do meio de contraste. Houve uma tendência do melhor período para obter imagem de alta qualidade e rica em detalhes ser de seis a oito minutos após a inoculação do meio de contraste.

Ao observar as médias dos escores da variável detalhe da coluna medular torácica (DT) notou-se que as médias apresentaram diferenças significativas a partir de 20 minutos da realização da administração do meio de contraste. Observou-se tendência de melhores detalhes da medula no segmento torácico no período de 80 a 120 minutos após a administração do contraste.

Nas análises das variáveis detalhe da coluna medular lombar (DL) e detalhe da região sacral e cauda equina (DE) observaram-se que as médias dos escores com diferenças significativas após 20 minutos da administração do meio de contraste. Observou-se tendência de melhores detalhes da medula no segmento lombar, sacral e cauda equina a partir de 20 minutos da administração do contraste.

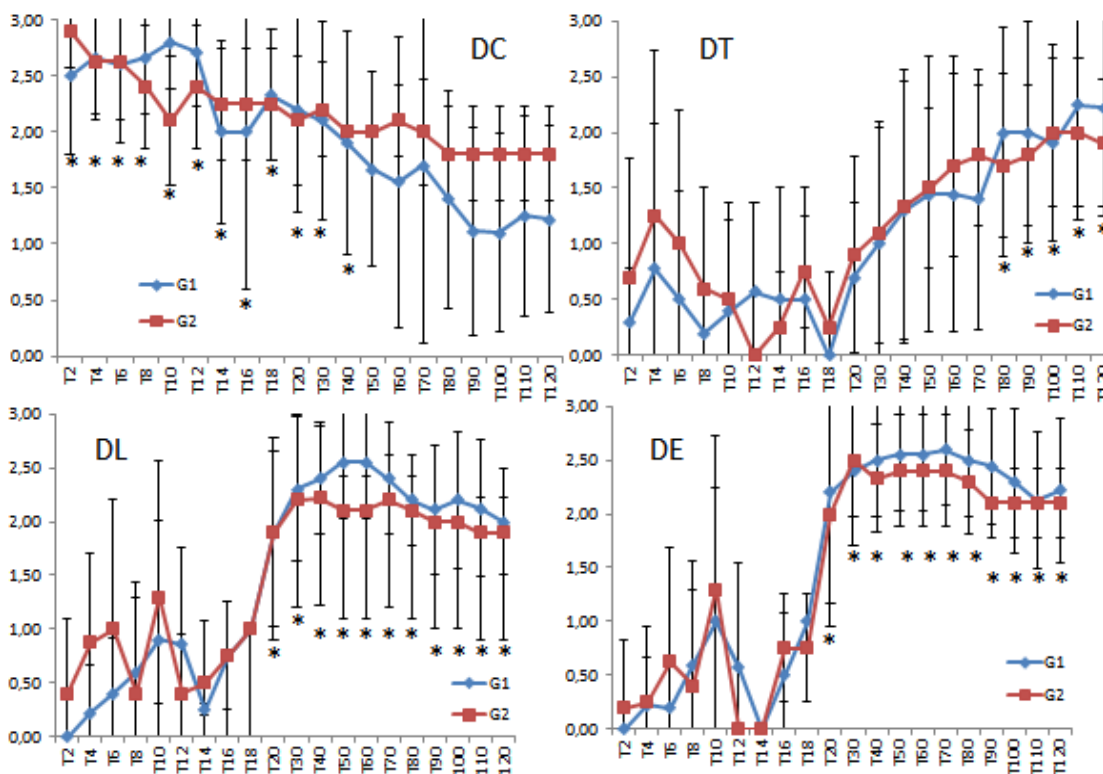


Figura 2. Representação gráfica da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Detalhe nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (DC, DT, DL, DE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP – Jaboticabal, 2016.

A variável opacidade da coluna medular cervical (OC) apresentou médias com diferenças significativas a partir de 40 minutos após a inoculação do meio de contraste. Observou-se tendência de imagem com melhores opacidades no segmento cervical até 40 minutos após a administração do contraste.

Ao analisar a variável opacidade da coluna medular torácica (OT), notou-se diferença significativa após 80 minutos da administração do contraste. Observou-se tendência de imagens com melhor opacidade torácica após 80 minutos da inoculação do contraste.

As médias dos escores da variável opacidade da coluna medular lombar (OL), opacidade coluna medular sacral e cauda equina (OE) observaram-se diferença estatística a partir de 20 minutos da aplicação do contraste. Observaram-se tendências de imagens com melhor opacidade na região lombar, sacral e cauda equina após 20 minutos da administração do meio de contraste.

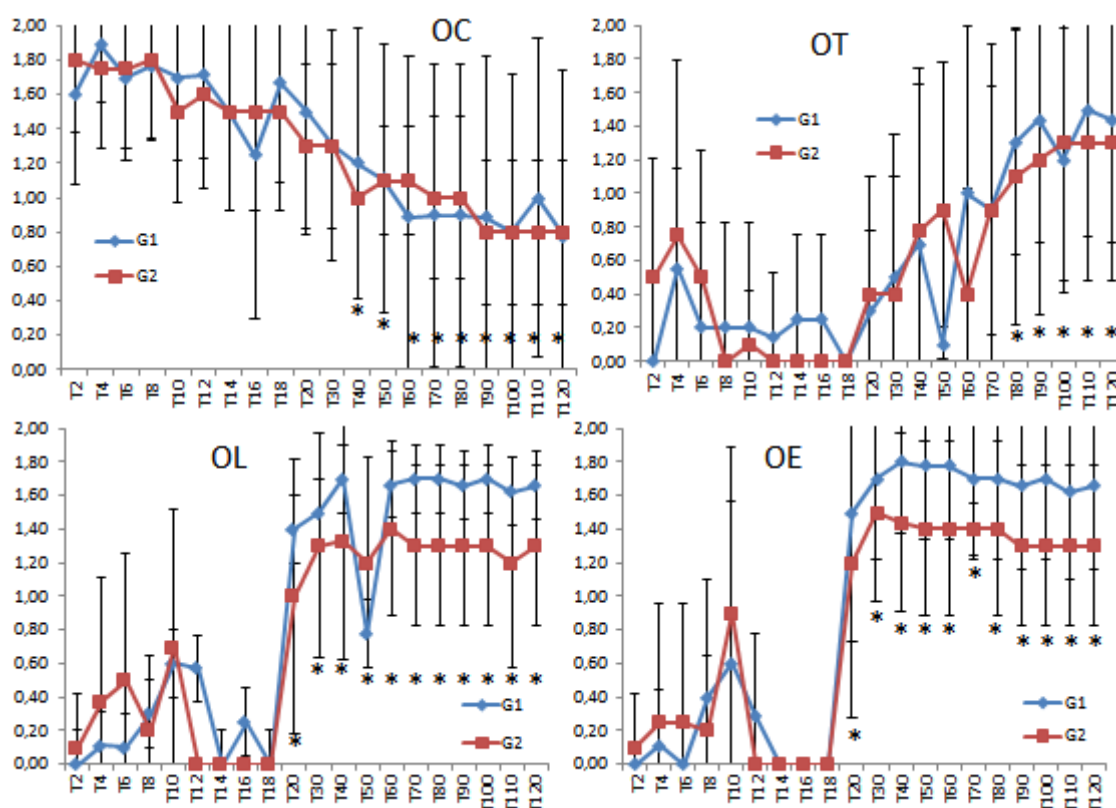


Figura 3. Representação gráfica da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Opacidade nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (OC, OT, OL, OE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP – Jaboticabal, 2016.

A variável distensão do espaço subaracnoide na região cervical (DiC) da coluna medular não apresentou diferença significativa entre as médias dos escores nos tempos em ambos os grupos estudados.

Ao analisar a variável distensão do espaço subaracnoide na coluna medular torácica (DiT) observou-se que as médias dos escores apresentaram diferença significativa após 80 minutos da aplicação do meio de contraste. Houve tendência de melhor distensão do espaço subaracnoide no segmento medular torácico após 80 minutos da inoculação do contraste.

As médias dos escores das variáveis distensão do espaço subaracnoide lombar (DiL) e distensão do espaço subaracnoide sacral e cauda equina (DiE) apresentaram diferença significativa a partir de 20 minutos após a administração do contraste. Observaram-se tendência de melhor distensão do espaço subaracnoide dos segmentos lombar, sacral e cauda equina após 20 minutos da inoculação do meio de contraste.

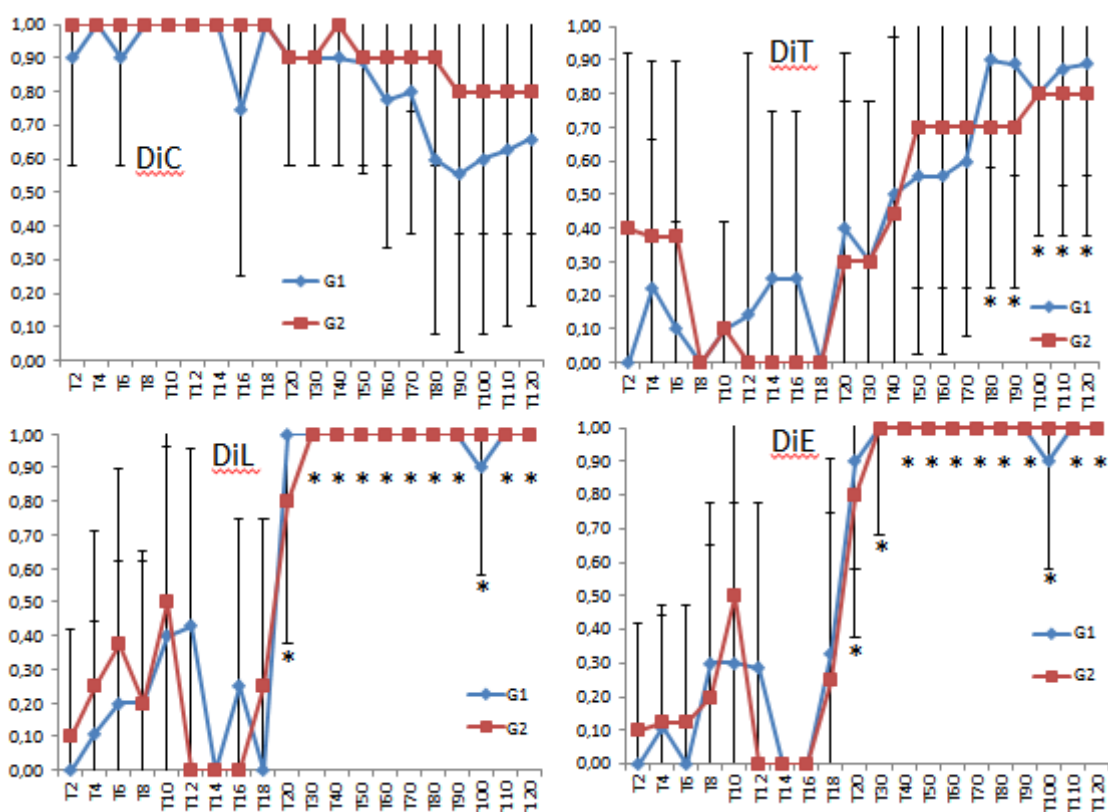


Figura 4. Representação gráfica da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Distensão do espaço subaracnoide nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (DiC, DiT, DiL, DiE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP – Jaboticabal, 2016.

A análise das médias dos escores da variável progressão da linha de contraste no segmento medular cervical (PC) observou-se diferença significativa após 80 minutos da administração do contraste. Notou-se tendência de progressão da linha de contraste em todo segmento cervical até 20 minutos da aplicação do contraste.

A variável progressão da linha de contraste no segmento medular torácico (PT) apresentou médias dos escores com diferença significativa a partir de 50 minutos da inoculação do meio de contraste. Observou-se tendência de progressão da linha de contraste em todo o segmento torácico a partir de 80 minutos da administração do contraste.

A análise das médias dos escores da variável progressão da linha de contraste no segmento medular lombar (PL), sacral e cauda equina (PE) apresentaram diferenças significativas após 20 minutos da aplicação dos meios de contraste. Observou-se tendência de progressão da linha de contraste em todos os segmentos no período de 30 a 120 minutos após a administração do meio de contraste.

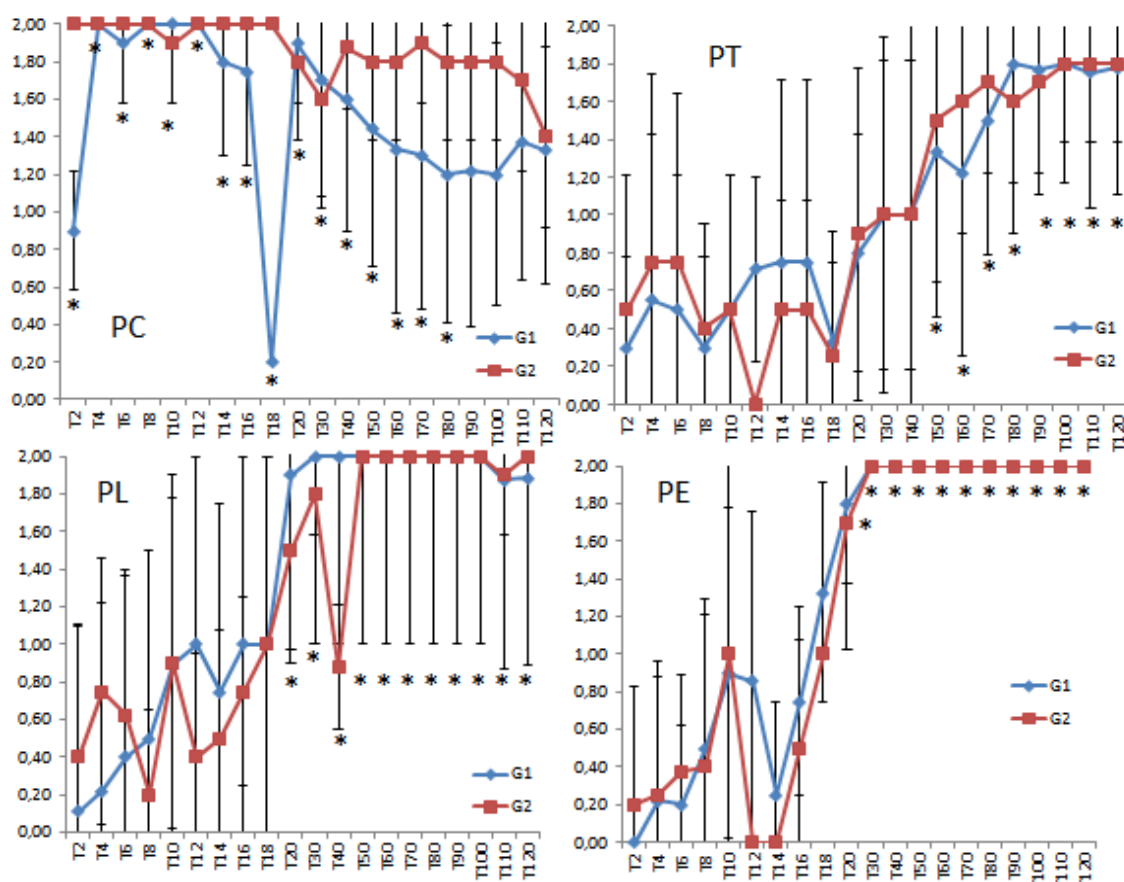


Figura 5. Representação da análise de Tukey ($p < 0,05$) na variável Progressão da linha de contraste nos segmentos medulares cervical, torácico, lombar, sacral e cauda equina (PC, PT, PL, PE) em relação ao tempo. * significativo a nível de 5% ($p < 0,05$). UNESP – Jaboticabal, 2016.

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a todas as variáveis apresentadas anteriormente. E o período da radiopacidade dos meios de contrastes foi semelhante em ambos os grupos sendo de até 120 minutos.

Em relação à velocidade de preenchimento de cada segmento da medula espinhal não se observou diferença significativa entre os dois grupos analisados. Notou-se que o preenchimento completo dos segmentos anatômicos da medula espinhal foi em média de 2,3 minutos para o segmento cervical, 33,1 minutos para o segmento torácico, 15,5 minutos para o segmento sacral e 16,9 minutos para a cauda equina. Vale ressaltar que a contagem do tempo se deu a partir da aplicação do contraste no espaço atlantooccipital até o momento em que se observou completo preenchimento de cada segmento da coluna medular

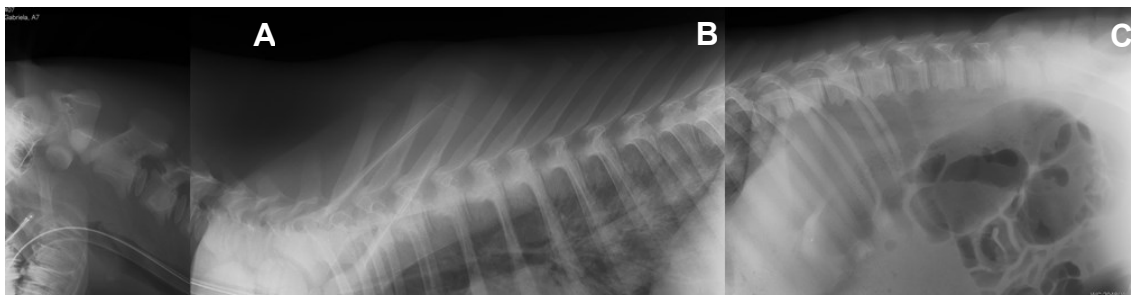


Figura 6. Imagem radiográfica da coluna vertebral de bezerro antes da inoculação do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. UNESP – Jaboticabal, 2016.

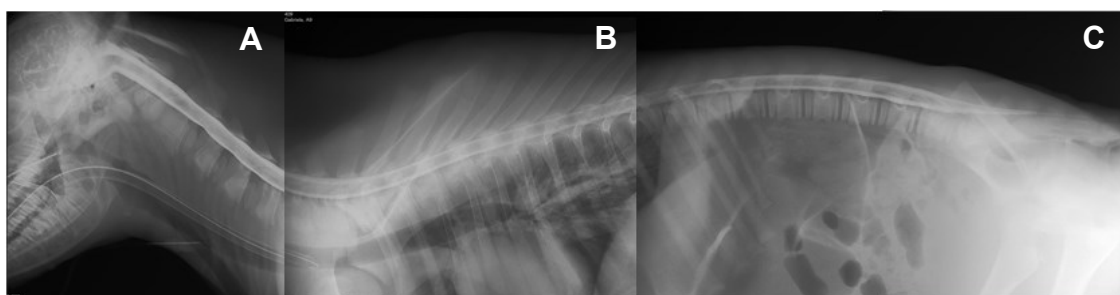


Figura 7. Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro que recebeu via subaracnoide ioexol. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. UNESP – Jaboticabal. 2016.

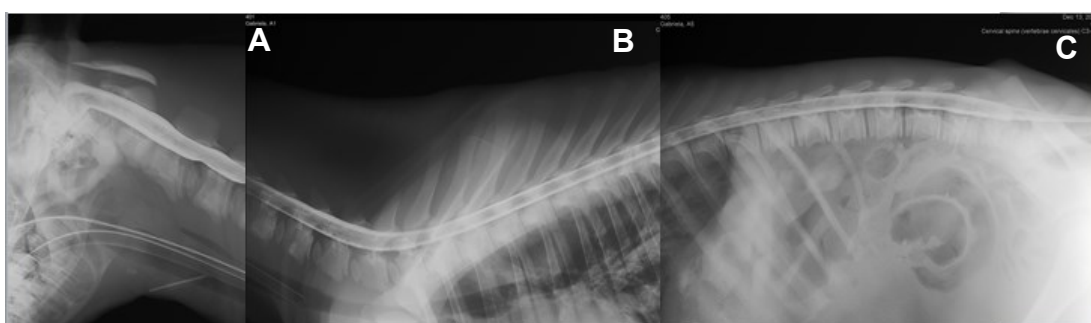


Figura 8. Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro que recebeu via subaracnoide iopamidol. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. UNESP – Jaboticabal, 2016.

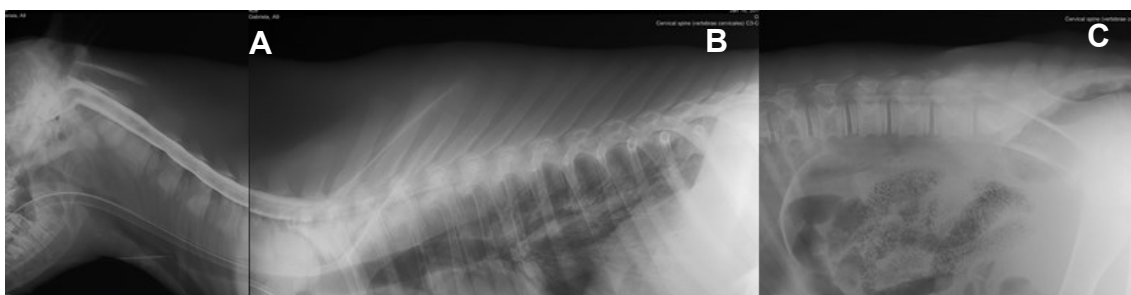


Figura 9. Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após oito minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Nota-se no segmento cervical excelente opacidade, detalhes, adequada distensão do espaço subaracnoide e completa progressão da linha de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.

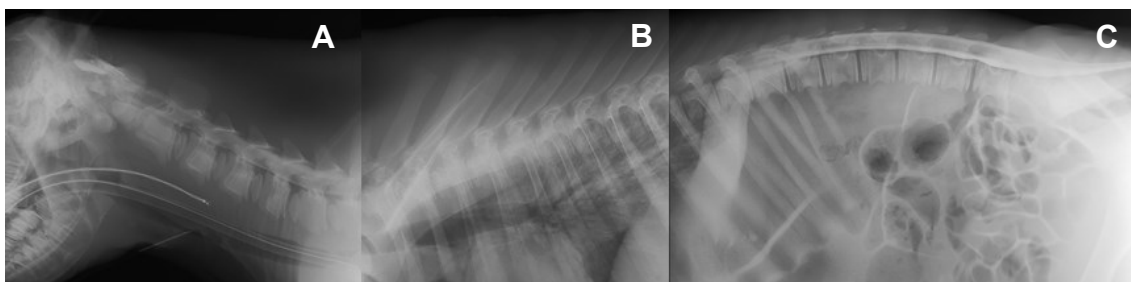


Figura 10. Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após 20 minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Observa-se o segmento medular lombar com excelente opacidade, detalhes, adequada distensão do espaço subaracnoide e completa progressão da linha de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.

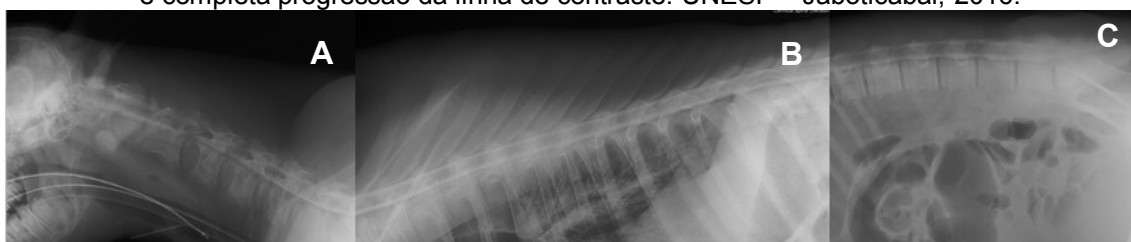


Figura 11. Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após 80 minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Nota-se no segmento medular torácico excelente opacidade, detalhes, adequada distensão do espaço subaracnoide e completa progressão da linha de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.

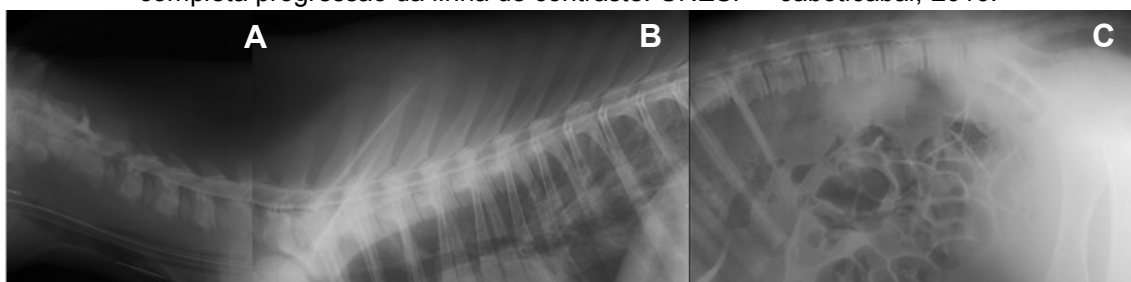


Figura 12. Imagem mielográfica da coluna medular de bezerro após 120 minutos da administração do contraste. A. Segmento cervical. B. Segmento torácico. C. Segmento lombar, sacral e cauda equina. Nota-se em todos os segmentos anatômicos da medula espinhal, que houve dissipação do meio de contraste. UNESP – Jaboticabal, 2016.

5.3. Análise do Líquido Cefalorraquidiano

Diferenças significativas não foram observadas nas variáveis do LCR em relação aos grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Média \pm desvio padrão das variáveis da análise do líquido cefalorraquidiano de bezerros submetidos à mielografia com os meios de contrastes iopamidol e ioexol. UNESP – Jaboticabal, 2016.

Variável	Grupo	n	Valores
He (cel/ μ L)	G1	(08)	293,8 \pm 288,8
	G2	(07)	328,6 \pm 303,9
Le (cel/ μ L)	G1	(08)	2,95 \pm 3,8
	G2	(07)	2,61 \pm 3,7
Neu (cel/ μ L)	G1	(08)	9,25 \pm 18,1
	G2	(07)	4,86 \pm 6,3
Linf (cel/ μ L)	G1	(08)	15,75 \pm 28,6
	G2	(07)	38 \pm 47,4
Prot (mg/dL)	G1	(08)	17,2 \pm 9,6
	G2	(07)	19,4 \pm 15,2
Glic LCR (mg/dL)	G1	(08)	79,9 \pm 17,5
	G2	(07)	84,1 \pm 10,1
Glic Plasma (mg/dL)	G1	(08)	170,1 \pm 36,5
	G2	(07)	165,7 \pm 25,5

He (hemácias), Le (leucócitos), Neu (neutrófilos), Linf (linfócitos), Prot (proteína), Glic LCR (glicose líquido cefalorraquidiano), Glic Plasma (Glicose plasma).

6. DISCUSSÃO

Anormalidades clínicas após o exame mielográfico não foram observadas nos bezerros que receberam os meios de contraste ioexol e iopamidol, sugerindo que ambos são relativamente seguros e não causam efeitos indesejáveis, embora, alguns estudos sugiram que o ioexol é mais seguro que o iopamidol em relação aos efeitos de neurointoxicação (WHEELER; DAVIES, 1985; VULCANO et al., 2002). Entretanto, outros autores afirmam que são equivalentes na indução de sinais neurológicos (COX; JAKOVLJEVIC, 1986; WIDMER, 1989; WIDMER et al., 1992). Segundo Hoe, Agnes e Tan (1986) o iopamidol é superior ao ioexol tanto na qualidade da imagem quanto na segurança de neurointoxicação. Observou-se no exame físico diferença, entre os grupos, nas variáveis postura e consciência após 30 minutos do término da anestesia. Este fato foi notado apenas no tempo 30 minutos, provavelmente esse achado se deve a anestesia.

Segundo Lewis e Hosgood (1992), o tempo de permanência do animal na anestesia não é fator protetor contra efeitos adversos da administração do contraste no espaço subaracnoide. Segundo a literatura, a anestesia prolongada após a inoculação do meio de contraste auxiliaria na prevenção de convulsão, sinais neurológicos exacerbados, hipertermia entre outros sinais de neurointoxicação, pois já teria ocorrido a eliminação do contraste do espaço subaracnoide. Porém, não há associação entre o tempo da anestesia com a redução de efeitos adversos (LEWIS; HOSGOOD, 1992; BARONE et al., 2002).

Em estudo retrospectivo com 56 cães submetidos à mielografia com ioexol, a média do tempo anestésico foi de 90 minutos (25-270 minutos) e não houve alteração na recuperação anestésica ou bloqueio do aparecimento dos sinais neurológicos (LEWIS; HOSGOOD, 1992). Barone et al. (2002), estudaram os efeitos adversos de mielografias com ioexol em cães e não observaram relação da duração da anestesia (média de tempo da anestesia foi 216,4 minutos) com o aumento ou diminuição dos efeitos adversos. Neste estudo os bezerros ficaram anestesiados em média 160,8 minutos e não houve aparecimento de sinais neurológicos após recuperação anestésica.

Vulcano et al. (2002) compararam a administração do meio de contraste ioexol e iopamidol com e sem a retirada do LCR previamente, mas, observaram convulsões independentes da retirada ou não do LCR e posteriormente a administração do iopamidol. Notaram que nos cães onde houve retirada do LCR a manifestação de convulsão era mais rapidamente observada quando comparado com o grupo em que não há remoção do LCR prévio a administração do contraste. No grupo que recebeu ioexol não houve episódios de convulsão independente da retirado ou não do LCR.

Em um estudo para estabelecer protocolo de mielografia em bezerros, realizou-se a retirada de 10 mL do LCR e a administração de iopamidol em seguida, obteve imagens adequadas e não se observou sinais de intoxicação (BARGAI, 1993). No presente estudo, houve a preconização da retirada do mesmo volume de LCR que o administrado do meio de contraste, e não houve anormalidades em nenhum dos grupos e a dispersão do contraste foi considerada homogênea.

O volume de contraste administrado no espaço subaracnoide e o local da administração estão fortemente agregados a neurointoxicação. Em cães a dose recomendada é de 0,3 a 0,45 mL/kg, porém volumes totais superiores a 11 mL tendem a aumentar a incidência convulsão (COSTA; PARENT; DOBSON, 2011). Os estudos demonstram que as convulsões e a deterioração dos sinais neurológicos pré-existentes em cães estão relacionadas ao peso, ao local da administração do contraste e a suspeita clínica (LEWIS; HOSGOOD, 1992; BARONE et al., 2002; COSTA; PARENT; DOBSON, 2011).

Segundo Barone et al. (2002) o volume do espaço subaracnoide não aumenta linearmente em relação ao peso ou raças dos cães, por este motivo que cães grandes apresentam maior prevalência de convulsão após o procedimento da mielografia. Nos bezerros foi preconizada a dose 0,45 mL/kg de peso corporal conforme recomendação de Thrall (2010). Deste modo, o volume do meio de contraste aplicado nos bezerros foi em média 18,07 mL. Este volume administrado nos bezerros foi adequado para obtenção de imagens mielográficas de alta qualidade e boa opacidade e por tempo adequado de radiopacidade sem causar convulsões ou outros sinais clínicos de neurointoxicação.

A administração do meio de contraste na cisterna cerebelomedular tem maior incidência de acarretar complicações como paresia dos membros, exacerbarem os sinais neurológicos e, principalmente, convulsão (BARONE et al., 2002; COSTA; PARENT; DOBSON, 2011). Segundo Widmer et al. (1992) em estudo com 151 cães, não houve relação do local de administração do meio de contraste, cisterna cerebelomedular ou lombar, com a prevalência dos sinais de neurointoxicação, inclusive convulsão. No presente estudo, foi realizada a administração do contraste, somente, na cisterna cerebelomedular em apenas uma punção por animal, não sendo observadas anormalidades neurológicas. Múltiplas tentativas de punção podem gerar hematomas subdurais, perfuração da medula espinhal ou ponte, ou ainda, administrar o contraste dentro da medula espinhal (WIDMER, 1989; KIRBERGER, 1994).

Outro motivo para ausência dos sinais de neurointoxicação, principalmente, convulsão é a velocidade muito rápida da aplicação do contraste, pois a pressão da administração pode fazer com que o meio de contraste caminhe ascendentemente acumulando-se no quarto ventrículo e no hemisfério cerebelar, aumentando a pressão intracraniana (PIC) e gerando anormalidades neurológicas (WIDMER, 1989). A administração do meio de contraste foi realizada lentamente, e, imediatamente ao término da injeção, o animal foi posicionado com a cabeça mais elevada, possibilitando que o fluxo do meio de contraste fosse direcionado no sentido caudal minimizando assim, a sua distribuição e acúmulo no quarto ventrículo.

A eliminação do contraste do espaço subaracnoide ocorre por processo passivo e fluxo contínuo do LCR pelo sistema venoso. Ambos os meios de contrastes são eliminados pelos rins aproximadamente 48 horas após a administração intratecal em cães (WIDMER, 1989). Outro fator que, possivelmente, auxiliou a reduzir a manifestação dos efeitos adversos foi a fluidoterapia durante todo o período anestésico. A fluidoterapia durante a anestesia, também, auxilia na prevenção de convulsões, pois aumenta a diurese facilitando assim a eliminação do contraste (WIDMER et al., 1992).

A minimização dos efeitos adversos da mielografia esta relacionada com a concentração de iodo por mililitro do meio de contraste utilizado. Foi utilizado nos

bezerros 300 mgI/mL, em ambos os meios de contraste, e se obteve como resultado imagens mielográficas de excelente qualidade e sem sinais de neurointoxicação. Concentração semelhante foi proposta, em cães, por Fatone et al. (1997), onde compararam as diferentes concentrações de iodo nos meios de contraste ioexol e iopamidol, sugerindo concentrações entre 300 a 370 mgI/mL como satisfatórias. Em equinos sadios, a concentração de 350 mgI/mL resultou em depressão, ataxia e hipertermia (BURBIDGE et al., 1989). Estudo realizado com cães demonstrou que 300 mgI/mL é suficiente e seguro (COX; JAKOVLJEVIC, 1986). Widmer (1989) considera que 300 mgI/mL ideal para uma imagem de qualidade adequada, porém, com possível presença de efeitos indesejáveis. Já outro estudo, realizado com cães, propõe 200 mgI/mL como concentração padrão para imagem de adequada qualidade e efeitos adversos reduzidos (WIDMER; BELVINS, 1991).

A ausência de neurointoxicação após mielografia, com ioexol e o iopamidol, pode ser atribuída às características farmacológicas semelhantes, pois são derivados do ácido 2,4,6-triodobenzoico e possuem características como: não iônicos, baixas osmolalidade, miscibilidade com LCR, inertes, solúveis em água, radiopaco mesmo em concentração isotônica, rápida e completa eliminação do contraste no espaço subaracnoide, porém, com tempo necessário para as tomadas radiográficas essenciais (WIDMER, 1989, WIDMER; BELVINS, 1991, ROBERTS; SELCER, 1993, FATONE et al., 1997).

Os sítios hidrofílicos que envolvem os átomos de iodo e baixo peso molecular dos contrastes reduzem a neurotoxicidade das drogas. Outro fator que pode estar envolvido é que ambos os contrastes são iso-osmóticos em relação ao LCR, permitindo opacificação adequada do espaço subaracnoide, com efeitos neurotóxicos mínimos (WIDMER, 1989, WIDMER et al., 1992).

Assim como encontrado pelo estudo de Widmer et al. (1992) em cães, ambos meios de contraste apresentaram adequada radiopacidade, difusão e miscibilidade com o LCR, proporcionando contraste apropriado do canal medular na imagem radiográfica. Como ambos agentes são solúveis em água, portanto a viscosidade é semelhante entre eles, a distensão do canal medular e os detalhes apresentaram resultados semelhantes.

Resultados semelhantes em cães foram encontrados em relação ao meio de contraste Iopamidol, como mistura eficiente com o LCR, boa opacidade e tempo de duração do contraste na coluna medular considerado suficiente, chegando até três horas e meia (COX; JAKOVLJEVIC, 1986). Nos bezerros que receberam Iopamidol, o período de opacidade foi de até 120 minutos, período considerado suficiente para obtenção de imagens radiográficas de boa qualidade. Após 120 minutos observaram-se dissipação de ambos os contrastes.

Bargai (1993) afirma que o preenchimento do contraste na porção cervical, ocorre imediatamente após a administração e na porção lombar e cauda equina 30 minutos após. O preenchimento de todo o canal medular nos diferentes segmentos anatômicos da medula espinhal dos bezerros pelos meios de contrastes empregados, foram em média de 2,3 minutos para o segmento cervical e 21,8 minutos para os demais segmentos da coluna vertebral. Portanto, é prudente destacar que melhores imagens radiográficas em bezerros podem ser obtidas respeitando-se o tempo de difusão e progressão do contraste nos diferentes segmentos. Esta diferença se deve ao fato do *clearance* intratecal do meio de contraste, que o carrega por todos os segmentos da coluna medular, assim, o LCR carrega as substâncias para a corrente sanguínea por um sistema de fluxo em massa, além do meio de contraste ser lipossolúvel, característica que auxilia no transporte das partículas pela barreira hematoencefálica (MAYER; MAICKEL; BRODIE, 1960).

Não houve diferença entre os meios de contrastes propostos para a comparação, quanto à opacidade, detalhes da imagem, distensão do espaço subaracnóideo e progressão da linha de contraste na coluna medular, corroborando com os estudos anteriores em cães (WIDMER et al., 1992; VULCANO et al., 2002). Observaram-se os intervalos de tempo onde os contrastes tiveram comportamento constante e com tendência a ser um adequado momento para a realização das tomadas radiográficas.

Quando se tratando da variável detalhe da coluna espinhal notou-se que a partir de 20 minutos após a administração do meio de contraste, há uma tendência à adequada visibilização dos detalhes da coluna de contraste nos segmentos da

coluna espinhal, com exceção ao segmento torácico que a visualização adequada ocorreu 60 minutos após aplicação do contraste.

Ao analisar a variável opacidade observou-se que há tendência de uma adequada opacidade após 20 minutos da aplicação do contraste nos segmentos cervical e lombar, e, paradoxalmente, no segmento torácico da medula espinhal a opacidade adequada ocorreu após 80 minutos da aplicação do contraste. Em cães foi observado com o uso do Ioxol e Iopamidol período de opacificação na coluna cervical de 30 e 37,5 minutos, no segmento torácico de 22,5 e 37,5 minutos e no segmento lombar de 105 e 140 minutos, respectivamente. Sendo esses achados o período total de tempo que a opacificação se manteve adequada para fins de diagnóstico (THILAGAR; GOPAL; MOHAMMED, 1996). Nos segmentos torácico, lombar e cauda equina dos bezerros observou-se que após 20 minutos da aplicação dos contrastes, a opacidade tendia a ser adequada e permanecia estável até 120 minutos. Entretanto, no segmento cervical da coluna medular a opacidade excelente ocorreu até 20 minutos após a aplicação e depois deste período tendeu a se manter relativamente adequada até 120 minutos.

Para a variável distensão do espaço subaracnóideo, como as demais variáveis, também houve tendência de adequada distensão após 20 minutos. Já no segmento torácico, há semelhança com o que ocorreu com as demais variáveis estudadas e já discutidas anteriormente, também mostrou adequada distensão apenas a partir de 50 minutos.

A variável progressão da linha de contraste teve tendência ao intervalo de adequado preenchimento nos segmentos espinhais a partir de 20 minutos, sendo a torácica a partir de 50 minutos.

Notou-se que o segmento medular torácico está em desacordo com a dinâmica dos demais segmentos medulares, os tempos (minutos) deste segmento são superiores aos tempos dos segmentos subsequentes em relação às variáveis estudadas. Este fato se deve, provavelmente, aos meios de contrastes utilizados, que apresentam osmolaridade levemente superior ao LCR (300 mgI/mL), e ao decúbito lateral, tende a acumular o meio de contraste nas regiões médias da cervical e da lombar, dando um preenchimento subaracnoideo abaixo do ideal no segmento torácica (WIDMER et al., 1992). No presente estudo os animais foram

mantidos em decúbito lateral sobre uma superfície inclinada (rampa) com ângulo de 45° fato este que pode ter influenciado na dinâmica de distribuição, a progressão da linha de contraste e opacidade do segmento torácico. Ainda, particularidades anatômicas e de fluxo do LCR devem ser considerados. O LCR é um ultrafiltrado do plasma produzido pelo plexo coroide que está presente no ventrículo lateral, terceiro e quarto ventrículos. Uma pequena quantidade de LCR é sintetizada pelos capilares das leptomeninges.

Há evidências que o LCR é produzido constantemente, devido ao volume ser sempre contínuo sendo produzido e absorvido 3 a 4 vezes por dia. Sabidamente o LCR do quarto ventrículo atravessa as aberturas laterais e segue para o canal central e espaço subaracnoideo até o cone medular. Apresenta, ainda, fluxo caudal carreando as partículas do meio de contraste ao longo de todos os segmentos da coluna medular. A absorção é feita em sua maioria pelas vilosidades da aracnoide que estão localizadas nos seios venosos ou veias cerebrais, ou seja, nas granulações da aracnoide. A minoria da absorção é realizada pelas veias e vasos linfáticos existentes ao redor das raízes nervosas da medula vertebral e dos nervos espinhais do forame intervertebral.

Portanto o LCR esta em constante movimento progredindo dos ventrículos cerebrais para a medula espinhal e da medula espinhal para os ventrículos cerebrais e granulação da aracnoide (DELAHUNTA; GLASS, 2009). Esta movimentação é responsável em transportar o meio de contraste e por este motivo há diferença nas variáveis opacidade e detalhes nos diferentes segmentos da coluna espinhal porque há uma movimentação das partículas de iodo do meio de contraste, pois ambos os meios de contrastes são altamente miscíveis ao LCR. Após administração, o meio de contraste flui caudalmente, passando pelo cone medular e retornando cranialmente. Como os animais foram mantidos em decúbito lateral em rampa angulada de 45°, com a cabeça voltada para a parte mais elevada, infere-se que o retorno do LCR para o quarto ventrículo, após dissipação nas partes caudais da coluna vertebral, ocorreu com maior lentidão quando comparada com a descida, proporcionando assim maior concentração das moléculas de iodo e melhor opacidade e detalhes no segmento torácico em períodos de tempo posterior a

visibilização de uma imagem de boa qualidade nos segmentos lombares e cauda equina.

No presente estudo foram analisadas a celularidade, a proteína total e a glicose do LCR antes da mielografia. Observaram-se, alíquotas límpidas, porém com um alto número de eritrócitos na contagem das amostras de LCR (GI 293,8 cel/ μ L e GII 328,6 cel/ μ L). O fato do aumento das células vermelhas, provavelmente se deve a contaminação iatrogênica no momento da inserção da agulha na cisterna cerebelomedular. Welles et al. (1992) observaram em vacas hípidas 190 eritrócitos/ μ L no LCR, os autores afirmam que as amostras eram límpidas e incolor. Segundo Fishman (1992) para alterar a contagem de leucócitos e neutrófilos pela contaminação de sangue periférico é necessário 700 cel/ μ L para aumentar uma célula branca do sangue em humanos. Em cães a contaminação de sangue periférico deve superar 500 cel/ μ L para aumentar um leucócito no LCR (BAILEY; HIGGINS, 1985). Segundo Hurt e Smith (1997) para alterar a contagem de células do LCR de cães é necessário que a contagem de hemácias ultrapasse 13200 cel/ μ L. Estudo realizado em potros considerou amostras com contagem superior a 1487 cel/ μ L como alíquotas contaminadas por sangue periférico (FURR; BENDER, 1994).

A contagem total de leucócito observada no LCR dos bezerros foi em média 2,95 cel/ μ L no GI e 2,61 cel/ μ L no GII e não houve diferença significativa entre os grupos. Para cães, o LCR normal deve apresentar menos que 6 cel/ μ L de leucócitos (BAILEY; HIGGINS, 1985; CHRISMAN, 1992; TERLIZZI; PLATT, 2009) e o mesmo ocorre em humanos (FISHMAN, 1992). Segundo Welles et al. (1992), em um estudo com 16 vacas saudáveis, encontraram em média 2,88 cel/ μ L leucócitos no LCR. Estudo comparando diferentes idades de bovinos constatou que a contagem total de leucócitos em bezerros com três semanas foi de 10-26 cel/ μ L, bezerros com nove semanas foram de 0-15 cel/ μ L e bezerros com cinco semanas de 2-11 cel/ μ L (TVEDTEN, 1987). Os dados encontrados no presente estudo corroboram com os encontrados por Tvedten (1987), pois os bezerros utilizados apresentavam idade até dois meses e observou-se que a contagem de leucócitos foi semelhante. A presença de células brancas do sangue diminui conforme o passar da idade dos bovinos, portanto bezerros apresentam níveis superiores que bovinos adultos (TVEDTEN, 1987; WELLES et al., 1992).

Na contagem diferencial de leucócitos no LCR de bovinos saudáveis, os linfócitos são os leucócitos mononucleados predominantes, já com relação ao polimorfonucleados a presença de eosinófilos e basófilos são raras (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). A média dos linfócitos, deste estudo, foi GI 15,75 cel/ μ L e GII 38 cel/ μ L e a média dos neutrófilos foi 9,25 cel/ μ L e 4,86 cel/ μ L (GI e GII, respectivamente). Observou-se maior número de linfócitos do que neutrófilos no LCR de bezerros saudáveis, dados que corroboram a literatura consultada (WELLES et al., 1992; VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008).

A proteína total observada no LCR foi 17,2 mg/dL para GI e 19,4 mg/dL para GII. A proteína total do LCR de humanos é menor que 30 mg/dL quando coletado na cisterna cerebelomedular (Fishman, 1992) e de até 13,5 mg/dL em cães (BAILEY; HIGGINS, 1985). Já em bovinos adultos o valor fisiológico da proteína total é de até 40 mg/dL (TVEDTEN, 1987; SCOTT et al., 1989; WELLES et al., 1992; SCOTT; PENNY, 1993), ou ainda, 23,4 mg/dL (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008). Os valores encontrados também estão próximos dos valores estipulados por Tvdten (1987) em bezerros. Bezerros com três semanas apresentaram 12 a 20 mg/dL e bezerros com nove semanas 19 a 30 mg/dL. Portanto, os teores de proteína total no LCR dos bezerros encontram-se dentro da normalidade para a espécie bovina.

A concentração de glicose no LCR apresenta variação proporcional à concentração de glicose do sangue. A glicose do LCR corresponde de 60 a 80% da concentração de glicose do soro sanguíneo (VERNAU; VERNAU; BAILEY, 2008; DELAHUNTA; GLASS, 2009). A mensuração da concentração de glicose do LCR dos bezerros foi GI 79,9 mg/dL e GII 84,1 mg/dL e a concentração da glicose do sangue foi GI 170,1 mg/dL e GII 165,1 mg/dL, correspondendo a menos de 60% da concentração de glicose no sangue. Em vacas adultas e híidas a média da concentração de glicose no LCR é 42,8 mg/dL (WELLES et al., 1992) e novilhas saudáveis é 62 mg/dL (TVEDTEN, 1987). Em potros saudáveis a média da glicose no LCR descrese conforme a idade, potros com 48 horas de vida apresentam 98,8 mg/dL, já potros com 20 dias observou-se 70 mg/dL e adultos 51,1 mg/dL (FURR; BENDER, 1994).

Notaram-se valores elevados da concentração de glicose plasmática nos bezerros, valores estes relativamente elevados quando comparados a achados

fisiológicos para a espécie bovina adulta que é de 45 a 75 mg/dL (KANEKO, 2008). Possivelmente este fato ocorreu devido à administração de xilazina como medicação pré-anestésica. Relata-se que há hiperglicemia após a administração de fármacos agonistas alfa-2 (WATSON et al., 2002). Hipoinsulinemia e hiperglicemia transitória são observadas em animais que foram sedados com xilazina, isso ocorre devido à inibição da liberação de insulina pelas células betas do pâncreas, mediada pela ativação dos receptores alfa-2, sendo que a magnitude e duração destes eventos são dose-dependentes (HSU; HUMMEL, 1981; LEMKE, 2007). A hiperglicemia induzida pela a xilazina em vacas holandesas pode persistir por até quatro horas (HSU; HUMMEL, 1981). Os bezerros receberam xilazina duas horas antes da coleta do sangue e do LCR, portanto os valores altos da concentração de glicose plasmática e do LCR correspondem provavelmente à ação da xilazina.

7. CONCLUSÕES

Para as condições deste estudo conclui-se que:

- De seis a oito minutos após a administração do contraste é o tempo ideal para a obtenção de imagens radiográficas com opacidade excelente, ricas em detalhes, com distensão do espaço subaracnoide adequada e completa progressão da linha de contraste no segmento cervical;
- Vinte minutos após a administração do contraste é o tempo ideal para a obtenção de imagens radiográficas com opacidade excelente, ricas em detalhes, com distensão do espaço subaracnoide adequada e completa progressão da linha de contraste nos segmentos lombar, sacral e cauda equina;
- Oitenta minutos após a administração do contraste é o tempo ideal para a obtenção de imagens radiográficas com opacidade excelente, rica em detalhes, com distensão do espaço subaracnoide adequada e completa progressão da linha de contraste no segmento torácico;
- Os dois meios de contraste empregados (ioexol e iopamidol) foram seguros e equivalentes.

8. REFERÊNCIAS

ADAMS, W. M.; STOWATER, J. L. Complications of metrizamide myelography in the dog: a summary of 107 clinical case histories. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, v. 22, n. 1, p. 27–34, 1981.

ALBERNAZ, R. M.; DIAS, D. P. M.; SILVA, M. A. G.; GOMIDE, L. M. W.; CANOLA, J. C.; LACERDA-NETO, J. C. Aspectos clínicos e radiográficos da coluna cervical de bezerros submetidos à prova de laço. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 11, n. 1, p. 156-161, 2010.

BAILEY, C.S.; HIGGINS, R.J. Comparison of total white blood cell count and total protein content of lumbar and cisternal cerebrospinal fluid of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**. Chicago, v. 46, p. 1162-1165, 1985.

BAGLEY, R.S.; MAYHEW, I.G. Exame Clínico do Sistema Nervoso. In: RADOSTITS, O.M.; MAYHEW, I.G.; HOUSTON, D.M. **Exame clínico e diagnóstico em veterinária**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 19, p. 384 – 422.

BARGAI, U. Myelography in neonatal bovine calves. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, vol. 34, n.1, p. 20-23, 1993.

BARONE, G.; ZIEMER, L. S.; SHOFER, F. S.; SELDON, A. S. Risk factors associated with development of seizures after use of iohexol for myelography in dogs: 182 cases (1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 220, n. 10, p. 1499–1502, 2002.

BEECH, J. Metrizamide myelography in the horse. **Journal of American Veterinary Radiology Society**, Hoboken, v. 20, p. 22-32, 1979.

BELL, W.O. Cerebrospinal fluid reabsorption: a critical appraisal. **Pediatric Neurosurgery**, New York, v. 23, p. 42-53, 1995.

BELLI, P.; LAVAL, A. Apparition de troubles paralytiques enzootiques sur des broutards charolais faisant l'objet d'une infestation massive par des larves d'hypodermes. **Revue de Médecine Vétérinaire**, Toulouse, v. 132, p. 62-66, 1981.

BIERVLIET, J. V.; SCRIVANI, P. V.; DIVERS, T. J.; ERB, H. N.; LAHUNTA, A.; NIXON, A. Evaluation of decision criteria for detection of spinal cord compression based on cervical myelography in horses: 38 cases (1981–2001). **Equine Veterinary Journal**, Hoboken, v. 36, n. 1, p. 14-20, 2004.

BINANTI, D.; FANTINATO, E.; ZANI, D. de.; RICCABONI, P.; PRAVETTONI, D.; ZANI, D.D. Segmental Spinal Cord Hypoplasia in a Holstein Friesian Calf. **Journal of Veterinary Medicine Anatomia, Histologia, Embryologia**, Kurfuerstendamm, vol. 42. n. 4, p. 316-320, 2013.

BURBIDGE, H. M.; KANNEGIETER, N.; DICKSON, L. R.; GOULDEN, B. E.; BADCOE, L. Iohexol myelography in the horse. **Equine Veterinary Journal**, Hoboken, v. 21, n. 5, p. 347-350, 1989.

BREWER, B.D. Examination of the Bovine Nervous System. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Maryland Heights, v. 3, n.1, p. 13-24, 1987.

CALHOUN, M.C.; HURT, H.D.; ROUSSEAU, J.E.; HALL, R.C. Rates of formation and absorption of cerebrospinal fluid in Holstein male calves. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 50, n. 9, p.1486-1494, 1967.

CHRISMAN, C.L. Cerebrospinal fluid analysis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Chichester. v. 22, p. 781-810, 1992.

CONRAD, R. L. Metrizamide myelography in the equine cervical spine. **Veterinary Radiology**, Hoboken, v. 25, n. 2, p. 73-77, 1984.

COSTA, R. C.; PARENT, J. M.; DOBSON, H. Incidence of and risk factors for seizures after myelography performed with iohexol in dogs: 503 cases (2002–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 238, p. 1296-1300, 2011.

COX, F.; JAKOVLJEVIC, S. The use of iopamidol in myelography in dogs. A study of twenty-seven cases. **Journal of Small Animal Practice**, Chichester, v. 27, n. 3, p. 159-165, 1986.

COXON, R.V. Cerebrospinal fluid transport. **Progress in Brain Research**, Amsterdam v. 29, p. 135-144, 1968.

CUNNINGHAM, J.G. O fluido cerebrospinal e a barreira hematoencefálica. In: _____. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 14, p. 99-102.

DAVIS, E. M.; GLICHMAN, L.; RENDANO, V. T.; SHORT, C. E. Seizures in dogs following metrizamide myelography. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v.18, p. 642-648, 1981.

DEISENHAMMER, F.; BARTO, A.; EGG, R.; GILHUS, N.E.; GIOVANNONI, G.; RAUER, S.; SELLEBJERG, F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. **European Journal of Neurology**, Oxford, v.13, p. 913–922, 2006.

DELAHUNTA, A.; GLASS, E. Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus. In: _____. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**. Missouri: Saunders Elsevier, 2009. cap. 4, p. 54 - 76.

DELLMANN, H.D.; McCLURE, R.C. Sistema nervoso central. In: GETTY, R. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 13, p. 186-206.

DICHIRO, G. Observations on the circulation of the cerebrospinal fluid. **Acta Radiologica Diagnosis**. Sweden, v. 5, p. 988-1002, 1966.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. O pescoço, o dorso e a cauda dos ruminantes. In: _____. (Ed.). **Tratado de anatomia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. cap. 26, p. 427 – 431.

FATONE, G.; LAMAGNA, F.; PASOLINI, M. P., POTENA, A.; BRUNETTI, A. Myelography in the dog with non-ionic contrast media at different iodine concentrations. **Journal of Small Animal Practice**, Chichester, v. 38, p. 292-294, 1997.

FARROW, C. S. Disk Disease (Intervertebral disk disease, degenerative disk disease, extradural degenerative disease, ventral segment disease). In: _____. (Ed.). **Veterinary diagnostic imaging the dog and cat**. Saint Louis: Mosby, 2003. vol. 1, cap. 24, p. 285-302.

FARROW, C.S. The spine. In: _____. (Ed.). **Veterinary diagnostic imaging the horse**. Saint Louis: Mosby, 2006. cap. 28, p. 433-454.

FENNER, W. R. Distúrbios Neurológicos. In: _____. (Ed.). **Consulta rápida em clínica veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 26, pág. 407 –413.

FISHMAN, R.A. Composition of the cerebrospinal fluid. In: _____ **Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992, p. 183–252.

FOLEY, J. P.; GATLIN, S. J.; SELCER, B. A. Standing myelography in six adult horses. **Veterinary Radiology**, Hoboken, vol. 27, n. 2, p. 54-57, 1986.

FURR, M. O.; BENDER, H. Cerebrospinal fluid variables in clinically normal foals from birth to 42 days of age. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 55, p. 781-784, 1994.

GREBARSKI, S. S.; GABRIELSEN, T. O.; KNAKE, J. E.; LATACK, J. T.; YANG, P. J.; HOFF, J. T. Iohexol versus metrizamide for cervical myelography: a double-blind trial. **American Journal of Neuroradiology**, Oak Brook, vol. 6, p. 923-926, 1985.

GELMERS, H. J. Adverse effects of metrizamide myelography. **Neuroradiology**, Heidelberg, vol. 18, p. 119-123, 1979.

GYTON, A.C.; HALL, J.E. Fluxo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquidiano e metabolismo cerebral. In:_____ **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2011. cap. 61, p. 785-794.

HAGUE, O.; FALKENBURG, H. Neuropsychologic reactions and other side effects after metrizamide myelography. **American Journal of Neuroradiology**, Oak Brook, v. 136, p. 357-360, 1982.

HEALY, A. M.; DOHERTY, M. L.; MONAGHAN, M. L.; McALLISTER, H. Cervico-thoracic vertebral osteomyelitis in 14 calves. **The Veterinary Journal**, Camden, v. 154, p. 227-232, 1997.

HOE, J. W. M.; AGNES, M. N.; TAN, L. K. A. A Comparison of Iohexol and Iopamidol for Lumbar Myelography. **Clinical Radiology**, Camden, v. 37, p. 505-507, 1986.

HUBBELL, J. A. E.; REED, S. M.; MYER, C. W.; MUIR, W. W. Sequelae of myelography in the horse. **Equine Veterinary Journal**, Hoboken, v. 20, p. 438-440, 1988.

HUDSON, N. P. H.; MAYHEW, I. G. Radiographic and myelographic assessment of the equine cervical vertebral column and spinal cord. **Equine Veterinary Education**, Hoboken, v. 17, n. 1, p. 34-38, 2005.

HURTT, A.E.; SMITH, M.O. Effect of iatrogenic blood contamination on results of cerebrospinal fluid analysis in clinically normal dog and dog with neurologic disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. Chicago, v. 211, p. 866-867, 1997.

HSU, W.H.; HUMMEL, S.K. Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of alpha 2-adrenergic receptors regulating insulin release. **Endocrinology**. v. 109, n, 9, p. 825-829, 1981.

KANEKO, J.J. Carbohydrate Metabolism and Its Diseases. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of domestic animals**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2008. cap. 3, p. 45-80.

KEALY, J. K.; McALLISTER, H. Radiologia e ultra-sonografia do cão e do gato. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.

KIDO, D.K.; GOMEZ, A.M.; PAVESE, A. M.; POTTS, D.G. Human Spinal Arachnoid Villi and Granulations. **Neuroradiology**, Paris, v. 11, p. 221-228, 1976.

KIRBERGER, R. M.; ROOS, C. J., LUBBE, A. M. The radiological diagnosis of thoracolumbar disc disease in the dachshund. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, v. 33, n. 5, p. 255-261, 1992.

LE COUTEUR, R. A.; CHILD, G. Diseases of the spinal cord. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. cap. 83, p. 629-638.

LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIM, K. A. **LUMB & JONES Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed., Iowa: Blackwell Publishing, p. 203-239, 2007.

LEWIS, D.D; HOSGOOD, G. Complication associated with the use of iohexol myelography of the cervical columns in dogs: 66 cases (1988-1990). **Journal of American Veterinary Medical Association**, Lakewood, v.200, n.9, p.1381-1384, 1992.

MACPHERSON, P.; TEASDALE, E.; COUTINHO, C.; MCGEORGE, A. Iohexol versus iopamidol for cervical myelography: a randomised double blind study. **The British Journal of Radiology**, London, v. 58, p. 849-885, 1985.

MARQUES, L. C.; CADIOLI, F. A. NETTO, A. C.; ÁVILA, L. G.; CANOLA, J. C.; ALESSI, A. C. Abscessos em coluna vertebral de bezerros e cordeiros: aspectos neurológicos. **Revista de Educação Continuada**. São Paulo, v.7, p.15-22, 2004.

MAYER, S.; MAICKEL, R.P.; BRODIE, B.B. Disappearance of various drugs from the cerebrospinal fluid. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, v. 128, p. 41 – 43, 1960.

MAYHEW, I.G.; BEAL, C.R. Techniques of analysis of cerebrospinal fluid. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Chichester, v.10, n.1, p.155-177, 1980.

MILLS, L. L.; DAHLSTROM, C.; HOGAN, P. M. Recognizing cervical spinal cord compression in young calves. **Veterinary Medicine**, Lenexa, p. 1181 – 1185, 1988.

NYLAND, T. G.; BLYTHE, L. L.; POOL, R. R.; HELPHREY, M. G.; O'BRIEN, T. R. Metrizamide myelography in the horse: clinical radiographic and pathologic changes. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 41, p. 204-211, 1980.

OPPELT, W.W.; PATLAK, C.S.; RALL, D.P. Effect of certain drugs on cerebrospinal fluid production in the dog. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 206, p. 247-250, 1964.

PENNY, C.; MACRAE, A.; HAGEN, R.; HAHN, C.; SARGISON, N.; SCOTT, P.; SMITH, S.; WILSON, D.; MAYHEW, J. Compressive cervical myelopathy in young Texel and Beltex sheep. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21, p. 322-327, 2007.

RADOSTITS, O. M.; HINCHCLIFF, K. W. Doenças do sistema nervoso. In: GAY, C. C.; BLOOD, D. C. **Clínica veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 12, p.448 - 489.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Clínica veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 1737.

RANTANEN, N. W.; GAVIN, P. R.; BARBEE, D. D.; SANDE, R. D. Ataxia and paresis in horses. Part 11: Radiographic and myelographic examination of the cervical vertebral column. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian Edition**, v. 3, p. 161-172, 1981.

REBHUN, W. C. Diseases of dairy cattle. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p. 530.

ROBERTS, R. E.; SELCER, B. A. Myelography and epidurography. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Maryland Heights, v. 23, p. 307-329, 1993.

ROSENBERG, G. A. In: _____ **Brain Fluids and Metabolism**. New York: Oxford University Press, 1990. p. 224.

SAMPAIO, I.B.M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. 3. ed. FEPMVZ, Belo Horizonte, 2010, p. 264

SCOTT, P.R.; ALDRIDGE, B.M.; CLARKE, M.; WILL, R.G. Cerebrospinal fluid studies in normal cows and cases of bovine spongiform encephalopathy. **The British Veterinary Journal**. London, v. 146, p. 88-90, 1989.

SCOTT, P.R.; PENNY, C.D. A field study of meningo-encephalitis in calves with particular reference to cerebrospinal fluid analysis. **The Veterinary Record**. London, v. 133, p. 119-121, 1993.

SCOTT, P. R. Neurological disorders. ANDREWS, A. H. et al. **Bovine Medicine**. 2. ed. Oxford: Blackwell, 2004. p. 890-916.

SCRIVANI, P. V.; BARTHEZ, P. Y.; LÉVEILLÉ, R.; SCHRADER, S. C.; REED, S. M. Subdural injection of contrast medium during cervical myelography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, v. 38, n. 4, p. 267-271, 1997.

SHERMAN, D. M. Localized diseases of the bovine brain and spinal cord. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Maryland Heights, v. 3, n. 1, 1987.

SISSON, S.; Osteologia Ruminante. In: GETTY, R. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 26, p. 693-735.

SMITH, M. O. Diseases of nervous system. In: SMITH, B. P. **Large Animal Internal Medicine**. 3. ed. Saint Louis: Mosby, 2002. p. 982-984.

STÖBER, M. Sistema nervoso central. In: DIRKSEN, G.; GRÜNDER, H.; STÖBER, M. **Exame clínico dos bovinos**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. cap.12, p.341-362.

STOODLEY, M.A.; JONES, N.R.; BROWN, C.J. Evidence for rapid fluid flow the subaracnoide space into the spinal cord central canal in the rat. **Brain Research**, Amsterdam, v. 707, p. 155-164, 1996.

TERLIZZI, R. Di; PLATT, S.R. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part II – Analysis. **The Veterinary Journal**. v. 180, p. 15-32, 2009.

THILAGAR, S.; GOPAL, M.S.; MOHAMMED, M.S.D.M. Opacification time and period of iohexol and iopamidol myelograms. **The Indian Veterinary Journal**, Chennai, v.73, p. 863-865, 1996.

THRALL, D.E.; WIDMER, W.R. Canine and feline intervertebral disc disease, myelography and spinal cord disease. In: THRALL, D.E. **Textbook Veterinary Diagnostic Radiology** 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2007. Chap.12, p.194.

THRALL, D. E. **Diagnóstico de Radiologia Veterinária**. Philadelphia: W. B.Saunders, 5° Ed. 2010. p. 856.

TVEDTEN, H.W. Clinical pathology of bovine neurologic disease. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, Maryland Heights, v. 3, n.1, p. 25-44, 1987.

TOOMBS, J. P.; BAUER, M. S. Intervertebral disc disease, In: Slatter D. **Textbook of Small Animal Surgery**, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993, p. 1070–1087.

VERNAU, W.; VERNAU, K.A.; BAILEY, C.S. Cerebrospinal fluid. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of domestic animals**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2008. cap. 26, p. 769-819.

VULCANO, L.C.; SANTOS, F.A.M.; MANNARINO, R.; CRUZ, M.L. Estudo das alterações neurológicas em cães submetidos à mielografia, utilizando os meios de contrastes iopamidol e iohexol. **Revista de Educação Continuada – CRMVSP**, São Paulo, v. 5, n.3, p. 253-258, 2002.

ZARDO, K.M.; PROVASI, A.; SELMI, A.L.; ANDRADE-NETO, J.P. Contribuição das projeções oblíquas em mielografias de pequenos animais para a localização de lesões medulares causadas por processo degenerativo do disco intervertebral. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, p. 2324-2331, 2010.

ZANI, D. D.; ROMANÒ, L.; SCANDELLA, M.; RONDENA, M.; RICCABONI, P.; MORANDI, N.; LOMBARDO, R.; GIANCAMILLO, M. D.; BELLOLI, A.G.; VETTONI, D. P. Spinal epidural abscess in two calves. **Veterinary Surgery**, Hoboken, v. 37, p. 801–808, 2008.

WATSON, A.G.; WILSON, J.H.; COOLEY, A.J.; DONOVAN, G.A.; SPENCER, C.P. Occipito-atlanto-axial malformation with atlato-axial subluxation in an ataxic calf. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 187, n. 7, p. 740-742, 1985.

WATSON, Z.E.; STEFFEY, E.P.; VANHOOGMOED, L.M; SNYDER, J.R. Effect of general anesthesia and minor surgical trauma on urine and serum measurement in horse. **American Journal of Veterinary Research**. Chicago, v. 63, n. 7, p.1061-1065, 2002.

WELLES, E.G.; TYLER, J.W.; SORJONEN, D.C.; WHATLEY, E.M. Composition and analysis of cerebrospinal fluid in clinically normal adult cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 53, n. 11, p. 2050-2057, 1992.

WIDMER, W. R. Iohexol and iopamidol: new contrast media for veterinary myelography. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**, Schaumburg, v. 194, n. 12, p. 1714-1716, 1989.

WIDMER, W. R.; BLEVINS, W. E. Veterinary myelography: a review of contrast media, adverse effects, and technique. **Journal of American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 27, p. 163-177, 1991.

WIDMER, W. R.; BLEVINS, W. E.; JAKOVLJEVIC, S.; TECLAW, R.F.; HAN, C.M.; HURD, C.D. Iohexol and iopamidol myelography in the dog: a clinical trial comparing adverse effects and myelographic quality. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, v. 33, n. 6, p. 327-333, 1992.

WIDMER, W. R.; BLEVINS, W. E.; JAKOVLJEVIC, S.; LEVI, M.; TECLAW, R. F.; HAN, C. M.; HURD, C. D. A prospective clinical trial comparing metrizamide and iohexol for equine myelography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Hoboken, v. 39, n. 2, p. 106-109, 1998.

WHEELER, S. J.; DAVIES, J. V. Iohexol myelography in dog and cat: a series of one hundred cases, and a comparison with metrizamide and iopamidol. **Journal Small Animal Practice**, Chichester, v. 26, n. 5, p. 247-256, 1985.