

Rodrigo Moreira e Lima

Efeitos determinados pela metilprednisolona, administrada pela
via subaracnóidea, sobre a medula espinhal e as meninges.

Estudo experimental em cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu,
Unesp, para a obtenção do título de Mestre em
Anestesiologia

Profª Adj. Eliana Marisa Ganem
Orientadora

Botucatu – SP
2008

Ao meu anjo, Laís

Quero agradecer-te por tudo,

*Pelos momentos em que chorei, você veio carinhosamente me
beijou e me fez sorrir.*

*Pelos momentos em que perdi a paciência, você veio com
palavras amenas e doces e me acalmou.*

*Pelos momentos em que meu coração estava em pedaços, você
veio cheia de amor e me curou.*

Pelos momentos de alegria que fez questão de dividir comigo.

*Pelos momentos que com muita esperança pensou junto
comigo no nosso futuro.*

Obrigado por tudo, meu amor!!!

*Obrigado por existir na minha vida!!! Obrigado por me fazer
feliz e a pessoa mais Amada na tua Vida!!!*

Dedico a você esta vitória, te amo!!!!

Para estar junto não é preciso estar perto, e sim do lado de dentro.

Leonardo da Vinci

Aos meus pais e ao meu irmão, por todo o carinho, compreensão, amizade, apoio e amor.

À minha sogra Maria do Carmo, e cunhados, Edinho e Juliana, por todos os momentos de alegria, apoio, amizade e carinho sempre demonstrados.

A vocês, todo o meu amor.

À minha mestra e orientadora, Profª Adjunta Eliana Marisa Ganem, não existem palavras que representem a minha gratidão e agradecimento à sua dedicação, auxílio, entusiasmo e disponibilidade durante a minha formação como médico anesthesiologista e na realização desta pesquisa.

O meu eterno e sincero agradecimento.

Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível Graças à colaboração direta ou indireta de muitas pessoas. Manifesto minha gratidão a todas elas e de maneira particular:

a todos os colegas do Departamento de Anestesiologia e em especial, aos meus mestres Prof^ª Titular Yara Marcondes Machado Castiglia, Prof^ª Adjunta Norma Sueli Pinheiro Módolo, Prof Adjunto Paulo do Nascimento Junior e Prof Dr Guilherme Antonio Moreira de Barros pela inesgotável amizade e ensinamentos;

à Prof^ª Dr^ª Mariangela Esther Alencar Marques, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela orientação e auxílio no diagnóstico histológico e pelas sugestões relativas à sua especialidade;

aos funcionários do Departamento de Anestesiologia, Joana Jacirene Costa Teixeira, Danilo Cláudio de Godoy, Sônia Maria Martins da Silva e Nely Aparecida Pavan, pelo auxílio, presteza, paciência e dedicação durante a realização da pesquisa;

aos funcionários do Laboratório Experimental de Anestesiologia, Cristiano Correa de Oliveira e Jurandir Antônio, pela colaboração imprescindível na execução do trabalho prático;

ao funcionário Mauri Raul, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, UNESP, pela colaboração quanto ao sacrifício dos animais e à retirada das peças anatômicas;

aos funcionários Paulo Roberto Cardoso e Maria Luísa Falaguera, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela elaboração das lâminas histológicas;

ao residente Alex Davidson Biagioni Pimenta, pela participação ativa e competente na realização deste estudo;

aos meus queridos amigos, companheiros de todas as horas, que perto ou à distância, forneceram a força necessária para continuar sempre;

à CAPES pelo apoio recebido, em forma de bolsa de mestrado.

Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o Céu, enquanto que as cheias as baixam para a terra, sua mãe.

Leonardo da Vinci

Lima RM. Efeitos determinados pela metilprednisolona, administrada pela via subaracnóidea, sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental no cão. Botucatu, 2008. 87p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia)- Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Resumo

Um dos corticóides mais utilizados no tratamento da lombociatalgia pela via peridural é a metilprednisolona, embora o seu uso seja bastante controverso na literatura atual. A injeção inadvertida deste fármaco no espaço subaracnóideo está relacionado com o aparecimento de aracnoidite adesiva. Com base nestas informações investigou-se as possíveis alterações clínicas e histológicas determinadas pela metilprednisolona, potente glicocorticóide de depósito, administrado no espaço subaracnóideo de cães. Quatorze cães foram distribuídos, de maneira aleatória e encoberta, em dois grupos: Grupo 1 – Solução salina a 0,9% e Grupo 2 – solução de metilprednisolona 1,15 mg/kg, sempre utilizando o total de um mililitro a ser administrado. Todos os animais permaneceram durante 21 dias em cativeiro, período em que foram clinicamente avaliados. Foram, após este período, sacrificados por eletrocussão, após anestesia com pentobarbital sódico, e as porções lombar e sacral da medula espinhal foram removidas para exame histológico por microscopia óptica. Nenhum dos animais do Grupo 1 apresentou alterações clínicas ou histológicas. Foram observadas alterações histológicas em todos os animais do Grupo 2, sendo que seis animais apresentaram tecido nervoso sem alterações e um demonstrou necrose em faixa do tecido nervoso. As principais alterações histológicas encontradas no Grupo 2 foram áreas de espessamento fibroso nas

meninges e nos vasos sanguíneos e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Em três animais deste grupo, encontramos, ainda, aderências entre as meninges pia-máter, aracnóide e dura-máter e raízes nervosas envoltas por fibrose. Todos os animais permaneceram clinicamente normais. A metilprednisolona administrada pela via subaracnóidea, determinou alterações histológicas na medula nas meninges dos cães estudados.

Palavras-chave: corticosteróides, metilprednisolona, neurotoxicidade, meningotoxicidade, aracnoidite adesiva, injeção subaracnóidea.

Lima RM. The intrathecal effects of methylprednisolone on the spinal cord and meninges. Experimental study in dogs. Botucatu, 2008. 87p. Medical School, Botucatu's Campus, São Paulo State University "Julio de Mesquita Filho", UNESP.

Abstract

One of the most used steroids in the treatment of the low back pain into the epidural space is methylprednisolone, although its use is controversial in the current literature. The inadequate injection of this medication into the intrathecal space is related with the occurrence of adhesive arachnoiditis. Based on this information, possible clinical and histological alterations determined by the methylprednisolone, a potent depocorticosteroid, administrated in the intrathecal space of dogs was evaluated. Fourteen dogs were randomly and blindly assigned to two study groups: Group 1 – 0.9% saline solution, 1 ml, and Group 2- Methylprednisolone 1.15 mg/kg, 1 ml. All the animals were clinically evaluated for 21 days, and then were killed by pentobarbital i.v. injection and electroshock. The lumbar and sacral portions of the spinal cord were removed for histological analyses, under light microscopy. In the Group 1, none of the animals presented clinical or histological alterations. Histological alterations were observed in all the animals of Group 2, and six animals presented normal nerve tissue and one demonstrated necrosis in the dorsal part of spinal cord. The main histological alterations found in Group 2 were areas of thickness in the meninges and in the blood vessels and lymphoplasmocytare inflammatory infiltrated. In three animals of this group, adherences among pia mater, arachnoid and dura mater meninges and nerve roots enclosed by fibrosis were found. All the animals were clinically normal. The intrathecal

administration of methylprednisolone determinates histological changes in the spinal cord and meninges of the studied dogs.

Keywords: corticosteroid, methylprednisolone, neurotoxicity, meningotoxicity, arachnoiditis adhesive, intrathecal injection.

Sumário

1 Introdução e Literatura.....	16
2 Objetivo.....	26
3 Material e Métodos.....	27
3.1 Animais utilizados.....	27
3.2 Grupos experimentais.....	27
3.3 Sequência experimental.....	28
3.4 Técnicas utilizadas.....	29
3.5 Sacrifício.....	32
3.6 Exame histológico.....	32
3.7 Comissão de Ética em Experimentação Animal.....	32
3.8 Modelo de estudo.....	33
3.9 Método estatístico.....	33
4 Resultados.....	34
5 Discussão.....	42
5.1 Discussão da metodologia.....	42
5.2 Discussão dos resultados.....	50
6 Conclusão.....	67
7 Referências.....	68
Apêndice.....	85

Lista de Figuras

Figura 1	Tecido nervoso, vasos sangüíneos e meninges normais. HE aumento de 100x.....	36
Figura 2	Tecido nervoso, vasos sangüíneos e meninges normais, com destaque para a aracnóide (seta). HE aumento de 400x.....	36
Figura 3	Tecido nervoso com necrose, caracterizada por áreas de vacuolização na região posterior da medula (área em destaque) e infiltrado linfoplasmocitário próximo à entrada da raiz dorsal. HE aumento de 100x.....	37
Figura 4	Tecido nervoso normal e infiltrado linfoplasmocitário em pia-máter, com espessamento e áreas de fibrose. HE aumento de 50x.....	37
Figura 5	Espessamento fibroso da parede dos vasos sangüíneos (seta fina) e raízes nervosas envoltas por fibrose (setas largas). HE aumento de 100x.....	38
Figura 6	Infiltrado linfoplasmocitário em pia-máter e aracnóide, com espessamento e áreas de fibrose nas meninges (seta) e espessamento fibroso da parede dos vasos sangüíneos. HE aumento de 50x.....	38
Figura 7	Tecido nervoso normal, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário em menor intensidade e áreas de espessamento e fibrose entre a pia-máter e aracnóide.....	39
Figura 8	Tecido nervoso normal, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e áreas de espessamento e fibrose entre a pia-máter e aracnóide, com aderências entre elas e, também, com a dura-máter. HE aumento de 100x.....	39
Figura 9	Áreas de espessamento e fibrose entre a pia-máter e aracnóide, com aderências entre elas e, também, com a dura-máter, além de espessamento da parede dos vasos sangüíneos. HE aumento de 400x.....	40
Figura 10	Espessamento e áreas de fibrose nas meninges e espessamento fibroso da parede dos vasos sangüíneos. Tricrômico de Masson 100x.....	40
Figura 11	Infiltrado linfoplasmocitário em pia-máter e aracnóide, com espessamento e áreas de fibrose nas meninges (seta) e espessamento fibroso da parede dos vasos sangüíneos. Tricrômico de Masson 400x.....	41
Figura 12	Espessamento fibroso da parede dos vasos sangüíneos (seta fina) e raízes nervosas envoltas por fibrose (setas largas). Tricrômico de Masson aumento 100x.....	41
Figura 13	Região terminal da medula espinhal do cão (Fletcher e Kitchell, 1966 ^a).....	86
Figura 14	Dermátomos lombares, sacrais e coccíneos do cão (Fletcher e Kitchell, 1966b).....	87

Lista de Tabelas

Tabela 1	Resultados referentes ao peso (kg) e ao comprimento de coluna vertebral (cm) dos animais pertencentes aos dois grupos experimentais. Resultados expressos em média e desvio-padrão.....	34
Tabela 2	Resultados referentes às observações histológicas do tecido nervoso, vasos sanguíneos e meninges dos animais pertencentes ao Grupo 1 e ao Grupo 2.....	35
Tabela 3	Farmacologia comparativa de corticosteróides endógenos e sintéticos.....	45
Tabela 4	Peso (kg) e comprimento de coluna vertebral (cm) nos dois grupos estudados.....	85

1 Introdução e Literatura

As lombociatalgias há muito incomodam a humanidade. Shakespeare, na sua peça “Timon of Athens”, fez a primeira referência de que se tem registro sobre o termo ciatalgia. A primeira citação em trabalho científico ocorreu em 1576, quando Domenico Cortugno a utilizou para denominar afecção local do nervo ciático (Olmarker e Hasue, 1995).

Dor nas costas é a mais comum de todas as dores crônicas, sendo que a cada ano um em cada cinco adultos apresenta este sintoma (Watkins et al., 2006). A prevalência da dor espinhal, durante a vida do indivíduo, varia entre 54% e 80% (Elliott e Smith, 2002; Walker et al., 2004; Bot et al., 2005; Miemelainem et al., 2006; Cecci et al., 2006; Mortimer et al., 2006), enquanto a prevalência anual de lombociatalgia varia entre 15% e 45% (Bressler et al., 1999).

O aumento na prevalência da obesidade tem aumentado a incidência de lombalgia (Armon et al., 2007), que tem seu incremento também relacionado com a idade, tendo seu pico durante a sexta década de vida (Papageorgiou et al., 1995).

Atualmente, lombalgia é definida como dor e tensão muscular, localizadas abaixo da margem costal e acima da prega glútea inferior, com ou sem dor nas pernas (dor ciática) (van Tulder e Koes, 2002; Koes et al., 2006), não sendo entidade clínica, mas, sim, sintoma com diferentes estágios de agressão ao paciente, promovendo o aparecimento de incapacidades (Balagué et al., 2007).

A etiologia da lombalgia é diversa, entretanto a dor lombar radicular crônica é, na maioria das vezes, decorrente de discopatia (Owlia et al., 2007)

É importante salientar que a dor espinhal está relacionada com enorme impacto econômico, social e de saúde na população dos países industrializados e que a lombociatalgia crônica é a maior causa de dispensas médicas, ausência no trabalho e limitação física (Kepes e Duncalf, 1985; Maetzel e Li, 2002; Vogt et al., 2005; Steenstra et al., 2005; Jacob, 2006; Ricci et al., 2006; Weiner et al., 2006; Ritzwoller et al., 2006; Koes et al., 2006; Henrotin et al., 2006).

Ainda não há nenhum tratamento que demonstre melhora definitiva dos sintomas em longo prazo para os pacientes que sofrem com lombociatalgia crônica, considerando tanto o tratamento clínico convencional, quanto o intervencionista (Clark et al., 2005; Singh et al., 2005; Gibson e Waddell, 2005; Weinstein et al., 2006; Zhou e Abdi, 2006; Macario e Pergolizzi, 2006;).

Investigações sobre a bioquímica da herniação e da degeneração discal indicaram que a inflamação intra-espinhal é a maior causa de dor radicular (Bromage e Benumof, 1998; Hodges et al., 1998; Reitman e Watters, 2002; McMillan e Crumpton, 2003).

Assume-se que a inflamação é a base da lesão devido a duas hipóteses: pressão direta na raiz nervosa ou isquemia pela compressão, produzindo inflamação local e fragmentos livres dos núcleos pulposos que liberam fosfolipase A₂ (FLA₂), reconhecido mediador inflamatório (Saal et al., 1990; Marks et al., 1992; Rydevik et al., 1997; Takeda et al., 2004).

O mediador inflamatório FLA₂ é encontrado dentro dos núcleos discais e é liberado após lesão. A FLA₂ dispara a cascata inflamatória do ácido aracdônico, direcionando a formação de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas e os leucotrienos, neuropeptídeos inflamatórios, como o peptídeo relacionado ao gene da

calcitonina e a substância P, que são encontrados nos gânglios da raiz dorsal e, persistindo a inflamação, são liberados, promovendo irritação das raízes nervosas.

O espaço peridural é um compartimento fechado, contínuo, estendendo-se desde a base do crânio até o sacro, que pode ser abordado em seus diversos níveis e por várias vias. Injeções peridurais de fármacos para tratamento de dor crônica são algumas das intervenções mais comuns realizadas nos Estados Unidos (Manchikanti, 2006). Este tratamento é prescrito para lombociatalgia, artrose foraminal, dor radicular decorrente de herniação discal, estenose do canal espinhal, dor espinhal axial e falhas de tratamento após cirurgia espinhal (Spaccarelli, 1996; Rydevik et al., 1997; Fukusaki et al., 1998). Entretanto, controvérsias sobre a efetividade das injeções peridurais de corticosteróides persistem (Abdi et al., 2007).

Injeções de corticosteróides peridurais são freqüentemente realizadas visando o alívio da dor espinhal e a melhora da mobilidade sem a necessidade de intervenção cirúrgica. Nos Estados Unidos, dados de arquivos médicos mostram que o número de injeções peridurais de corticosteróides aumentou de 444.000 em 1993, para 636.000 em 1998, porém teve regressão no ano de 1999 para 482.000 (Carrino et al., 2002). Os anestesiólogistas foram os responsáveis pela realização de pelo menos 75% destes procedimentos, sendo que em 1999, esta proporção elevou-se para 85% (Carrino et al., 2002).

A concentração de corticosteróide no local de lesão é maior quando o fármaco é administrado pela via peridural que pelas vias oral e parenteral. A via peridural é o único método que não depende do fluxo sangüíneo para disponibilizar a medicação no sítio de ação, o que é de fundamental importância visto que o mesmo pode estar prejudicado pela compressão discal (Koszdin et al., 2000; Abdi et al., 2007).

A administração racional de corticosteróides peridurais baseia-se nas evidências de que a inflamação das raízes nervosas espinhais causa dor radicular e que os corticosteróides aliviam a dor, possibilitando diminuição no tempo de recuperação e fisioterapia dos pacientes (Abram, 1999; McLain et al., 2004). Entretanto, a utilização prolongada de corticosteróides não se tem mostrado eficaz, sendo esta prática desencorajada atualmente (Abram, 1999).

Os pacientes que mais se beneficiam com o emprego de corticosteróides peridurais são aqueles que apresentam sinais claros de radiculopatia, pois o nível exato da lesão pode ser mais facilmente identificado e o fármaco pode ser aplicado o mais próximo possível deste local, reduzindo a inflamação (Vad et al., 2002; McLain et al., 2004).

Outras indicações gerais para o emprego deste procedimento invasivo incluem: falhas nos tratamentos clínicos convencionais, como emprego de antiinflamatórios não esteroidais e fisioterapia, e achados no exame físico que sugiram compressão e inflamação de raízes nervosas (Bosscher e Glitin, 2002; McLain et al., 2004).

Os benefícios dos corticosteróides aplicados pela via peridural incluem: alívio da dor radicular, melhora na qualidade de vida, redução no consumo de analgésicos, manutenção das atividades laborais e eliminação da necessidade de procedimento cirúrgico para muitos pacientes (Bowman et al., 1993; Bosscher e Glitin, 2002).

É consenso que episódios agudos de dor nas costas, com duração menor que três meses, o que corresponde a cerca de 90% dos casos, são geralmente benignos e não necessitam de tratamento específico, sendo que o tratamento além do requerido é a fonte de maior risco de complicações para estes pacientes (Koes et al., 2006; Balagué et al., 2007).

As recomendações para lombalgia aguda devem incluir fornecimento de informações adequadas aos pacientes, promovendo a restauração da confiança do mesmo em suas atividades, que devem ser retomadas o mais precocemente possível, além da prescrição de analgésicos, quando se fizer necessário. Repouso absoluto ou relativo, fisioterapia, corticosteróides peridurais e tração são veementemente desencorajados na literatura (Balagué et al., 2007).

O prognóstico da lombalgia aguda é muito favorável, quando esta segue seu curso natural (Waddell, 1987). Após seis semanas, cerca 90% dos pacientes recuperam-se e retornam ao trabalho (Frymoyer, 1988; Tveito et al., 2004). A porcentagem de pacientes com dor lombar aguda que passam para o estado crônico varia de 2% a 33% (Cost et al., 1994; Thomas et al., 1999).

Grande variedade de corticosteróides tem sido empregada no tratamento da dor espinhal, mas sem nenhuma evidência de vantagem de um tipo sobre o outro (Abram, 1999), sendo a metilprednisolona, atualmente, a mais freqüentemente utilizada para este fim (McLain et al., 2004).

O mecanismo de ação dos corticosteróides e anestésicos locais, administrados por via peridural, ainda não está bem estabelecido. Acredita-se que ocorra bloqueio neural ou interrupção da ação nociceptiva, além de mecanismos reflexos de fibras aferentes, mantendo a atividade neuronal sustentada e o padrão de atividade neuronal central. Ainda, acredita-se que os anestésicos locais interrompam o ciclo de espasmo, seguido de dor e reverberem a transmissão nociceptora.

Por outro lado, os corticosteróides reduzem a inflamação, por inibir tanto a síntese, quanto a liberação de mediadores pró-inflamatórios, além de causar efeito

anestésico local reversível (Flower e Blackwell, 1979; Hayashi et al., 1998; Lee et al., 1998; Minamide et al., 1998; Lundin et al., 2005).

A literatura mostra que a eficácia dos corticosteróides peridurais é inconclusiva (Hopwood, 1999; Bosscher e Glitin, 2002; Abdi et al., 2007). Vários estudos sugerem que esta técnica promove benefícios significativos para os pacientes com lombalgia e radiculopatia (Watts e Silagy, 1995; Raj, 1999; Bosscher e Glitin, 2002; Abdi et al., 2007), enquanto outros contestam estes resultados (Watts e Silagy, 1995; Koes et al., 1995; Johnson et al., 1999; Abdi et al., 2007). Estas discrepâncias nos resultados são, provavelmente, decorrentes do pequeno número de pesquisas realizadas com metodologia adequada e, também, às variações nas técnicas de abordagem do espaço peridural no qual o fármaco foi introduzido (Snarr, 2007).

A primeira revisão sistemática sobre a efetividade da injeção de corticosteróides pela via peridural foi realizada em 1985 (Kepes e Duncalf, 1985). Os autores concluíram que o uso racional de corticosteróides peridurais e sistêmicos não tinha suas bases completamente provadas. Entretanto, em 1986, outro autor, utilizando a mesma revisão sistemática, concluiu que as causas mecânicas de lombociatalgia, especialmente aquelas acompanhadas de sintomas de irritação nervosa, poderiam responder satisfatoriamente à injeção de corticosteróides por via peridural (Benzon, 1986).

Em 2006, foi publicado o Guia Europeu para o tratamento da lombociatalgia crônica não específica, que incluiu revisão desde 2002, concluindo que a injeção peridural de corticosteróide poderia ser considerada somente em casos de dor radicular quando a causa desta fosse prolapso de disco e o corticosteróide fosse injetado próximo ao local da lesão, sugerindo que a punção peridural fosse guiada por fluoroscopia (Airaksinen et al., 2006).

Revisão recente (Abdi et al., 2007) avaliou 22 estudos duplo-cegos ou randomizados, 9 não randomizados (estudos prospectivos) e múltiplos outros estudos observacionais sobre a técnica de injeção de corticosteróides pela via interlaminar para o tratamento da lombociatalgia. Após observação dos critérios de exclusão, foram incluídos 13 estudos com infusão de corticosteróides, sendo 11 lombares e 3 cervicais. Dos 11 estudos incluídos na avaliação do tratamento da radiculite lombar, 7 obtiveram resultados positivos em curto prazo (Dilke et al., 1973; Ridley et al., 1988; Rogers et al., 1992; Kraemer et al., 1997; Carette et al., 1997; Pirbudak et al., 2003; Wilson-MacDonald et al., 2005), enquanto somente 2 alcançaram sucesso no alívio da dor em longo prazo (Dilke et al., 1973; Pirbudak et al., 2003).

As mais temidas complicações da infusão de corticosteróides no espaço peridural são relacionadas aos acidentes de punção e aos efeitos colaterais do fármaco.

Quando associadas aos acidentes de punção são descritos punção dural acidental, trauma medular, infecção, formação de hematoma e abscesso, injeção subdural, injeção de ar intracraniano, lipomatose peridural, pneumotórax, lesão nervosa, cefaléia, morte, lesão cerebral, aumento de pressão intracraniana, injeção intravascular inadvertida, lesão vascular e embolia cerebral e pulmonar (Mamourlan et al., 1993; Abram e O'Connor, 1996; Abram, 1999; Furman et al., 2000; Cousins, 2000; Houten e Erico, 2002; Fitzgibbon et al., 2004; Quintero et al., 2006; Armon et al., 2007).

Aquelas relacionadas aos efeitos colaterais da administração de corticosteróides são geralmente atribuídas à sua composição química e à sua farmacologia e incluem: supressão do eixo hipófise-adrenal, síndrome de Cushing, osteoporose, necrose avascular óssea, miopatia, lipomatose peridural, aumento de peso, retenção hídrica e hiperglicemia.

O acetato de metilprednisolona, a triamcinolona e o acetato de betametasona, que têm sido utilizados rotineiramente nos Estados Unidos, têm-se mostrado clinicamente seguros nas doses terapêuticas, tanto em estudos em seres humanos, quanto experimentais (Chino et al., 1974; Delaney et al., 1980; Benzoni et al., 1987; Abram et al., 1994; Latham et al., 1997; Nelson e Landau, 2001; Robustelli et al., 2001; Manchikanti, 2002).

Durante a realização de punção peridural há sempre o perigo de injeção subaracnóidea acidental, além da punção inadvertida de vasos. O risco de acidente de punção como este último ocorre em 25% a 52% dos procedimentos durante a punção realizada pela via caudal e em 30% durante a punção lombar. Injeção subaracnóidea ocorre em 5% a 7% dos procedimentos e é consenso na literatura que estes acidentes são potencialmente perigosos (Nelson, 1993; Abram e O'Connor, 1996; Lutze et al., 1997; Bosscher e Glitin, 2002).

As técnicas peridural e subaracnóidea são rotineiramente utilizadas em anestésias regionais e raramente determinam doenças neurológicas, como a aracnoidite adesiva. Porém, é interessante lembrar que os espaços peridural e subaracnóideo não são inteiramente separados, substância injetadas em um deles pode ter efeitos em ambos (Rice et al, 2004).

Os conservantes contidos em soluções de anestésicos locais, detergentes e anti-sépticos, contrastes e outras substâncias, inadvertidamente injetadas no espaço subaracnóideo, são fatores implicados na ocorrência de aracnoidite adesiva (Aldrete, 2003).

A aracnoidite adesiva é uma das mais graves complicações de bloqueios do neuroeixo, sendo que a inflamação progressiva, que determina sua fisiopatologia, foi

descrita por Burton no final na década de 70 (Burton, 1978). Seu quadro clínico é semelhante ao da síndrome da cauda eqüina (Kane, 1981; Wedel, 1993). Apresenta-se com disfunção vesical e intestinal, perda de sensibilidade em área de períneo e graus variáveis de fraqueza muscular nos membros inferiores, sintomas que se iniciam em períodos variáveis de tempo após a abordagem do neuroeixo. A evolução clínica pode ser progressiva ou permanecer sem modificações com o decorrer do tempo (Shaw et al., 1978).

A aracnoidite adesiva distingue-se da síndrome da cauda eqüina porque o seu início é lento, aparecendo alguns dias ou semanas após a realização do bloqueio, podendo levar à paraplegia e à morte (Kane, 1981; Ganem et al., 2002). Existe reação proliferativa das leptomeninges, com obliteração do espaço subaracnóideo (Greene, 1961; Kane, 1981), em decorrência da formação de trabéculas, que provocam deformidade das raízes e constrição da medula (Kane, 1981; Jaradeh, 1993).

Na aracnoidite adesiva, as leptomeninges tornam-se fibróticas e aderidas umas às outras, à medula e à dura-máter. Ocorre obliteração dos espaços subdural e subaracnóideo e formação de bolsões, semelhantes a cistos, que contêm fluido xantocrômico. Pronunciada constrição da medula pode ser observada, com diminuição do aporte sangüíneo à mesma (Woods e Franklin, 1951). À microscopia, observa-se, inicialmente, congestão da aracnóide, seguida por espessamento e, finalmente, adesão desta à pia-máter (Courville, 1955). Este processo pode estender-se à dura-máter, o que resulta na obliteração do espaço subdural (Courville, 1955).

A administração de corticosteróide no espaço subaracnóideo está associada à ocorrência de aracnoidite adesiva, especialmente quando são empregados

antiinflamatórios esteroidais do tipo “depo-esteróides”, ou seja, na forma de depósito (Sehgal et al., 1963; Brown, 1977; Corrigan et al., 1982; Bougduk e Cherry, 1985).

A despeito dos relatos de complicações associadas ao uso de Depo-Medrol[®], este continua sendo o glicocorticóide mais utilizado pela via peridural no Brasil. Nas formulações comercializadas de acetato de metilprednisolona, encontra-se polietilenoglicol, que é um álcool e detergente ao mesmo tempo, e que tem por finalidade aumentar a solubilidade aquosa de substâncias pouco solúveis em água, como os corticosteróides. O polietilenoglicol reconhecidamente produz lesões no sistema nervoso central do tipo aracnoidite adesiva (Sehgal et al., 1963; Nelson et al., 1973; Brown, 1977; Corrigan et al., 1982; Bougduk e Cherry, 1985; Nelson, 1988; McLain, 1997).

O cão, apesar das diferenças relativas às espécies, reproduz com relativa fidedignidade as alterações observadas em seres humanos (Vianna et al., 1985; Ganem et al., 1996; Ganem et al., 1998, Ganem et al., 2003). Não existem relatos sobre os efeitos desencadeados pela metilprednisolona, quando aplicada pela via subaracnóidea, na medula e meninges de cães.

2 Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos que a metilprednisolona determinaria sobre a medula espinhal e meninges de cães, quando administrada pela via subaracnóidea.

3 Material e Métodos

3.1 Animais utilizados

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, foram utilizados 14 cães adultos, de ambos os sexos, sem raça definida, com pesos que variaram de 7 a 14 quilogramas e comprimento de coluna vertebral de 54 a 69 centímetros. Todos os cães foram obtidos no Biotério do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Na seleção dos animais, foram excluídos aqueles que não apresentavam aspecto sadio e que tiveram necessidade de mais de uma punção subaracnóidea, bem como aqueles nos quais se obteve liquor hemorrágico, caracterizando acidente de punção.

Os 14 cães foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos experimentais e o estudo foi encoberto.

3.2 Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos em dois grupos experimentais, com sete animais em cada grupo, submetidos, inicialmente, à anestesia venosa com etomidato e fentanil e, em seguida, à punção subaracnóidea. Os grupos diferenciaram-se pela administração ou não do antiinflamatório pela via subaracnóidea, sendo o volume de 1 ml mantido constante.

Grupo 1 (G1) – Controle - Solução salina a 0,9%

Grupo 2 (G2) – Solução de metilprednisolona na dose de 1,15 mg/kg

3.3 Sequência experimental

Em todos os animais foi realizada a seqüência experimental que segue.

- 3.3.1 Jejum alimentar de, aproximadamente, 12 horas com livre acesso à água.
- 3.3.2 Pesagem.
- 3.3.3 Anestesia com etomidato e fentanil.
- 3.3.4 Posicionamento do animal, em decúbito ventral, em goteira.
- 3.3.5 Medida do comprimento da coluna vertebral.
- 3.3.6 Anti-sepsia com água e sabão.
- 3.3.6 Tricotomia.
- 3.3.8 Limpeza do local com solução fisiológica 0,9%.
- 3.3.9 Anti-sepsia com solução tópica de gluconato de clorexidina a 2%.
- 3.3.10 Colocação de campo estéril.
- 3.3.11 Palpação e identificação dos espaços intervertebrais.
- 3.3.12 Punção subaracnóidea com obtenção de liquor.
- 3.3.13 Injeção da solução sorteada.
- 3.3.14 Retirada do animal da goteira.
- 3.3.15 Observação clínica até recuperação da anestesia.
- 3.3.16 Manutenção em cativeiro durante 21 dias.
- 3.3.17 Sacrifício do animal.
- 3.3.18 Remoção da medula espinhal em sua porção lombar e sacral.
- 3.3.19 Fixação da peça anatômica.
- 3.3.20 Realização da microscopia óptica.

3.4 Técnicas utilizadas

3.4.1 Preparo do animal

- 3.4.1.1 Após período de jejum de 12 horas com livre acesso à água, os animais foram pesados e anestesiados com injeção venosa de etomidato, na dose de 2mg.kg^{-1} , e fentanil, na dose de $0,005\text{mg.kg}^{-1}$.
- 3.4.1.2 Os animais foram posicionados em decúbito ventral sobre a goteira de Claude Bernard. Para obtenção do comprimento da coluna vertebral, foi medida a distância entre a protuberância occipital e o início da cauda.
- 3.4.1.3 Foi realizada a limpeza da pele e dos pêlos da região da coluna vertebral com água e sabão, seguida de tricotomia em área de, aproximadamente, dez centímetros ao redor do local onde foi realizada a punção, ou seja, correspondente ao espaço L₆-L₇. Esta região foi lavada com solução fisiológica 0,9% e, após a anti-sepsia com solução tópica de gluconato de clorexidina a 2%, foram colocados campos estéreis.
- 3.4.1.4 A solução, previamente sorteada, foi administrada em seringas de 1 ml, descartáveis, em volume de 1ml.

3.4.2 Punção subaracnóidea

3.4.2.1 Técnica de punção

Para identificação dos espaços intervertebrais e determinação do local da punção subaracnóidea palpavam-se as duas tuberosidades do osso íliaco e o processo espinhoso da última vértebra lombar. Imediatamente abaixo, localizava-se o espaço lombo-sacral e, deslizando-se o indicador em direção cefálica, o próximo espaço intervertebral a ser encontrado era L6-L7.

A punção subaracnóidea, realizada com a agulha descartável de Quincke com calibre 22G, foi feita por acesso mediano, com ângulo de inclinação de, aproximadamente, 45°. Ao se aprofundar a agulha, observou-se aumento na resistência à introdução, correspondente ao ligamento amarelo, e nova pequena resistência foi encontrada, quando se ultrapassaram a dura-máter e aracnóide. Retirava-se, então, o mandril da agulha e obtinha-se o livre escoamento do líquido cefalorraquidiano.

Após a obtenção do liquor, a agulha de punção foi posicionada com orifício de escoamento em posição caudal, para injeção da solução fisiológica 0,9% no grupo G1 e da solução de metilprednisolona no grupo G2.

Foram registradas as dificuldades na realização da punção e a coloração do líquido cefalorraquidiano que escoou pela agulha. Líquido cefalorraquidiano obtido com aspecto hemorrágico, ou mais de uma punção subaracnóidea fazendo-se necessária, constituíram critérios de exclusão do animal deste experimento.

3.4.2.2 Injeção da solução

A solução fisiológica 0,9% ou a solução de metilprednisolona, previamente sorteada, foi injetada durante, aproximadamente, 10 segundos, em seringas de 1ml descartáveis.

3.4.2.3 Observação clínica

Após a injeção subaracnóidea da solução sorteada, os animais foram imediatamente retirados da goteira de Claude Bernard e, após a recuperação da anestesia venosa, foram avaliados clinicamente quanto ao grau do relaxamento do esfíncter anal e à sensibilidade dolorosa nos diferentes dermatomos, como membrana interdigital traseira e dianteira, cauda e diferentes dermatomos das regiões cervical, torácica, lombar, sacral e coccígea, com auxílio de pinça com dente de rato. Nesta fase, o animal encontrava-se na vigência do bloqueio subaracnóideo.

Após a recuperação da anestesia subaracnóidea, os animais permaneceram em cativeiro durante 21 dias sob observação clínica. Foram avaliados os seguintes parâmetros: tônus do esfíncter anal, alterações na motricidade das patas posteriores, capacidade de movimentação e manutenção da cauda elevada e alterações na sensibilidade dolorosa. A alteração de sensibilidade foi pesquisada pela mostra da sensação de dor (retração da pata, mudança de postura, face com expressão de angústia) após pressão exercida pelo fechamento dos dentes da pinça sobre as membranas interdigitais das patas anteriores e posteriores e sobre a pele da região correspondente aos dermatomos sacrais, lombares e torácicos.

3.5 Sacrifício

O sacrifício foi realizado por eletrocussão, após anestesia prévia com pentobarbital sódico. A porção lombar e sacral da medula espinhal foi retirada em tempo inferior a 3 minutos e fixada em solução de formalina a 10% para posterior exame histológico.

3.6 Exame histológico

As peças anatômicas permaneceram durante sete dias em solução de formalina. Os cortes transversais do tecido nervoso e das meninges iniciaram-se, aproximadamente, dez centímetros acima do local onde foi realizada a punção raquidiana, estendendo-se até o final da cauda equina, em intervalos de meio centímetro. Os cortes do tecido medular e das meninges foram colocados em blocos de parafina e corados pelos métodos de hematoxilina-eosina (HE) e tricrômico de Masson (TM).

O exame histológico das lâminas foi efetuado por meio de microscopia óptica. Os resultados obtidos pela análise dos cortes do tecido nervoso e das meninges foram classificados em normais, quando não apresentaram alterações, ou lesados, discriminando-se os achados observados.

3.7 Comissão de Ética em Experimentação Animal

A presente pesquisa foi submetida à aprovação da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu

3.8 Modelo de estudo

Esse estudo foi controlado, randomizado e encoberto.

3.9 Método estatístico

Tendo como objetivo avaliar a homogeneidade dos grupos com relação ao peso e ao comprimento da coluna vertebral, foi realizada, como método estatístico, o teste t de Student, sendo considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Tomando-se como base estudos realizados anteriormente (Pires et al.,2006), desejando-se detectar uma diferença de 70% entre as proporções dos grupos, com 5% de significância e poder do teste de 95%, o tamanho amostral ficou determinado em, no mínimo, 6 animais por grupo.

4 Resultados

A análise estatística dos dois grupos experimentais constatou que houve homogeneidade entre os grupos com relação ao peso ($F = 2,77$ e $p = 0,12$) e ao comprimento de coluna vertebral ($F = 1,12$ e $p = 0,45$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados referentes ao peso (kg) e ao comprimento da coluna vertebral (cm) dos animais pertencentes aos dois grupos experimentais. Resultados expressos em média e desvio-padrão.

	Soro fisiológico 0,9% (G1)	Metilprednisolona 1,15 mg/kg - (G2)
Peso (kg)	9,7±2,6	7,8±1,5
Comprimento da coluna vertebral (cm)	59,8±4,9	52,2±5,1

Nenhum animal dos Grupos 1 ou 2 apresentou alterações clínicas, assim como nenhum animal do Grupo 1 apresentou alterações histológicas na medula espinhal e nas meninges (Figuras 1 e 2 e Tabela 2).

Foram observadas alterações histológicas em todos os animais pertencentes ao Grupo 2 (Tabela 2). Apesar das alterações histológicas encontradas, todos os animais permaneceram clinicamente normais, não apresentando durante todo o período de observação qualquer alteração motora, esfinteriana ou de sensibilidade. Em seis animais deste grupo, observou-se tecido nervoso normal e um animal apresentou-se com necrose em faixa do tecido nervoso que se caracterizava por vacuolização confluyente,

com perda de substância em região posterior da medula, com infiltrado linfoplasmocitário próximo à entrada da raiz posterior (Figura 3).

Todos os animais do Grupo 2 apresentaram áreas de espessamento fibroso nas meninges e nos vasos sanguíneos e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário (Figuras 4-6). Em três animais deste grupo encontramos, ainda, além das áreas de fibrose, aderências entre as meninges pia-máter, aracnóide e dura-máter e raízes nervosas envoltas por fibrose (Figuras 7-9).

O espessamento observado nos animais do Grupo 2 foi comprovadamente de composição colágena, ou seja, fibroso, demonstrado pelo método de coloração tricrômico de Masson, que cora fibrose em azul e músculo em vermelho (Figuras 10-12).

Tabela 2 - Resultados referentes às observações histológicas do tecido nervoso, vasos sanguíneos e meninges dos animais pertencentes ao Grupo 1 e ao Grupo 2.

Resultado Histológico						
Cães	Tecido nervoso		Vasos sanguíneos das meninges		Meninges	
	Normal	Necrose*	Normais	Espessados	Normais	Infiltrado inflamatório #
Grupo 1	7	0	7	0	7	0
Grupo 2	6	1	0	7	0	7

* Áreas de necrose em região dorsal da medula.

Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário com espessamento fibrótico das meninges.

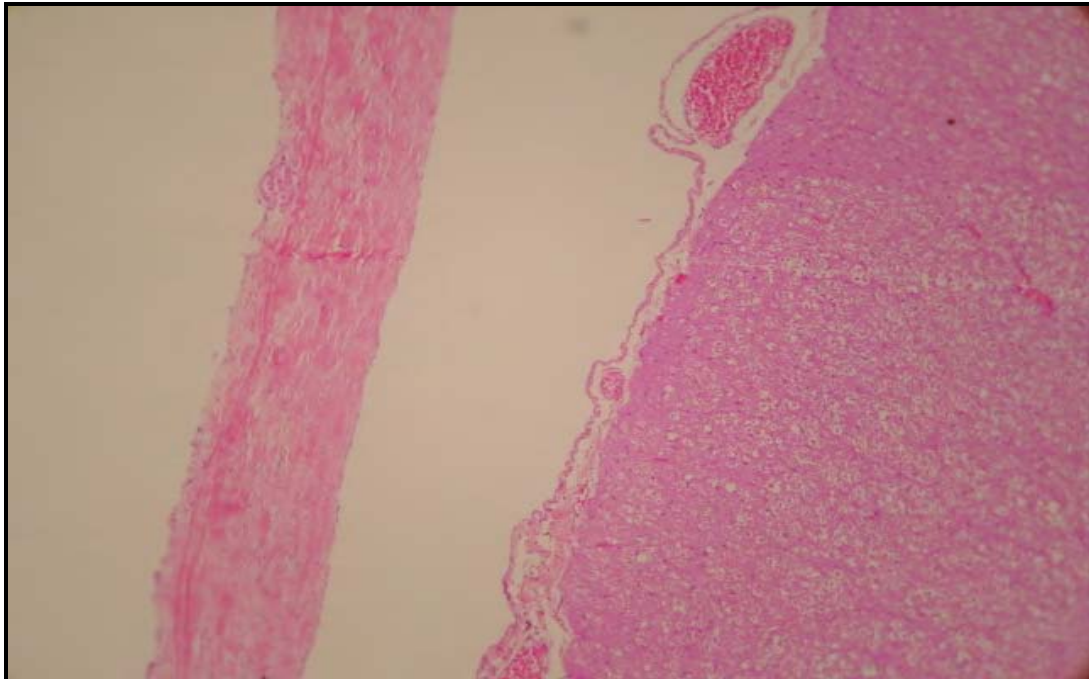


Figura 1 - Tecido nervoso, vasos sanguíneos e meninges normais. HE aumento de 100x. Cão 2 pertencente ao Grupo 1.

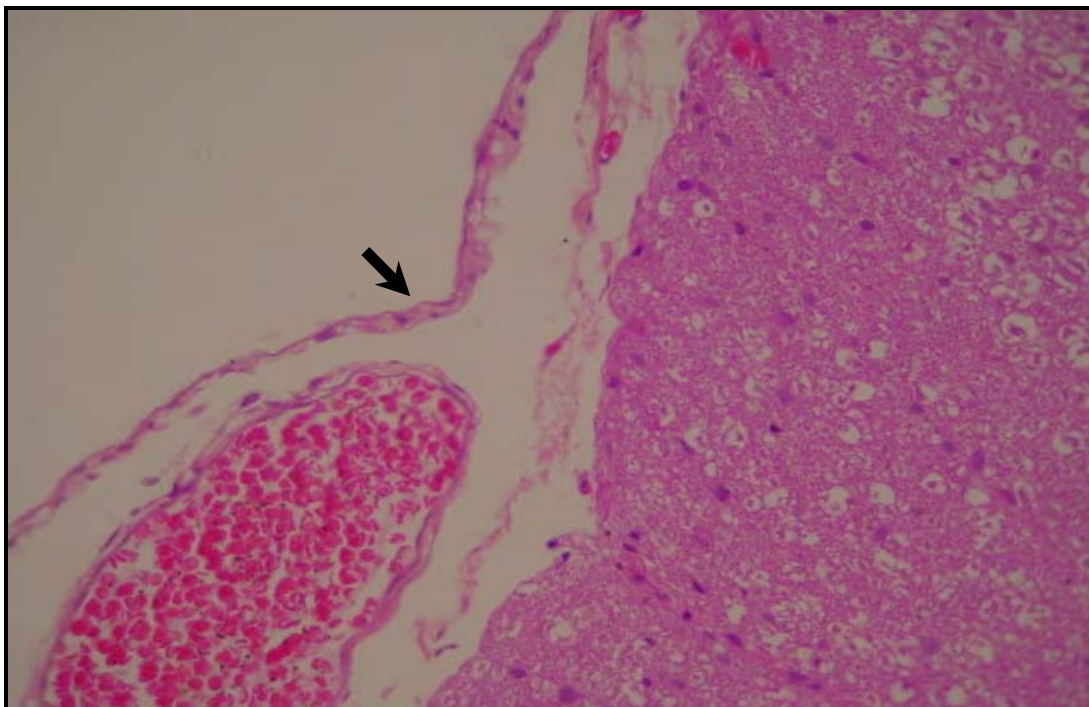


Figura 2 - Tecido nervoso, vasos sanguíneos e meninges normais, com destaque para a aracnóide (seta). HE aumento de 400x. Cão 2 pertencente ao Grupo 1.

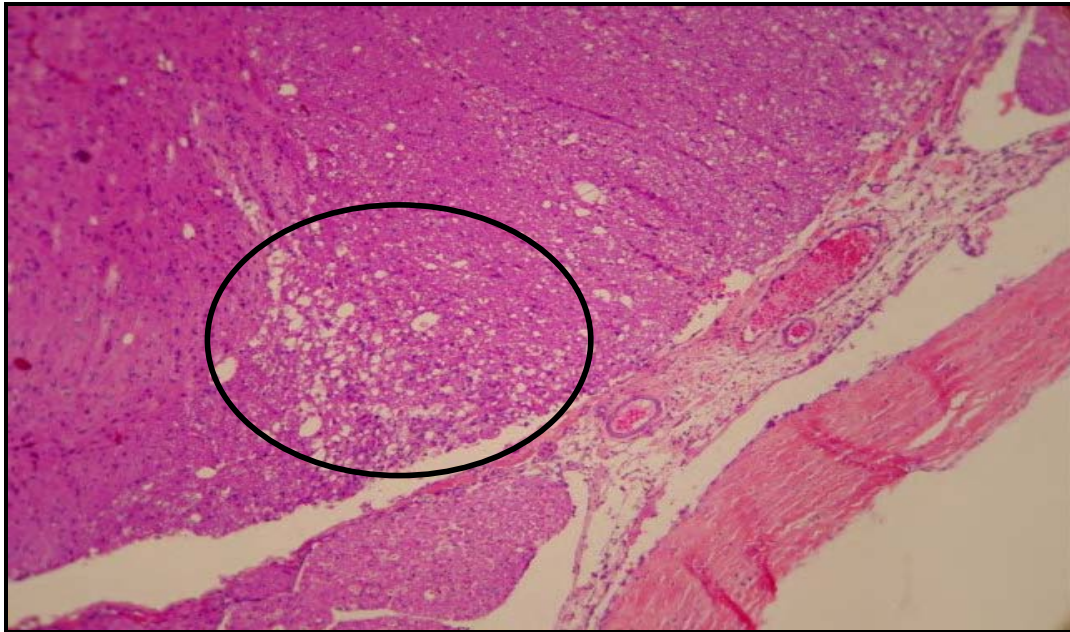


Figura 3 – Tecido nervoso com necrose, caracterizada por áreas de vacuolização na região posterior da medula (área em destaque) e infiltrado linfoplasmocitário próximo à entrada da raiz dorsal. HE aumento de 100x. Cão 6 pertencente ao Grupo 2.

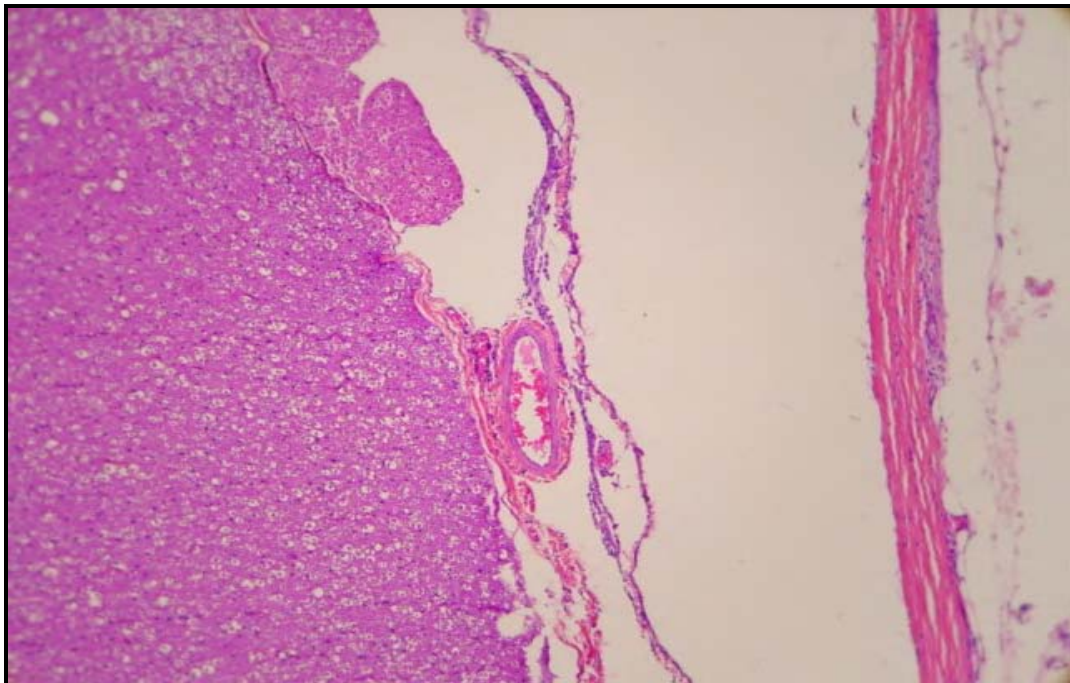


Figura 4 – Tecido nervoso normal e infiltrado linfoplasmocitário em pia-máter, com espessamento e áreas de fibrose. HE aumento de 50x. Cão 3 pertencente ao Grupo 2.

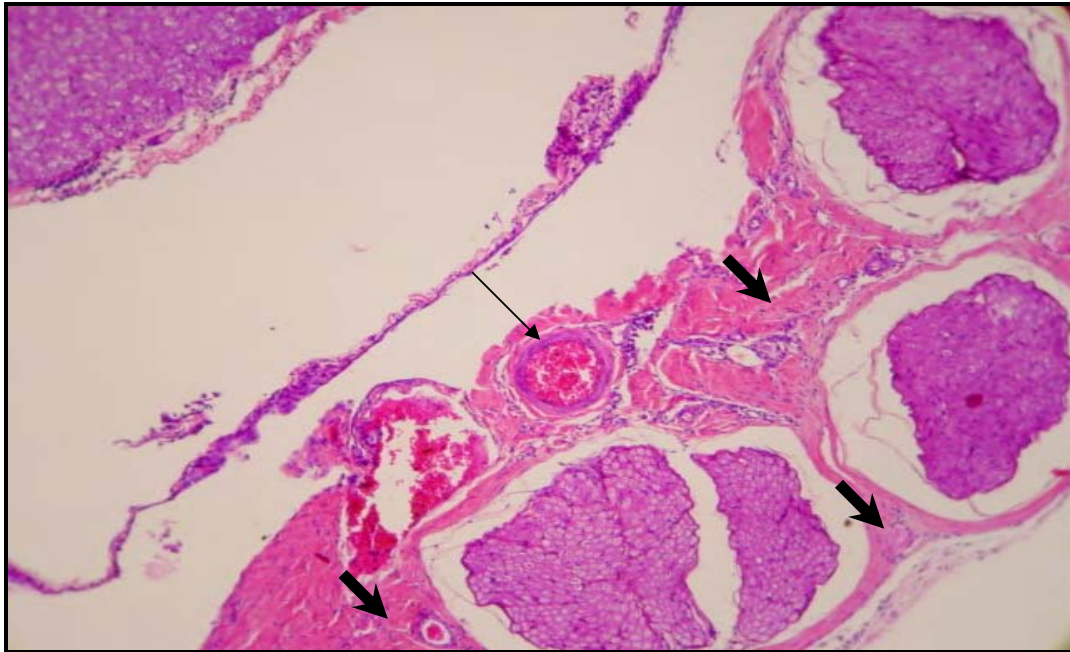


Figura 5 – Espessamento fibroso da parede dos vasos sanguíneos (seta fina) e raízes nervosas envoltas por fibrose (setas largas). HE aumento de 100x. Cão 3 pertencente ao Grupo 2.

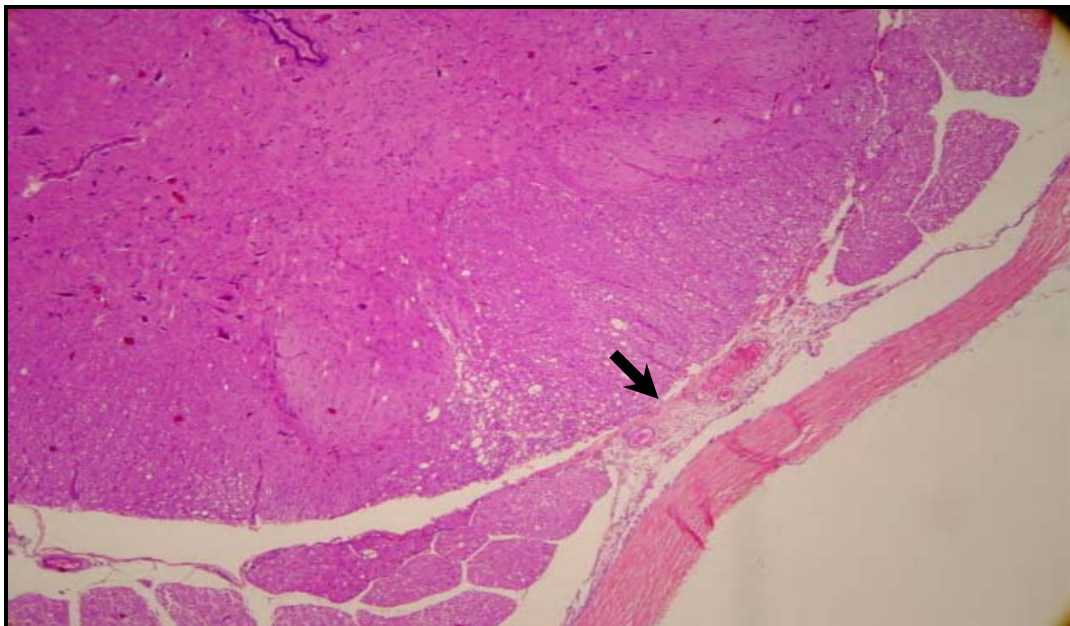


Figura 6 – Infiltrado linfoplasmocitário em pia-máter e aracnóide, com espessamento e áreas de fibrose nas meninges (seta) e espessamento fibroso da parede dos vasos sanguíneos. HE aumento de 50x. Cão 6 pertencente ao Grupo 2.

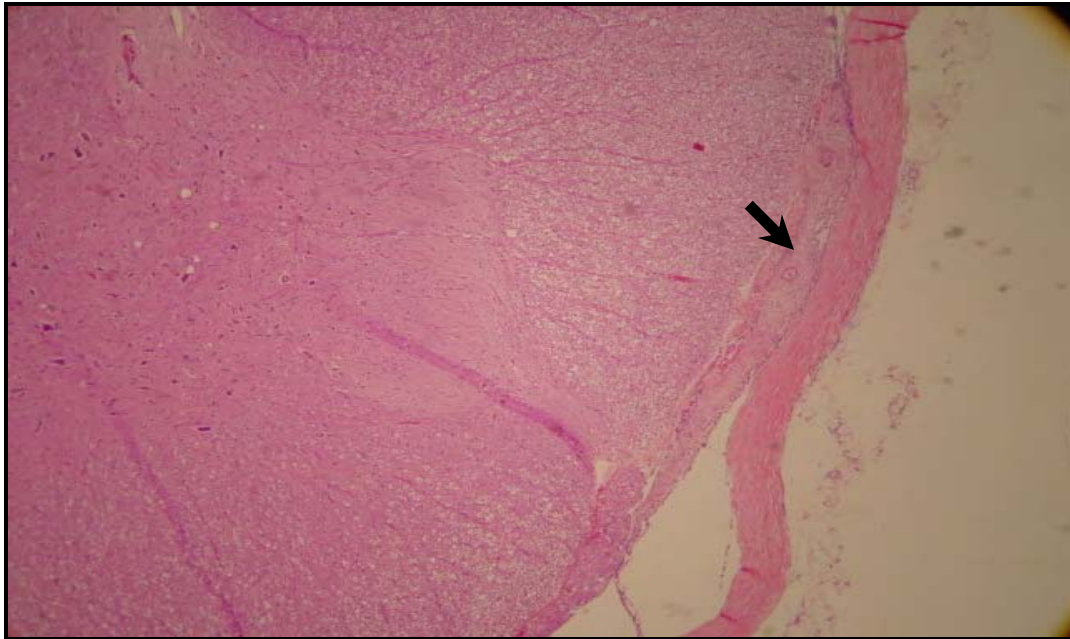


Figura 7 – Tecido nervoso normal, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário em menor intensidade e áreas de espessamento e fibrose entre a pia-máter e aracnóide, com aderências entre elas e, também, com a dura-máter (seta). HE aumento de 50x. Cão 7 pertencente ao Grupo 2.

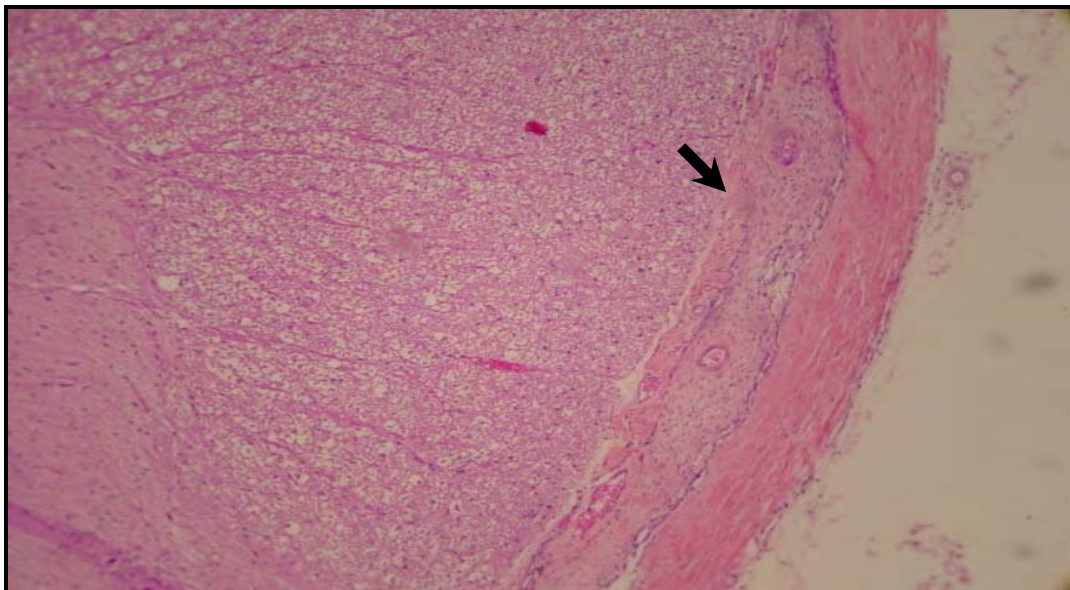


Figura 8 – Mesma medula da fotografia anterior, com maior aumento, evidenciando-se a aderência entre as meninges. HE aumento de 100x. Cão 7 pertencente ao Grupo 2.

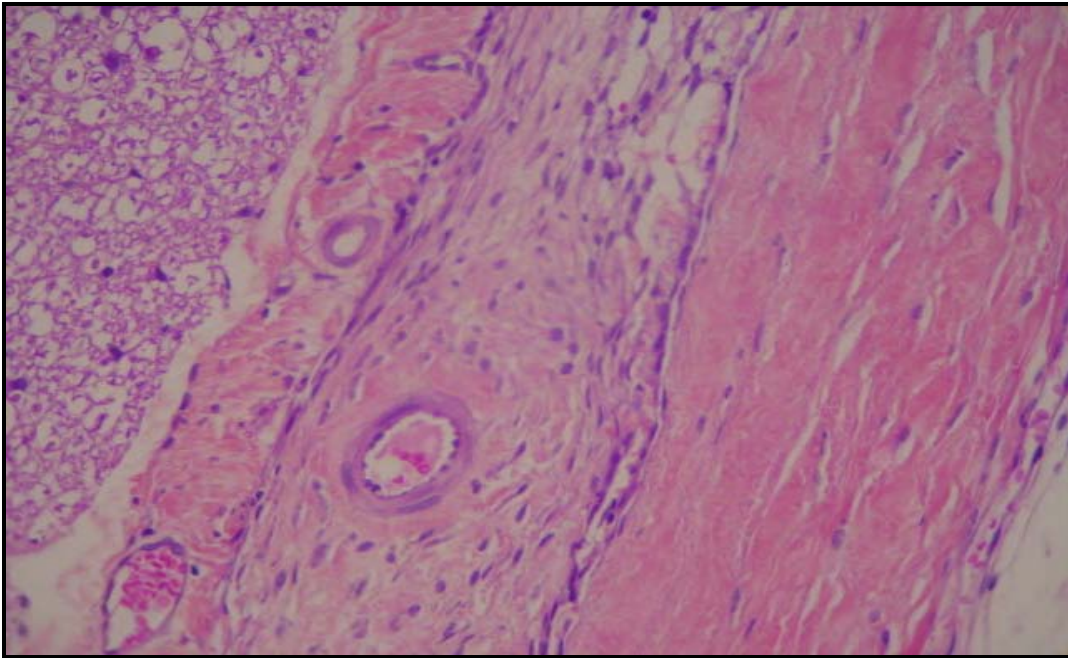


Figura 9 – Áreas de espessamento e fibrose entre a pia-máter e aracnóide, com aderências entre elas e, também, com a dura-máter, além de espessamento da parede dos vasos sanguíneos. HE aumento de 400x. Cão 7 pertencente ao Grupo 2.

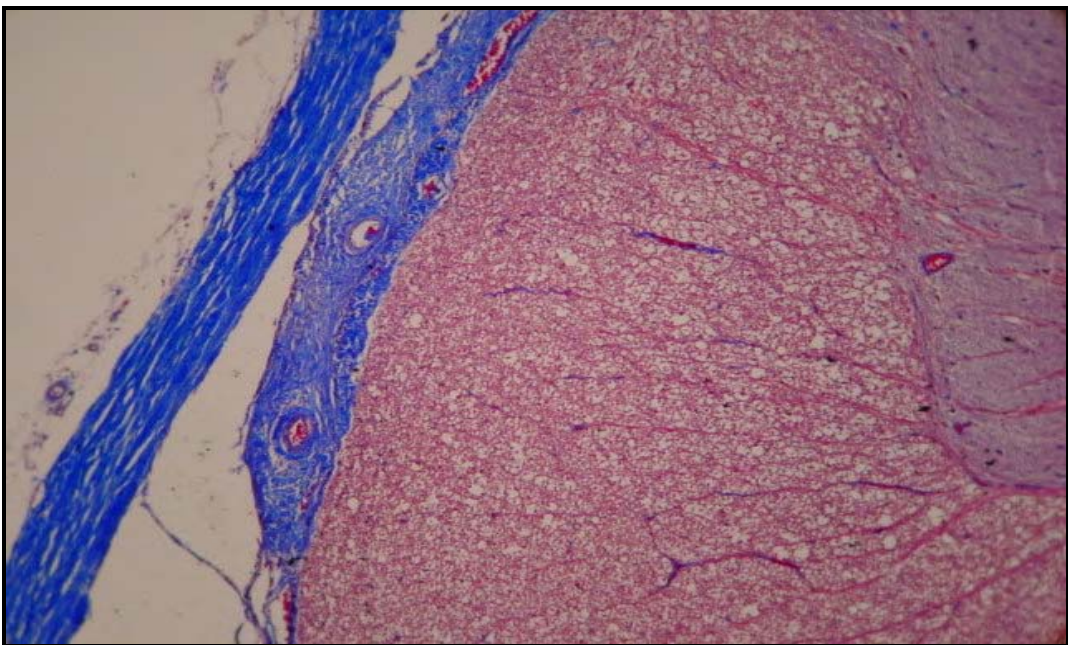


Figura 10 – Espessamento e áreas de fibrose nas meninges e espessamento fibroso da parede dos vasos sanguíneos. Tricrômico de Masson 100x. Cão 6 pertencente ao Grupo 2.

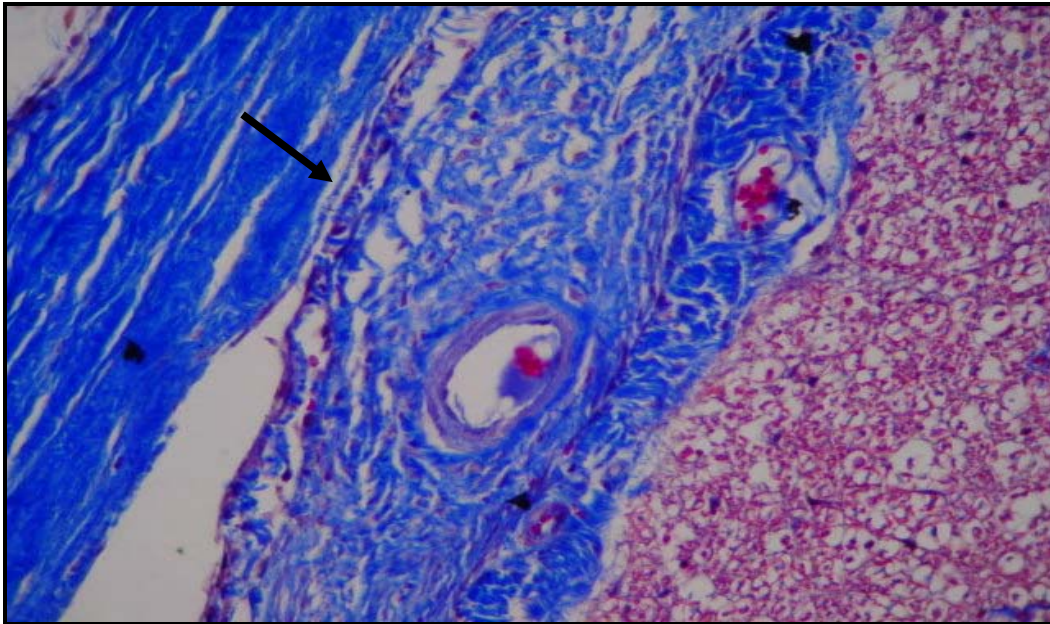


Figura 11 – Infiltrado linfoplasmocitário em pia-máter e aracnóide, com espessamento e áreas de fibrose nas meninges (seta) e espessamento fibroso da parede dos vasos sanguíneos. Tricrômico de Masson 400x. Cão 6 pertencente ao Grupo 2.

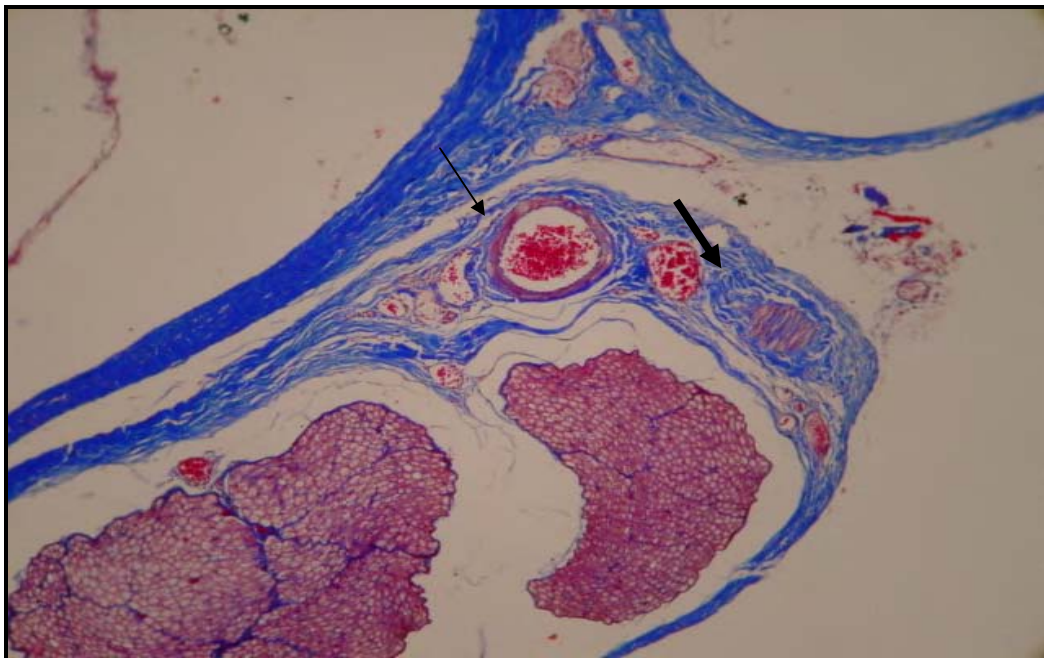


Figura 12 - Espessamento fibroso da parede dos vasos sanguíneos (seta fina) e raízes nervosas envoltas por fibrose (setas largas). Tricrômico de Masson aumento 100x. Cão 3 pertencente ao Grupo 2.

5 Discussão

5.1 Discussão da metodologia

5.1.1 Animal

O cão foi selecionado para este experimento, como modelo animal, por ser de fácil manuseio. Diversos trabalhos de pesquisa relacionados à toxicidade dos anestésicos locais (Vianna et al., 1985; Ganem et al., 1996; Ganem et al., 1998, Ganem et al., 2003) e à ação de antiinflamatórios sobre o tecido medular (Ganem et al., 2000; Barros et al., 2007) foram desenvolvidos em cães, no laboratório de pesquisa experimental de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Outros autores, anteriormente, já utilizaram o cão como modelo experimental para avaliação da ação dos anestésicos locais sobre a medula espinhal (Lundy et al., 1933; Ravindran et al., 1982).

A anatomia dos cães é propícia para a realização da punção subaracnóidea, pela facilidade da execução da técnica e pelos riscos reduzidos de se introduzir a droga de estudo diretamente no tecido nervoso.

Sua coluna vertebral é constituída por sete vértebras cervicais (C), treze torácicas (T), sete lombares (L), três sacrais fundidas (S) e cinco caudais ou coccígeas (Cd). Os segmentos da medula espinhal, suas raízes e seus nervos espinhais são designados numericamente de acordo com a região por eles inervada. Existem duas regiões nas quais o diâmetro relativo da medula espinhal aumenta e elas se localizam onde surgem os nervos das patas. A primeira constitui a intumescência cervical (envolvendo parte de

C₆ e T₁ e os segmentos C₇ e C₈) e a segunda, a intumescência sacral (compreendendo parte de L₅ e S₁ e os segmentos L₆ e L₇).

Em posição caudal à intumescência sacral, a medula afila-se e prolonga-se em forma de cone, o *conus medullaris*, onde se encontram os demais segmentos sacrais e coccígeos. Aproximadamente um centímetro distal ao quinto segmento caudal, a medula espinhal termina como *filum terminale*, um filamento de células gliais e endodurais. O saco dural e, como consequência, o espaço subaracnóideo estendem-se dois centímetros além do final da medula espinhal. As raízes sacrais e coccígeas são coletivamente chamadas de cauda equina (Figura 13). No cão, grande porção da cauda equina pode situar-se abaixo do saco dural (Fletcher, 1979).

A punção subaracnóidea foi realizada na porção distal da região na qual se encontra o cone medular ou na região do filo terminal. Respeitando-se as diferenças anatômicas inerentes a cada espécie o cão apresenta-se como bom modelo animal a ser utilizado no estudo das ações de fármacos sobre a meninge e medula, quando administrados no espaço subaracnóideo.

5.1.2 Corticosteróide selecionado

Os corticosteróides são esteróides produzidos e armazenados na camada cortical da glândula adrenal. Eles são classificados como glicocorticóides, que possuem ação antiinflamatória, e mineralocorticóides, que interferem na reabsorção de sódio no túbulo renal distal, em troca com íons potássio, tendo papel fundamental no balanço hidroeletrolítico do organismo (Stoelting e Hillier, 2006; Salerno e Hermann, 2006).

Em seres humanos, a hidrocortisona (cortisol) é o principal glicocorticóide, sendo sintetizado em taxa diária de aproximadamente 10 miligramas (Esteban et al., 1991), enquanto o principal mineralocorticóide é a aldosterona.

Os hormônios glicocorticóides exercem ação sobre o metabolismo intermediário de carboidratos, proteínas e gorduras, mas também pequena ação sobre a retenção de sódio e água. São eles que possuem as ações antiinflamatórias e imunodepressoras, objetivo da utilização clínica dos mesmos. Eles são compostos, em sua estrutura, por cadeias de 21 carbonos, da mesma forma que os mineralocorticóides.

A sua taxa de produção sofre variações diárias fisiológicas de acordo com flutuações do ritmo circadiano, provavelmente por influência de estímulos hipotalâmicos. Os valores plasmáticos mais elevados são observados no início da manhã, o que pode variar sob influência direta dos hábitos de dormir do indivíduo (Macedo e Oliveira, 1998).

Há vários compostos sintéticos disponíveis no mercado e que são utilizados com diferentes propósitos. Estes são divididos de acordo com o tempo de ação em curto, intermediário e longo, sendo que as preparações de curto e longo tempos de ação são as que causam menos efeitos de inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Salerno e Hermann, 2006) (Tabela 3).

Embora nos compostos sintéticos as ações mineralocorticóide e glicocorticóide possam ser separadas, as ações glicocorticóides específicas não podem ser separadas das antiinflamatórias, o que resulta em vários efeitos colaterais, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, ganho de peso e perda de massa muscular (Stoelting e Hillier, 2006).

Tabela 3 – Farmacologia comparativa de corticosteróides endógenos e sintéticos
(Stoelting e Hillier, 2006; Salerno e Hermann, 2006).

Corticosteróide	potência antiinflamatória	potência de retenção de sódio	dose equivalente (mg)	meia vida de eliminação (h)	duração	vias de administração
Glicocorticóides						
Cortisol	1	1	20	1,5-3,0	8-12	VO, IV, TO, IM, IA
Cortisona	0,8	0,8	25	0,5	8-36	VO, IV, TO, IM, IA
Prednisolona	4	0,8	5	2-4	12-36	VO, IV, TO, IM, IA
Prednisona	4	0,8	5	2-4	12-36	VO
Metilprednisolona	5	0,5	4	2-4	12-36	VO, IV, TO, IM, IA, PD
Triancinolona	5	0	4	3,5	12-36	VO, IV, TO, IM, IA, PD
Dexametasona	25	0	0,75	3,5-5,0	36-54	VO, IV, TO, IM, IA
Betametasona	25	0	0,75	5	36-54	VO, IV, TO, IM, IA, PD
Mineralocorticóides						
Fludrocortisone	10	250	2	-	24	VO, IV, TO, IM
Aldosterona	0	3000	-	-	-	-

IA – intra-articular; IM – intramuscular; IV – intravenosa; VO – oral; PD – peridural; TO – tópico.

O cortisol sintético e outros compostos afins no formato succinato (hidrossolúvel) são absorvidos quando administrados por via oral entre 45% e 80%, podendo, também, ser utilizados pela via intravenosa. As preparações que possuem acetato são de liberação lenta, não podendo ser administradas por via intravenosa, mas, sim, pelas vias intramuscular e oral (Macedo e Oliveira, 1998; Stoelting e Hillier, 2006).

Além destas vias “clássicas” de administração, os corticosteróides têm sido injetados em outros locais, como globo ocular, cápsulas articulares, cavidades em geral e espaços subaracnóideo e peridural. O cortisol tem alta afinidade por globulinas ligantes, com taxas de ligação que podem ser superiores a 90% no plasma (Stoelting e Hillier, 2006).

Vários agentes sintéticos atuais são mais potentes, tem duração de ação maior, maior poder antiinflamatório e, geralmente, menor efeito mineralocorticóide indesejável que a hidrocortisona (Salerno e Hermann, 2006).

As ações fisiológicas dos corticosteróides são numerosas e difusas, influenciando a ação de quase todas as células (Macedo e Oliveira, 1998). Eles promovem alterações no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios e manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico. Também contribuem para a preservação da função cardiovascular, do sistema imunológico, dos rins, da musculatura esquelética e dos sistemas endócrino e nervoso. Possuem, ainda, importante papel em situações de estresse, como nas mudanças do ambiente e na presença de dor (Schimmer e Parker, 2001).

Estes efeitos dependem da produção de proteínas específicas, na sua maioria enzimas, que vão catalisar reações, motivo pelo qual suas ações clínicas não são imediatas, ou seja, dependem do tempo necessário para a síntese destas proteínas (Macedo e Oliveira, 1998).

A ação dos glicocorticóides faz-se por meio de receptores localizados no citoplasma celular, diferentemente de hormônios protéicos que se ligam a receptores de membrana específicos. Estes receptores intracelulares são fosfoproteínas com 77 aminoácidos e peso molecular aproximado de 94 mil dáltons. Como as estruturas

químicas da cortisona e da aldosterona são semelhantes, esta última pode-se ligar aos receptores de glicocorticóides e vice-versa, mas com baixa afinidade.

Os glicocorticóides sintéticos ligam-se a estes receptores com a mesma afinidade que a cortisona o faz, ou, até mesmo, com maior afinidade. Existe controvérsia quanto à existência de receptores específicos para os glicocorticóides na membrana celular, o que explicaria os seus efeitos imediatos em situações de estresse (Macedo e Oliveira, 1998; Christ et al., 1999).

Os corticosteróides atravessam a membrana celular, provavelmente por difusão (Macedo e Oliveira, 1998). Uma vez no interior da célula, conectam-se ao seu receptor específico, do tipo glicocorticóide, por exemplo (Tsai e O'Malley, 1994; Macedo e Oliveira, 1998; Schimmer e Parker, 2001).

O complexo glicocorticóide-receptor penetra no núcleo da célula e se liga a uma parte específica do genoma, regulando a transcrição do RNA. Na maioria dos casos, este efeito é do tipo estimulador, embora efeitos inibitórios também possam ocorrer (Macedo e Oliveira, 1998; Schimmer e Parker, 2001). Glicocorticóides com atividade mineralocorticóide também se ligam ao receptor específico da aldosterona, o que não ocorre com compostos sintéticos desprovidos desta atividade (Macedo & Oliveira, 1998).

Uma vez regulada a transcrição do RNA, a conseqüente síntese de proteínas intracelulares irá determinar as ações dos glicocorticóides. Estes exercem, desta forma, importante papel na manutenção fisiológica do metabolismo, determinando aumento de glicemia, estimulando a gliconeogênese hepática, inibindo a síntese protéica periférica e aumentando o seu catabolismo e, sobre os lipídios, promovendo lipólise.

Sobre os ossos ocorre ação paradoxal: nas concentrações fisiológicas eles determinam a manutenção da matriz óssea, enquanto que, em doses terapêuticas, eles estimulam a atividade osteoblástica, o que pode resultar em osteoporose.

No sistema circulatório, determinam maior resposta às catecolaminas, principalmente em situações de estresse, por aumento da resposta dos receptores beta-adrenérgicos (Macedo e Oliveira, 1998).

As ações farmacológicas se fazem notar quando são utilizadas doses superiores àquelas endógenas. Para que as ações farmacológicas ocorram, como, por exemplo, efeito antiinflamatório e imunossupressor, as ações fisiológicas associadas a estas altas doses serão obrigatoriamente observadas (Macedo e Oliveira, 1998). Assim, quando doses terapêuticas são empregadas podem ocorrer os efeitos colaterais.

Os corticosteróides solúveis, que são rapidamente removidos do canal espinhal, produzem convulsões e estado de hiperalgesia segmentar quando injetados no espaço subaracnóideo em animais de laboratório (Abram, 1999).

Um dos principais antiinflamatórios esteroidais espinhais utilizados para o tratamento de lombociatalgia é a metilprednisolona. Ela é um derivado metil da prednisolona. Quatro miligramas de metilprednisolona equivalem ao efeito antiinflamatório de 20 mg de cortisol (Stoelting e Hillier, 2006).

A justificativa para esta extensa utilização deve-se ao fato de que a sua forma acetato, do tipo de depósito, não é rapidamente removida do canal espinhal. Apesar de a metilprednisolona na forma acetato ser rotineiramente utilizada pela via peridural, ela é, freqüentemente, associada à ocorrência de aracnoidite adesiva, provavelmente pela presença do polietilenoglicol (Sehgal et al., 1963; Nelson, et al., 1973; Brown, 1977; Corrigan et al., 1982; Bogduk & Cherry, 1985; Nelson, 1988; McLain, 1997).

5.1.3 Dose administrada

Para simular a injeção acidental do glicocorticóide no espaço subaracnóideo, o qual originalmente deveria ter sido introduzido no espaço peridural, foi necessário estabelecer a dose da droga a ser administrado.

Existem diferentes maneiras de se calcular as doses a serem administradas no espaço peridural de cães quando se deseja realizar a anestesia peridural. A seleção da dose (concentração e volume) fica na dependência do tamanho do animal e da extensão do efeito desejado (Skarda, 1996).

Optou-se, então, pela injeção de volume da solução de metilprednisolona correspondente a um mililitro, com dose injetada dependentemente do peso dos cães. Este é o volume preconizado para o estudo dos efeitos determinados pelos anestésicos locais (Vianna et al., 1985; Ganem et al., 1996; Vane et al., 1997) e antiinflamatórios (Ganem et al., 2000; Barros et al., 2007).

A dose habitualmente empregada de metilprednisolona em adultos de 70 kg é de 80 mg, o que corresponde a uma dose de cerca de $1,15 \text{ mg.kg}^{-1}$. Esta mesma dose foi injetada no espaço subaracnóideo dos cães.

5.2 Discussão dos resultados

Não foram observadas, em nenhum dos cães incluídos no estudo, quaisquer alterações de sensibilidade dolorosa, de força muscular ou de tônus do esfíncter anal durante o período de 21 dias de cativeiro.

Nem sempre alterações histológicas determinam alterações clínicas correspondentes. Joseph e Denson, 1958, administraram anestésico local associado a diferentes detergentes, pela via subaracnóidea de 18 macacos, observando-os por períodos variáveis de tempo. Sete animais, que foram avaliados por períodos que variaram de três a quatorze meses, apresentaram aracnoidite. Dois deles apresentaram lesão histológica intensa e, destes, apenas um desenvolveu paraplegia.

No cão, o cone medular inicia-se no nível do corpo vertebral da quinta vértebra lombar. Neste local, encontram-se os segmentos medulares sacrais S₁, S₂ e S₃. Os metâmeros correspondentes a estes segmentos medulares envolvidos localizam-se na região glútea, estendendo-se do osso ísquio até a articulação do tarso em sua face posterior ou caudal, e na região perineal (Figura 14).

Como as alterações histológicas comprometeram somente uma parte do tecido medular, estas não puderam ser detectadas clinicamente com o auxílio dos métodos empregados nesta pesquisa.

Ganem et al, 1996, estudando a neurotoxicidade de anestésicos locais, em cão, utilizando a mesma metodologia desta pesquisa, não encontraram correlação entre alterações clínicas e histológicas quando estas eram discretas. Outros autores, estudando a ação de anestésicos locais no espaço subaracnóideo, também não encontraram

correlação entre os achados histopatológicos e o quadro clínico em ovelhas e coelhos incluídos na pesquisa (Rosen et al., 1983; Ready et al., 1985).

Em relação aos resultados histológicos, nos animais pertencentes ao Grupo 1, aos quais foi administrada solução fisiológica pela via subaracnóidea, não foram observadas alterações na medula espinhal e nas meninges, à microscopia óptica. A finalidade deste grupo foi avaliar as possíveis alterações que a punção subaracnóidea e a introdução dos volumes de solução desencadeariam sobre o tecido nervoso.

Em modelos experimentais, cujo objetivo é estudar alterações que soluções introduzidas no espaço subaracnóideo determinam sobre o tecido nervoso e as meninges, é importante que seja excluída a possibilidade de a punção raquidiana ser fator determinante de lesões como, por exemplo, aquelas conseqüentes ao trauma desencadeado pela agulha utilizada para realização da punção e aquelas determinadas pela administração de soluções no interior da raiz nervosa.

A técnica utilizada para realização da punção subaracnóidea neste estudo foi anteriormente empregada para se pesquisarem os efeitos que diversas soluções determinariam sobre o tecido nervoso medular e as meninges, em cães. Nestes experimentos anteriores, injetou-se, no espaço subaracnóideo, um mililitro de solução de glicose na concentração de 10% (Ganem et al., 1996), 1 mililitro de água destilada (Ganem et al., 2000), 1 mililitro de glicose a 7,5% (Pires et al., 2006) e 1 mililitro de solução fisiológica (Vane et al., 1997; Barros et al., 2007) e não foram observadas alterações no tecido nervoso e nas meninges.

Selander e colaboradores, em 1979, descreveram que a injeção de 0,05 mililitros de solução fisiológica no interior dos fascículos nervosos foi suficiente para degenerar

os axônios de nervos ciáticos de coelhos. O trauma desencadeado pela injeção intraneural da solução foi o responsável pela alteração observada.

Estes resultados vêm demonstrar que a técnica selecionada para a realização da punção neste estudo não o foi fator que determinou alterações no tecido nervoso da medula e nas meninges. Desta forma, pode-se assegurar que a técnica de punção não é responsável pelas alterações histológicas observadas nos animais que receberam metilprednisolona pela via subaracnóidea.

Com relação aos animais pertencentes ao Grupo 2, no qual foi administrada a metilprednisolona por via subaracnóidea, observaram-se alterações histológicas à microscopia óptica, ou seja, o tecido nervoso de seis dos sete animais foi normal e um apresentou necrose em faixa, que se caracterizava por vacuolização confluyente, com perda de substância na região posterior da medula e com infiltrado inflamatório próximo à entrada da raiz posterior.

Quanto às meninges e seus vasos sanguíneos, todos os animais apresentavam espessamento fibroso, além de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Ainda, em três animais, além das áreas de fibrose, observaram-se aderências entre as meninges.

Em modelos animais de macacos, foram estudados os diversos efeitos dos corticosteróides. Eldervik et al, 1978, pesquisaram a ação da injeção, por via subaracnóidea, de contraste utilizado para realização de mielografia, de metilprednisolona e da associação de ambos sobre a medula espinhal. Os autores relataram o aparecimento de aracnoidite nos três grupos estudados após 12 semanas de avaliação.

A injeção direta de metilprednisolona em nervo ciático de ratos produz danos intra-fasciculares, o mesmo ocorrendo com outros corticosteróides (Mackinnon et al.,

1982). Selby, 1983, estudou a aplicação de metilprednisolona ou polietilenoglicol em nervos periféricos, retina, nervo óptico, cérebro, medula espinhal e raízes nervosas subaracnóideas em ratos e coelhos e notou desmielinização imediata ao exame microscópico.

Byron et al, 1995, relataram transporte rápido da metilprednisolona para o espaço venoso, para as raízes nervosas e nervos espinhais quando esta era aplicada no espaço peridural. Os autores chegaram à conclusão que substâncias aplicadas no espaço peridural, como anestésicos locais e corticosteróides, podem ter seu transporte rapidamente direcionado para os axônios e os gânglios das raízes nervosas .

Por outro lado, estudo realizado em ovelhas, utilizando doses habituais de betametasona (5,7 mg), não produziu nenhuma alteração patológica nos componentes do espaço subaracnóideo (Latham et al., 1997). Porém, quando as doses foram progressivamente aumentadas houve o aparecimento de aracnoidite. McLain, em editorial, relatou que estas lesões poderiam ser provocadas pelo efeito cumulativo da exposição ao cloreto de benzalcônio, que é um preservativo bacteriostático, potencialmente neurotóxico, encontrado na formulação da betametasona (McLain, 1997; Lathan et al., 1997).

Estudo em cães, utilizando a mesma metodologia desta pesquisa, mostrou que a injeção de duas doses diferentes de betametasona – 1,75 ou 3,5 mg - no espaço subaracnóideo, provocou alterações histológicas nas meninges e medula espinhal em dois animais de cada grupo, dos quatorze estudados, enquanto no grupo controle não foi observada nenhuma alteração (Barros et al., 2007).

Na presente pesquisa, a solução de metilprednisolona utilizada continha: 80 mg acetato de metilprednisolona, macrogol 4000, cloreto de sódio, cloreto de miristil-gama-

picolínio e água o que poderia justificar as alterações histológicas encontradas no tecido nervoso e nas meninges dos cães à microscopia óptica.

A injeção perineural de polietilenoglicol a 80% em coelhos causou lesões destrutivas nos nervos, desde desintegração de mielina nos axônios, até desorganização intensa dos fascículos nervosos (Margolis et al, 1953). O mesmo estudo mostrou que a injeção intramuscular de concentrações de 10% a 70% de polietilenoglicol resultou em necrose muscular.

Outro estudo, que utilizou ratos como modelo experimental, mostrou degeneração axonal e destruição de mielina em nervos ciáticos após injeção perineural de suspensão contendo 3% de polietilenoglicol, 9 mg de cloreto de sódio e 0,2 mg cloreto de miristil-gama-picolinium associada à metilprednisolona (Wood et al, 1980). Entretanto, este estudo não avaliou os efeitos sobre o tecido nervoso do polietilenoglicol ou do cloreto de miristil-gama-picolínio separadamente.

Por outro lado, estudo realizado em gatos mostrou que a injeção de suspensão contendo 3% de polietilenoglicol, 0,2% de polisorbeto, 0,9% de álcool benzílico e 0,85% de cloreto de sódio associada à triancinolona não causou nenhuma alteração histológica em raízes nervosas e meninges dos animais (Delaney et al, 1980).

A injeção de polietilenoglicol a 20 % produziu lentificação aguda na transmissão nervosa em ratos (Benzon et al., 1987). Os autores não encontraram nenhum efeito imediato na transmissão nervosa quando aplicaram o polietilenoglicol na concentração de 3%, habitualmente encontrada nas preparações comerciais de corticosteróides, porém não houve acompanhamento clínico por período prolongado dos animais e nem estudo histológico posterior para avaliar possíveis seqüelas tardias (Benzon et al., 1987).

O polietilenoglicol também exibe potencial necrotizante sobre o tecido nervoso (Bernat et al., 1976), o que poderia explicar as áreas de necrose da medula observadas em um dos cães deste estudo. Experimento realizado em preparações de nervos isolados de coelhos, não revelou nenhuma neurólise significativa ou diminuição na velocidade de condução com concentrações de polietilenoglicol maiores que 40%. Os estudos histopatológicos destas preparações nervosas não foram realizados (Benzon et al., 1987). Não existem estudos sobre a neurotoxicidade deste excipiente realizados em humanos.

A primeira droga a ser injetada para o tratamento de dor ciática foi a cocaína em 1901 via hiato sacral. Ela também foi utilizada por via subaracnóidea lombar, porém produziu toxicidade bulbar e em centros cerebrais superiores, complicações estas que se tentaram evitar pela colocação de bandagens ao redor do pescoço. Então estes autores, no início do século 20, tentaram a injeção peridural sacral e alegaram sucesso (Nelson e Landau, 2001).

Em 1925, a via pelo hiato sacral foi novamente utilizada para o tratamento de dor ciática idiopática, empregando-se 100 ml de solução de Ringer lactato associado ou não à procaína, tendo como complicação estiramento das raízes nervosas, que foi relacionado ao grande volume de solução administrada. Os resultados foram benéficos para 30 dos 40 pacientes estudados, entretanto, neste estudo não controlado, a causa do processo patológico, bem como a duração de tempo da dor não foram especificados (Nelson e Landau, 2001).

O componente E - depois denominado cortisona - foi descoberto em 1936 e, em 1950, foi relatado que esta droga desempenhava ação de melhora transitória em pacientes com artrite reumatóide, febre reumática e outras condições patológicas

reumáticas. Então, em 1951, foram descritos os efeitos antiinflamatórios intra-articulares de um novo corticosteróide de longa duração de ação, a hidrocortisona, entretanto esta ação benéfica não era específica, além de ser paliativa e, não, curativa.

Em 1952, utilizou-se a hidrocortisona via peri-radicular para o tratamento de hérnia discal lombar e foi aventada a hipótese de que a lombalgia e a cialgia eram decorrentes de processo inflamatório. Porém, foi em 1953 que o tratamento com hidrocortisona caudal para estas afecções ganhou popularidade, quando se verificou sucesso terapêutico em 5 pacientes dos 20 tratados (Nelson e Landau, 2001).

Entre as décadas de 50 e 60, vários estudos não randomizados, sem grupo controle, sem avaliações sequenciais posteriores dos pacientes, mostraram resultados controversos em relação ao uso terapêutico da metilprednisolona por via subaracnóidea no tratamento de esclerose múltipla, lombalgia após falha de tratamento cirúrgico, síndrome de Guillain-Barré, entre outras alterações neurológicas (Nelson e Landau, 2001; Snarr, 2007).

O primeiro estudo com metodologia adequada, controlado e duplo cego, para a avaliação dos efeitos da injeção extra-dural de metilprednisolona para o tratamento da dor lombar, decorrente de herniação discal, não mostrou diferença quanto ao alívio dos sintomas crônicos, quando comparado ao grupo placebo (Snoek et al., 1977).

Em 1982, a “Medical Defence Union of New South Wales” (MDUNSW), na Austrália, recomendou que os antiinflamatórios esteroidais não fossem mais administrados pela via peridural. Esta resolução foi conseqüente às várias notificações de clínicos que os administravam e que relacionaram o seu uso, pela via peridural, à ocorrência de aracnoidite adesiva (Gibb, 1981; Corrigan et al., 1982). No ano anterior a esta resolução, ciente de tais efeitos adversos, a indústria farmacêutica responsável pela

fabricação do Depo-Medrol[®] (acetato de metilprednisolona), principal antiinflamatório esteroidal utilizado pela via peridural no Brasil, também desaconselhou o seu uso por esta via (Corrigan et al., 1982).

Em 1992, a *Australian Pain Society Limited* divulgou revisão sobre o uso de acetato de metilprednisolona, por via peridural, na qual não foi possível correlacionar o glicocorticóide com aracnoidite adesiva, tendo sido a injeção de corticosteróides peridurais considerada como técnica segura no controle da dorsalgia em alguns pacientes. Esta revisão não foi considerada como orientação terapêutica por esta sociedade (Gronow e Mendelson, 1992).

Renfrew et al., 1991, relataram que quando a técnica de injeção de corticosteróide pela via peridural é realizada sem o auxílio da fluoroscopia, mesmo por meio de mãos hábeis, a incidência de posicionamento incorreto da agulha é maior que 40%, o que pode ser uma das razões para o insucesso do tratamento encontrado em vários trabalhos que utilizaram a abordagem peridural no tratamento de dor espinhal. Por outro lado, quando a fluoroscopia é empregada, o sucesso relatado pelos pacientes no alívio dos sintomas pode ser maior que 80% (Bowman et al., 1993; Watts e Silagy, 1995; Koes et al., 1995; Vad et al., 2002).

Já foi citado que a dor radicular freqüentemente resulta de inflamação e irritação nas raízes nervosa. O mecanismo isolado de compressão nervosa produz, somente, déficits motores e alterações sensitivas, mas não dor (McLain et al., 2004), enquanto que a inflamação no espaço peridural e nas raízes nervosa, induzida pela herniação discal, é importante fator causal de dor radicular (Abram, 1999; McLain et al., 2004).

Para que ocorra herniação de um disco intervertebral, a sua cápsula fibrosa externa deve ter a integridade rompida. A FLA₂, que é um dos principais componentes

do conteúdo pulposo do disco intervertebral, extravasa. O mediador inflamatório, contido no núcleo pulposo, apresenta atividade de vinte a dez mil vezes maior que a encontrada em outros tecidos humanos (Saal et al., 1990). Sabe-se que esta substância induz a formação de prostaglandinas pela cascata da inflamação.

Têm sido demonstradas concentrações elevadas de FLA₂ em material discal herniado derivado de amostras colhidas durante cirurgia de correção de hérnia de disco em seres humanos (Abram, 1999).

Pesquisas, utilizando cachorros e ratos como modelos experimentais, revelaram intensa inflamação local no espaço peridural e nas raízes nervosas das quais foi extraído material do núcleo discal e injetado dentro do espaço peridural (Abram et al., 1994; Bosscher e Glitin, 2002).

Estes autores, utilizando os mesmos modelos animais, também observaram que a injeção de FLA₂ dentro do espaço peridural induziu desmielinização das raízes nervosas, seguida de descargas nervosas ectópicas, consideradas o mecanismo fisiopatológico primário da dor radicular (Abram et al., 1994; Bosscher e Glitin, 2002).

Os corticosteróides inibem, direta ou indiretamente, a síntese e a liberação de numerosos mediadores inflamatórios, incluindo FLA₂, ácido aracdônico, interleucina 1 e prostaglandinas (Abram, 1999; Bosscher e Glitin, 2002; McLain et al., 2004). Os leucócitos, presentes no sítio de lesão devido ao processo inflamatório, aderem ao endotélio, penetrando nas paredes vasculares, aumentando a permeabilidade capilar, levando, subseqüentemente, ao edema tecidual. Os corticosteróides produziram diminuição na adesividade endotelial aos leucócitos, reduzindo a inflamação e ajudando a prevenir que esta se cronifique, reduzindo, desta forma, a deflagração da radiculopatia (Bosscher e Glitin, 2002; McLain et al., 2004).

Estudos realizados em animais e seres humanos, revelou outro ponto importante no mecanismo fisiopatológico da lombalgia - a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos presentes no núcleo pulposo. Dentre estas citocinas, a mais importante é o fator de necrose tumoral α (FNT- α) (Borenstein, 1996). Quando o TNF- α entra em contato com as raízes nervosas, alterações fisiopatológicas ocorrem dentro do nervo, incluindo redução do fluxo sanguíneo, ruptura das bainhas de mielina, coagulação intravascular e diminuição na velocidade de condução nervosa, todas associadas à dor, sendo que as alterações sensitivas que se seguem são explicadas pelo agressão que o TNF- α produz ao longo do nervo lesado (Tobinick e Davoodifar, 2004).

Apesar da duração de ação da metilprednisolona pelas vias subaracnóidea e peridural não exceder duas semanas, como pode ser visto pela supressão do cortisol plasmático (Burn e Langdon, 1974), estudos mostram alívio da dor por até 12 semanas após aplicação do fármaco. Isto pode ser explicado pelo bloqueio de fibras C nociceptivas (Johansson et al., 1990).

Todos os tipos de abordagem peridural são associados com complicações e efeitos adversos. Portanto atenção aos detalhes e precauções devem ser tomadas quando se utilizam injeções de corticosteróides por esta via.

Há três tipos de abordagens da via peridural - interlaminar, transforaminal e caudal. Na técnica interlaminar, é possível direcionar a aplicação do corticosteróide mais próximo do sítio da lesão, necessitando de menor volume de medicação, quando comparado à técnica caudal. Por outro lado, a técnica caudal é relativamente mais fácil de ser realizada, com mínimo risco de punção dural inadvertida. A técnica transforaminal atinge o sítio da lesão, necessitando o menor volume para se alcançar o

local de ação, porque aborda tanto o espaço peridural ântero-lateral, quanto os gânglios da raiz dorsal (Abdi et al., 2007).

Também há três regiões da coluna que podem ser acessadas: cervical, torácica e lombar. Estas múltiplas vias e locais de abordagem fazem com que os resultados das diferentes pesquisas publicadas na literatura sejam conflitantes, comprometendo a prática intervencionista para o tratamento da dor.

Ao se injetar glicocorticóide de depósito, como a metilprednisolona, no espaço peridural, a distribuição para o espaço subaracnóideo é dependente da sua meia-vida longa, com conseqüente período de contato prolongado da solução com o tecido nervoso e estruturas subjacentes.

Estudos recentes avaliaram a incidência e o tipo de complicação relacionada a injeção de corticosteróide pela via peridural e complicação mais comum foi a cefaléia transitória (Armon et al., 2007). Também foram encontradas hiperemia facial, reflexo vaso-vagal, febre na noite do procedimento, insônia na noite da injeção e aumento da dor no sítio da aplicação. Ainda, em menor escala, foram observadas aumento da glicemia, hipertensão, náusea e aumento de dor irradiada nas pernas.

A incidência de complicações variou entre 9,6% a 20,5%, sendo que a técnica que apresentou menor incidência foi a transforaminal, enquanto a que apresentou a maior incidência foi a técnica caudal (Botwin et al., 2000; Botwin et al., 2001; Botwin et al., 2003; Botwin et al., 2006).

Apesar da menor incidência de complicações com a técnica transforaminal, esta é a que tem apresentado as complicações mais catastróficas, principalmente quando realizada em nível cervical, como infarto cerebral e cerebelar (Tiso et al., 2004; Beckman et al., 2006), lesão com infarto de medula espinhal (Hodges et al., 1998;

Furman et al., 2003; Glaser e Falco, 2005), edema cerebral maciço (Rozin et al., 2003), paraplegia (Houten e Erico, 2002, Tripathi et al., 2005), perda visual decorrente de acúmulos dos corticosteróides de depósito (Cousins et al., 2000), síndrome da artéria espinhal anterior (Brouwers et al., 2001), déficit neurológico persistente (Nash et al., 2002), síndrome de cauda eqüina (Bilir et al., 2006), hematoma subdural (Reitman et al., 2002) e paraplegia conseqüente à injeção intramedular durante tentativa de punção peridural em paciente sob anestesia geral (Bromage e Benumof, 1998). Porém, felizmente, apesar de devastadoras, estas complicações são raras (Ma et al., 2005).

Em qualquer técnica de injeção espinhal de fármacos há o risco de infecção neuroaxial, que está aumentado quando a assepsia é inapropriada, ou quando o paciente é submetido à abordagem espinhal em vigência de bacteremia (Gupta et al., 1999). Teoricamente, os efeitos imunossupressores dos corticosteróides podem agravar este risco (Gupta et al., 1999; Bosscher e Glitin, 2002).

Trauma direto durante a punção peridural pode causar danos neurológicos, principalmente se a punção for realizada acima de L₂ (Auroy et al., 1997; Jankowski, 2002). Quando este ocorre, freqüentemente é acompanhado de dor ou parestesia. Portanto não se deve nunca avançar a agulha ou aplicar qualquer solução no espaço espinhal quando o paciente refere dor, parestesia ou mostra sinais de desconforto (Rosenberg, 1999).

É imperativo que o médico conheça e entenda as contra-indicações relativas e absolutas, bem como o risco potencial de complicações decorrentes do emprego de corticosteróides pela via peridural, antes da realização deste procedimento invasivo, devendo discutir com cada paciente a relação entre o risco e o benefício do tratamento (Bosscher e Glitin, 2002; McLain et al., 2004).

Nelson e Landau, 2001, concluíram que a terapia de corticosteróides não foi efetiva na terapêutica da lombociatalgia e da síndrome de dor radicular. Em seu estudo, no qual foram avaliados os efeitos dos corticosteróides e do placebo dentro e fora do espaço peridural, os resultados para alívio da dor foram similares. Concluem ainda que os corticosteróides injetados pela via peridural podem não permanecer confinados a este espaço e que uma abordagem inadequada pode levar a passagem de cerca de 40% para fora do espaço peridural.

Os mesmos autores inferem, também, que a utilização de corticosteróides pela via peridural pode resultar no aumento precoce ou tardio da dor e que podem desencadear complicações sérias como aracnoidite, infecção espinhal ou déficit neurológico permanente. E, por fim, que os pacientes devem ser informados que não há evidências que a injeção de corticosteróides promove alívio permanente da dor e que complicações graves permanentes podem ocorrer tanto na medula espinhal, quanto nas raízes nervosas e nervos periféricos (Nelson e Landau, 2001).

Sempre que se administra uma solução no espaço peridural existe o risco potencial de se injetar a mesma inadvertidamente no espaço subaracnóideo.

A metilprednisolona introduzida pela via subaracnóidea produz pleocitose líquórica de até $3000/\text{mm}^3$, com elevação da concentração de proteínas acima de $250 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$, estas relacionadas às doses de medicação utilizada. Previamente, achava-se que estas alterações ocorriam devido à irritação química produzida pela droga, mas estudos mais recentes provaram que o que ocorre é uma meningite química (Bernat, 1981). Convulsões generalizadas durante a terapia com corticosteróides subaracnóideos ocorrem provavelmente devido a este efeito irritativo (Nelson et al., 1993).

Várias complicações podem ser encontradas em decorrência de seu uso, além de aracnoidite adesiva lombar, meningite asséptica, hemorragia subaracnóidea, bexiga neurogênica, lesão cerebral, lesão de medula espinhal e paquimeningite difusa (Nelson e Landau, 2001). Além disso, os aditivos encontrados nas formulações de corticosteróides como polietilenoglicol, álcool benzílico, cloridato de benzalcônio podem ser neurotóxicos quando injetados no espaço subaracnóideo.

A maioria dos fármacos, utilizados no espaço peridural, contém antioxidantes e conservantes, ou são formuladas com veículos conhecidos como excipientes. Problemas podem surgir quando estes são acidentalmente depositadas no espaço subaracnóideo (Hodgson et al., 1999).

É relatado que a exposição do nervo ao fármaco por um período prolongado de tempo pode levar a alterações funcionais e degenerativas. Estas alterações podem ser explicadas por bloqueio químico, ou por destruição dos axônios das fibras C e terminações nervosas, produzidas pelo polietilenoglicol e álcool benzílico, encontrados em muitas das apresentações dos corticosteróides (Nelson e Landau, 2001).

Polietilenoglicol é utilizado nas formulações de corticosteróides, enquanto álcool benzílico é uma substância bactericida encontrada nas preparações de corticosteróides de depósito em uma concentração igual ou menor que 1%. Alcoois são neurotóxicos e estudos em relação à segurança destas substâncias no espaço subaracnóideo em humanos ainda são necessários (King et al., 1994; Hodgson et al., 1999).

Baseando-se na literatura disponível, a maioria dos conservantes, antioxidantes e excipientes, utilizados comercialmente, são seguros para os humanos. Porém, uma nota de precaução parece apropriada já que estes adjuvantes necessitam ser mais bem estudados (Hodgson et al., 1999).

A aracnoidite foi reconhecida como doença em 1909 por Horsley (Rice et al., 2004). Infecções como sífilis, gonorréia e tuberculose eram as causas mais comuns relacionadas ao desenvolvimento da afecção no final do século 19, ao passo que, em 1940, a presença de sangue no líquido cefalorraquidiano, decorrente de hemorragia subaracnóidea ou cirurgia espinhal, passou a ser a causa mais importante (Rice et al., 2004). Mais recentemente, a etiologia da aracnoidite adesiva crônica está relacionada com uso de contrates espinhais, esteróides peridurais, trauma, sangue, conservantes, contaminantes, vasoconstritores e anestésicos locais (Rice et al., 2004).

As alterações relacionadas com a doença foram reconhecidas como processo inflamatório progressivo, inicialmente caracterizado por radiculite com inflamação, envolvendo a pia-máter e aracnóide, com edema da raiz. Nesta fase, colunas de colágeno começam a se formar entre as raízes nervosas e as leptomeninges.

A verdadeira aracnoidite ocorre mais tardiamente, aparecendo depósito de colágeno, diminuição do edema das raízes nervosas e aderências destas, umas às outras (Burton, 1978). Segue-se a aracnoidite adesiva, após a resolução do processo inflamatório, com deposição densa de colágeno e conseqüente estrangulamento das raízes, que acabam por se atrofiarem (Burton, 1978). Arterite é observada neste processo, não se sabendo se é causa ou conseqüência do mesmo (Weston-Hurst, 1955).

Diversas situações clínicas dão origem à aracnoidite adesiva. A lesão histológica que a caracteriza é a fibrose da aracnóide acompanhada por outras alterações que dependem da causa desencadeante do processo. A aracnoidite crônica resulta em estrangulamento doloroso e fibrótico de raízes nervosas, mais comumente observado em regiões sacral e tóraco-lombar (Esiri, 1992).

Devido à variedade dos sintomas, o diagnóstico clínico é difícil. A relação entre os achados fisiopatológicos e as manifestações clínicas ainda não foi bem definida.

Os sintomas que ocorrem mais freqüentemente são: aumento da dor lombar durante o movimento, dor nas pernas, geralmente bilateral, hiporreflexia, diminuição da extensão de movimento do tronco, anormalidades sensitivas e disfunção do esfíncter urinário (Rice et al., 2004).

Estes achados clínicos inespecíficos podem levar a aracnoidite adesiva crônica a ser diagnosticada erroneamente como estenose espinhal, tumor espinhal, lesão de disco lombar ou qualquer outra lesão compressiva de medula espinhal.

A evolução da aracnoidite adesiva crônica é irregular, sendo que estudos citam que esta é progressiva em 1,8% a 33% dos pacientes e estática em 50% a 59% dos mesmos (Shaw et al., 1978; Guyer et al., 1989; Long, 1992).

Apesar de vários estudos mostrarem os riscos de aparecimento da aracnoidite adesiva após utilização da metilprednisolona pela via subaracnóidea, há autores que continuam recomendando a terapia com corticosteróides por esta via (Wilkinson, 1992).

Desde sua introdução na prática clínica, existe a recomendação de não diluir ou misturar a metilprednisolona com outras soluções devido às potenciais incompatibilidades físico-químicas das soluções. Esta advertência é, freqüentemente, ignorada. A metilprednisolona é seguidamente misturada com anestésico local ou contraste no momento de sua aplicação e os anestésicos locais podem produzir tanto danos neurológicos transitórios ou permanentes, sendo estes potencialmente aditivos (Freedman et al., 1998).

Desde o final da década de 70, existe contra indicação de se utilizar a metilprednisolona pela via subaracnóidea em decorrência do alto risco de

desenvolvimento de aracnoidite. No final da década de 80, relacionou-se o risco de complicações como aracnoidite, meningite, paraplegia, alterações sensitivas, disfunções intestinais e de bexiga, cefaléias e convulsões com o uso de metilprednisolona tanto pela via subaracnóidea, quanto pela via peridural. Porém, a partir do ano 2000, não há nenhuma recomendação que contra-indique contundentemente a utilização de metilprednisolona pela via peridural (Nelson e Landau, 2001).

É importante salientar que estudos animais nem sempre são adequados para concluir sobre a eficácia terapêutica e sobre complicações específicas relacionadas a qualquer medicação, todavia é meio importante para o início da pesquisa destas variáveis. Para a elucidação destes problemas faz-se necessário o emprego de modelos experimentais animais cujas meninges e estruturas espinhais sejam as mais semelhantes possíveis às dos seres humanos (Nelson, 1993).

Justins relata que o primeiro passo para a melhoria do conhecimento no uso dos corticosteróides peridurais para tratamento da lombociatalgia e da dor radicular é a avaliação cuidadosa de experimentos animais, além da realização de novos estudos visando à avaliação da segurança na utilização dos mesmos, principalmente em relação aos efeitos lesivos sobre as fibras nociceptivas (Justins, 1996).

6 Conclusão

A solução de metilprednisolona administrada pela via subaracnóidea determinou, neste modelo experimental, ocorrência de alterações histológicas na medula espinhal e, principalmente, meninges de cães.

7 Referências

Abdi S, Datta S, Trescot AM, Schultz DM, Adlaka R, Atluri SL, Smith HS, Manchikanti L. Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician* 2007; 10:185-212.

Abram SE. Treatment of lumbosacral radiculopathy with epidural steroids. *Anesthesiology* 1999; 91:1937-41.

Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. *Anesthesiology* 1994; 81: 1198-205.

Abram SE, O'Connor TC. Complications associated with epidural steroid injections. *Reg Anesth* 1996; 21:149-62.

Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klüber-Moffett J, Kovacs F, Mannion AF, Reis S, Staal JB, Ursin H, Zanoli G. Chapter 4: European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15:S192-S300.

Aldrete JA. Neurologic deficits and arachnoiditis following neuroaxial anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(1):3-12.

Armon C, Argoff CE, Samuels J, Backonja MM. Assessment: use of epidural steroid injections to treat radicular lumbosacral pain. *Neurology* 2007; 68:723-9.

Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvir B, Samii K. Serious complication related to regional anesthesia: results of a prospective study in France. *Anesthesiology* 1997; 87:479-86.

Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Clinical update: low back pain. *Lancet* 2007; 369:726-8.

Barros GAM, Ganem EM, Marques MEA. Efeitos determinados na medula e nas meninges pela administração subaracnóidea de betametasona em cães. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2007; 22: 361-5.

Beckman WA, Mendez RJ, Paine GF, MaAzzilli MA. Cerebellae herniation after cervical transforaminal epidural injection. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 282-85.

Benzon HT. Epidural steroid injections for low back pain and lumbosacral radiculopathy. *Pain* 1986; 24(3): 277-95.

Benzon HT, Gissen AJ, Strichartz GR, Avram MJ, Covino BG. The effect of propylene glycol on mammalian nerve impulses. *Anesth Analg* 1987; 66: 553-59.

Bernat JL, Sadowsky CH, Vincent FM, Nordgren RE, Morgalis G. Sclerosing pachymeningitis. A complication of intrathecal administration of Depo-Medrol for multiple sclerosis. *J Neurol Psychiatr* 1976; 39: 1124-8.

Bernat JL. Intraspinal steroid therapy. *Neurology* 1981; 31: 169-71.

Bilir A, Gulec S. Cauda equine syndrome after epidural steroid injection: a case report. *J Manipulative Physiol Ther* 2006; 29: 492-94.

Bogduk N, Cherry D. Epidural corticosteroid agents for sciatica. *Med J Aust* 1985;143(9): 402-6.

Borenstein D. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:124-9.

Bosscher HA, Glitin MG. Epidural steroid injections. In: Raj PP, ed. *Textbook of Regional Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone 2002:687-702.

Bot SD, van der Waal JM, Terwee CB, van der Windt DA, Schellevis FG, Bouter LM, Dekker J. Incidence and prevalence of complaints of the neck and upper extremity in general practice. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 118-23.

Botwin KP, Gruber RD, Bouchlas CG, Torres-Ramos FM, Freeman TL, Slaten WK. Complications of fluoroscopically guided transforaminal lumbar epidural injections. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1045-50.

Botwin KP, Castellanos R, Rao S, Hanna AF, Torres-Ramos FM, Gruber RD, Bouchlas CG, Fuoco GS. Complications of fluoroscopically guided interlaminar cervical epidural injections. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 627-33.

Botwin KP, Baskin M, Rao S. Adverse effects of fluoroscopically guided interlaminar thoracic epidural steroid injection. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 14-23.

Botwin KP, Gruber RD, Bouchlas CG, Torres-Ramos FM, Hanna A, Rittenberg J, Thomas SA. Complications of fluoroscopically guided caudal epidural injections. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 80: 416-24.

Bowman SJ, Wedderburn L, Whaley A, Grahame R, Newman S. Outcome assessment after epidural corticosteroid injection for low back pain and sciatica. *Spine* 1993; 18:1345-50.

Bressler HB, Keyes WJ, Rochon PA, Badley E. The prevalence of low back pain in the elderly. A systematic review of the literature. *Spine* 1999; 24: 1813-9.

Bromage RP, Benumof JL. Paraplegia following intracord injection during attempted epidural anesthesia under general anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 104-7.

Brouwers PJ, Kottink EJ, Simon MA, Prevo RL. A cervical anterior spinal artery syndrome after diagnostic blockade of the right C-6 nerve root. *Pain* 2001; 91: 397-9.

Brown FW. Management of diskogenic pain using epidural and intrathecal steroids. *Clin Orthop* 1977(129):72-8.

Burn JM, Langdon L. Duration of action of epidural methylprednisolone. A study of patients with lumbosciatic syndrome. *Am J Phys Med* 1974; 53: 29-34.

Burton C. Lumbosacral arachnoiditis. *Spine* 1978; 3: 24-30

Byron G, Olmarker K, Konno S, Larsson K, Takahashi K, Rydevik B. A rapid transport route between the epidural space and the intraneural capillaries of the nerve roots. *Spine* 1995; 20: 138-43.

Carette S, Leclaire R, Marcoux S, Morin F, Blaise GA, St-Pierre A, Trunchon R, Parrent F, Levesque J, Bergeron V, Montminy P, Blanchette C. Epidural corticosteroid injection for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N Eng J Med* 1997; 336: 1634-40.

Carrino JA, Morrison WB, Parker L, Schweitzer ME, Levin DC, Sunshine JH. Spinal injection procedures: volume provider distribution, and reimbursement in the US Medicare population from 1993 to 1999. *Radiology* 2002; 225: 723-9.

Cecchi F, Debolini P, Lova RM, Macchi C, Bandinelli S, Bartali B, LAuretani F, Benvenuti E, Hicks G, Ferruci L. Epidemiology of back pain in a representative cohort of Italian persons 65 years of age and older: the inCHIANTI study. *Spine* 2006; 31: 1149-55.

Chino N, Awad EA, Kottke FJ. Pathology of propylene glycol administered by perineural and intramuscular injection in rats. *Arch Phys Med Rehab* 1974; 55: 33-8.

Christ M, Haseroth K, Falkenstein E, Wehling M. Nongenomic steroid actions: fact or fantasy? *Vitam Horm* 1999; 57: 325-73.

Clark JA, van Tulder MW, Blomberg SE, de Vet HC, van der Heijden GJ, Brofort G. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 4: CD003010.

Corrigan AB, Carr G, Tugwell S. Intraspinal corticosteroid injections. *Med J Aust* 1982; 1(5): 224-5.

Cost J, Delecoeuillerie G, Cohen de Lara A, Le Parc JM, Paolaggi JB. Clinical course in prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practical. *BJM* 1994; 308: 577-80.

Courville CB. Untoward effects of spinal anesthesia on the spinal cord and its investments. *Curr Res Anesth Analg* 1955; 34(6): 313-33.

Cousins MJ. An additional dimension to the efficacy of epidural steroids. *Anesthesiology* 2000; 93: 565.

Delaney TJ, Rowlingson JC, Carron H, Butler A. Epidural steroid effects on nerve and meninges. *Anesth Analg* 1980; 58: 610-4.

Dilke TF, Burry HC, Grahame R. Extradural corticosteroid injection in the management of lumbar nerve root compression. *Br Med J* 1973; 2: 635-7.

Eldervik OP, Haughton VM, Ho K, Williams AL, Unger GF, Larson SJ. Ineffectiveness of prophylactic intrathecal methylprednisolone in myelography with aqueous media. *Radiology* 1978; 192: 99-101.

Elliott AM, Smith BH. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002; 99: 299-307.

Esiri MM. The nervous system - infections. In: McGee JOD, Isaacson PG, Wright NA, Dick HM, E SMP, editors. *Oxford textbook of pathology*. Oxford: Oxford University; 1992. p. 1825-928.

Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(1): 39-45.

Fitzgibbon DR, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Lee LA, Cheney FW. Chronic pain management: American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project. *Anesthesiology* 2004; 100: 98-105.

Fletcher TF. Spinal cord and meninges. In: Evans, HE, Christensen GC, editors. *Miller's anatomy of the dog*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1979. p. 935-71.

Fletcher TF, Kitchell RL. Anatomical studies on the spinal cord segments of the dog. *Am J Vet Res* 1966a; 27: 1759-67.

Fletcher TF, Kitchell RL. The lumbar, sacral and coccygeal tactile dermatomes of the dog. *Am j Vet Res.* 1966b; 128: 171-80.

Flower RJ, Blackwell GJ. Anti-inflammatory steroid induced biosynthesis of a phospholipase A₂ inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 1979; 278: 456-9.

Freedman JM, Li DK, Drasner K, Jaskela MC, Larsen B, WI S. Transient neurologic study of 1863 patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 633-41.

Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med* 1988; 318:291-300.

Fukusaki M, Kobayashi I, Hara T, Sumikawa K. Symptoms of spinal stenosis after epidural steroid injection. *Clin J Pain* 1998; 14: 148-51.

Furman MB, Giovanniello MT, O'Brien EM. Incidence of intravascular penetration in transforaminal cervical epidural steroid injection. *Spine* 2003; 28: 21-5

Furman MB, O'Brien EM, Zgleszewski TM. Incidence of intravascular penetration in transforaminal lumbosacral epidural steroid injection. *Spine* 2000; 25: 2628-32.

Ganem EM, Castiglia YM, Vianna PT. Complicações neurológicas determinadas pela anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol* 2002; 52(4): 471-80.

Ganem EM, Vianna PT, Castiglia YM, Marques M. Efeitos de grandes volumes de lidocaína 2% e lidocaína 2% bicarbonatada sobre a medula espinhal de cães após injeção subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol* 1998; 48(supl 23): 24.

Ganem EM, Vianna PT, Marques M, Castiglia YM, Vane LA. Neurotoxicity of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in dogs. *Reg Anesth* 1996; 21(3): 234-8.

Ganem EM, Vianna PT, Marques M, Castiglia YM, Vane LA. Efeitos da administração de grandes volumes de lidocaína a 2% e ropivacaína a 1% sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53(3): 351-60.

Ganem EM, Vianna PT, Castiglia YM, Marques M. Effects of different doses of tenoxicam on spinal cord and meninge. Experimental study in dogs. *Braz J Anesthesiol Int Issue* 2000; 50: 60-2.

Gibb D. Spinal injection of corticosteroids. *Med J Aust* 1981; 2(6): 302-3

Gibson JN, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis: updated Cochrane Review. *Spine* 2005; 30: 2312-20.

Glaser SE, Falco F. Paraplegia following a thoracolumbar transforaminal epidural steroid injection. *Pain Physician* 2005; 8: 309-14.

Greene NM. Neurological sequelae of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1961; 22: 682-98.

Gronow DW, Mendelson G. Epidural injection of depot corticosteroids. Australian Pain Society Limited. *Med J Aust* 1992; 157(6): 417-20.

Gupta S, Tarkkila P, Finucane BT. Complications of central neural blockade. In: Finucane BT, ed. *Complications of Regional Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone 1999: 184-212.

Guyer DW, Wiltse LL, Eskay ML, Guyer BH. The long-range prognosis of arachnoiditis. *Spine* 1989; 14: 1332-41.

Hayashi N, Weinstein JN, Meller ST, Lee HM, Spratt KF, Gebhart GF. The effect of epidural betamethasone or bupivacaine in a rat model of lumbar radiculopathy. *Spine* 1998; 23: 877-85.

Herotin YE, Cedraschi C, Duplan B, Bazin T, Duquesnoy B. Information and low back pain management. 2006, 31: E: 326-34.

Hodges SD, Castleberg RL, Miller T, Ward R, Thomburg C. Cervical epidural steroid injection with intrinsic spinal cord damage: two case reports. *Spine* 1998; 23: 2137-42.

Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999; 88: 797-809.

- Hopwood MB. Lumbar epidural steroid injections: is a clinical trial necessary or appropriate? *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 5-7.
- Houten JK, Erico TJ. Paraplegia after lumbosacral nerve root block: report of three cases. *Spine* 2002; 27: 70-5.
- Jacob T. Low back pain incident episodes: a community-based study. *Spine J*, 2006; 17: 306-10.
- Jankowsky CJ. Complications of regional anesthesia. In: Raj PP. *Textbook of Regional Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone 2002: 829-52.
- Jaradeh S. Cauda equina syndrome: a neurologist's perspective. *Reg Anesth* 1993; 18(6 suppl): 473-80.
- Johansson A, Hao J, Sjolund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C- fibers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 335-8.
- Johnson BA, Schellhas KP, Pollei SR. Epidurography and therapeutic epidural injections: technical considerations and experience with 5334 cases. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 697-705.
- Joseph SI, Denson JS. Spinal anesthesia, arachnoiditis, and paraplegia. *J Am Med Assoc* 1958; 168(10): 1330-3.
- Justins DM. Management strategies for chronic pain. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 588-96.
- Kane RE. Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60(3): 150-61.
- Kepes ER, Dunclaf D. Treatment of backache with spinal injections of local anesthetics, spinal and systemic steroids. *Pain* 1985; 22: 33-47.
- King CC, Hart LL. Epidural administration of methylprednisolone acetate preserved with benzyl alcohol. *Ann Pharm* 1994; 28: 59-60.

Koes BW, Scholten RJ, Mens JM, Bouter LM. Efficacy of epidural steroid injections for low back pain and sciatica: a systematic review of randomized clinical trials. *Pain* 1995; 63: 279-88.

Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 2006; 332: 1430-4.

Koszdin KL, Shen DD, Bernardis CH. Spinal cord bioavailability of methylprednisolone after intravenous and intrathecal administration. *Anesthesiology* 2000; 92: 156-63.

Kraemer J, Ludwing J, Bickert U, Owczarek V, Traupe M. Lumbar epidural perineural injection: a new technique. *Eur Spine J* 1997; 6: 357-61.

Latham JM, Fraser RD, Moore RJ, Blumberg PC, Bogduk N. The pathologic effects of intrathecal betamethasone. *Spine* 1997; 22: 1558-62.

Lee HM, Weinstein JN, Meller ST, Hayashi N, Spratt KF, Gebhart GF. The role of steroids and their effects on phospholipase A₂: an animal model of radiculopathy. *Spine* 1998; 23: 1191-6.

Long DM. Chronic adhesive spinal arachnoiditis: pathogenesis, prognosis and treatment. *Neurosurgery Q* 1992; 2: 296-319.

Lundin A, Magnuson A, Axelsson K, Nilsson O, Samuelsson L. Corticosteroids preoperatively diminishes damage to the C-fibers in microscopic lumbar disc surgery. *Spine* 2005; 30: 2362-7.

Lundy JS, Essex HE, Kernohan JW. Lesions produced in the spinal cord of dogs by dose procaine hydrochloride sufficient to cause permanent and fatal paralysis. *J Am Med Assoc* 1933; 101: 1546-50.

Lutze M, Stendel R, Vesper J, Brock M. Periradicular therapy in lumbar radicular syndromes: methodology and results. *Acta Neurochir* 1997; 139: 719-24.

- Ma DJ, Gilula LA, Riew KD. Complications of fluoroscopically guided extraforaminal cervical nerve blocks: an analysis of 1036 injections. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1025-30.
- Macario A, Pergolizzi JV. Systematic literature review of spinal decompression via motorized traction for chronic discogenic low back pain. *Spine* 2006; 6: 171-8.
- Macedo JMS, Oliveira IR. Corticosteróides. In: Silva P, editor. *Farmacologia*. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 760-75.
- Mackinnon SE, Hudson AR, Gentili F, Kline DG, Hunter D . Peripheral nerve injection injury with steroids agents. *Plast Reconstr Surg*, 1982; 69: 482-9.
- Maetzel A, Li L. The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 23-30.
- Mamourlan AC, Dickman CA, Drayer BP, Sonntag VK. Spinal epidural abscess: three cases following spinal epidural injection demonstrated with magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 1993; 78: 204-7.
- Manchikanti L. Medicare in interventional pain management: a critical analysis. *Pain Physician* 2006; 9: 171-98.
- Manchikanti L. Role of neuroaxial steroid in interventional pain management. *Pain Physician* 2002; 5: 182-99.
- Margolis G, Hall HE, Nowill WK. Investigation of efocaine, a long-acting local anesthetic agent. I. Animal studies. *Arch Surg*, 1953; 67:715-30.
- Marks RC, Houston T, Thulbourne T. Facet joint injection and facet nerve block: a randomized comparison in 86 patients with chronic low back pain. *Pain* 1992; 49: 325-8.
- McLain RF. Point of view. Pathologic effects of intrathecal betamethasone *Spine* 1997; 22: 1562.

McLain RF, Kapural L, Mekhail NA. Epidural steroids for back and leg pain: mechanism of action and efficacy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 961-70.

McMillan MR, Crumpton C. Cortical blindness and neurologic injury complicating cervical transforaminal injection for cervical radiculopathy. *Anesthesiology* 2003; 99: 509-11.

Miemelainen R, Videman T, Battie MC. Prevalence and characteristics of upper or mid-back pain in Finnish men. *Spine* 2006; 31: 1846-9.

Minamide A, Tamaki T, Hashizume H, Yoshida M, Kawakami M, Hayashi N. Effects of steroids and lipopolysaccharide on spontaneous resorption of herniated intervertebral discs: an experience study in the rabbit. *Spine* 1998; 23: 870-6.

Mortimer M, Pernold G, Winktorin C. Low back pain in general population. Natural course and influence of physical exercise a 5-year follow-up of the Musculoskeletal Intervention Center-Norrtälje Study. *Spine* 2006; 31: 3045-51.

Nash TP. Comment on A cervical anterior spinal artery syndrome after diagnostic blockade of the right C-6 nerve root. *Pain* 2002, 91: 217-8.

Nelson DA. Dangers from methylprednisolone acetate therapy by intraspinal injection. *Arch Neurol* 1988; 45(7): 804-6.

Nelson DA, Vates TS, Thomas RB. Complications from intrathecal steroid therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1973; 49(2): 176-88.

Nelson DA. Intraspinal therapy using methylprednisolone acetate. Twenty-three years of clinical controversy. *Spine* 1993; 18: 278-86.

Nelson DA, Landau WM. Intraespal steroids: history, efficacy, accidentality and controversy with review of United States Food and Drugs Administration reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 433-43.

Olmarker K, Hasue M. Classification and pathophysiology of spinal pain syndromes. In: Weinstein J, Rydevik A, Sonntag V, editors. *Essentials of Spine*. New York: Raven Press; 1995. p. 12-24.

Owlia MB, Salimzadeh A, Alishire GH, Haghghi A. Comparison of two doses of corticosteroid in epidural steroid injection for lumbar radicular pain. *Sing Med J* 2007; 48:241-5.

Papageorgiou AC, Croft PR, Ferry S, Jayson MI, Silman AJ. Estimating the prevalence of low back pain in the general population. Evidence for the South Manchester back pain survey. *Spine* 1995; 20: 1889-94.

Pirbudak L, Karakurum F, Oner U, Gulec A, Karadasli H. Epidural corticosteroid injection and amitriptiline for the treatment of chronic low back pain associated with radiculopathy. *Pain Clinic* 2003; 15: 247-53.

Pires SRO, Ganem EM, Marques M, Castiglia YMM. Efeitos de concentrações crescentes de lidocaína hiperbárica, administradas no espaço subaracnóideo, sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental em cães. *Ver Bras Anesthesiol* 2006; 56: 253-262.

Quintero N, Laffont I, Bouhmidi L, Rech C, Scheneider AE, Garvardin T, Dizien O. Transforaminal epidural steroid injection and paraplegia: case report and bibliography review. *Ann Readapt Med* 2006; 49: 242-7.

Raj PP. Epidural steroid injections. *Pain Digest* 1999; 9: 235-40.

Ready LB, Plumer MH, Haschke RH, Austin E, Sumi SM. Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology* 1985; 63(4): 364-70.

Ravindran RS, Turner MS, Muller J. Neurologic effects of subarachnoid administration of 2-chloroprocaine-CE, bupivacaine, and low pH normal saline in dogs. *Anesth Anal* 1982; 61(3): 279-83.

Reitman CA, Watters W. Subdural hematoma after cervical epidural steroid injection. *Spine* 2002; 27: E174-6.

Renfrew DL, Moore TE, Kathol MH, el-Khoury GY, Lemke JH, Walter CW. Correct placement of epidural steroid injections: fluoroscopic guidance and contrast administration. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 1003-7.

Ricci JA, Stewart WF, Chee E, Leotta C, Foley K, Hochberg MC. Back pain exacerbations and lost productive time cost in United States workers. *Spine* 2006; 31: 3052-60.

Rice I, Wee MYK, Thomson K. Obstetric epidurals and chronic adhesive arachnoiditis. *Br J Anaesth* 2004; 92(1): 109-20.

Ridley MG, Kingsley GH, Gibson T, Grahame R. Outpatient lumbar epidural corticosteroid injection in the management of sciatica. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 295-9.

Ritzwoller DP, Crouse L, Shetterly S, Rublee D. The association of comorbidities, utilization and cost for patients identified with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 72.

Robustelli della Cuna FS, Mella M, Magistrali G, Ricci M, Losurdo A, Goglio AM. Stability and compatibility of methylprednisone acetate e ropivacaine hydrochloride in polypropylene syringes for epidural administration. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1753-6.

Rogers P, Nash T, Schiller D, Norman J. Epidural steroids for sciatica. *Pain Clinic* 1992; 5: 67-72.

Rosen MA, Baysinger CL, Shnider SM, Dailey PA, Norton M, Curtis JD, et al. Evaluation of neurotoxicity after subarachnoid injection of large volumes of local anesthetic solutions. *Anesth Analg* 1983; 62(9): 802-8.

Rosenberg PH. Complications of catheter techniques. In: Finucane BT, ed. *Complications of Regional Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone 1999: 220-34.

Rozin L, Rozin R, Koehler SA, Shakir A, Ladham S, Barmada M, Dominik J, Wetch CH. Death during transforaminal epidural steroid nerve root block (C7) due to perforation of the left vertebral artery. *Am Forensic Med Pathol* 2003; 24: 351-5.

Rydevik BL, Cohen DB, Kostuik JP. Spine epidural steroids for patients with lumbar spinal stenosis. *Spine* 1997; 22: 2313-7.

Saal JS, Franson RC, Dobrow R, Saal JA, White AH, Goldthwaite N. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine* 1990; 15(7): 674-8.

Salerno A, Hermann R. Efficacy and safety of steroid use for postoperative pain relief. *J Bone Joint Surg* 2006; 88: 1361-72.

Selander D, Brattsand R, Lundborg G, Nordborg C, Olsson Y. Local anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenaline for the appearance of nerve lesions. An experimental study of axonal degeneration and barrier damage after intrafascicular injection or topical application of bupivacaine (Marcain). *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23(2): 127-36.

Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1649-77.

Sehgal AD, Tweed DC, Gardner WJ, Foote MK. Laboratory studies after intrathecal corticosteroids: determination of corticosteroids in plasma and cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 1963; 9: 64-8.

Selby R. To the editor. *Neurosurgery* 1983; 12: 591.

Shaw M, Russell JA, Grossart KW. The changing pattern of spinal arachnoiditis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1978; 41: 97-107.

Singh L, Ledet E, Carl A. Intradiscal therapy: a review of current treatment modalities. *Spine* 2005; 30: S20-6.

Skarda RT. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. *Lumb & Jones'veterinary anesthesia*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 426-47.

Snarr J. Risk, benefits and complications of epidural steroid injections: a case report. *AANA Journal* 2007; 75: 183-8.

Snoek W, Weber H, Jorgensen B. Double blind evaluation of extradural methylprednisolone for herniated lumbar discs. *Acta Ortop Scand* 1977; 48: 635-41.

Spaccarelli K. Lumbar and caudal epidural corticosteroid injection. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 169-78.

Steenstra IA, Verbeek JH, Heymans MW, Bongers PM. Prognostic factors for duration of sick leave in patients sick listed with acute low back pain: a systematic review of the literature. *Occup Environ Med* 2005; 62: 851-60.

Stoelting RK, Hillier SC. Hormones as drugs. In: Stoelting RK, editor. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 4rd ed. Philadelphia: Lippcott Williams & Wilkins; 2006. p. 456-76.

Takeda K, Sawamura S, Sekiyama H, Tamai H, Hanaoka K. Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats. *Anesthesiology* 2004; 100: 1249-57.

Thomas E, Silman AJ, Croft PR, Papageorgiou AC, Jayson ML, Macferlane GJ. Predicting who develops chronic low back pain in primary care: a prospective study. *BMJ* 1999; 318: 1662-7.

Tiso RL, Cutler T, Catania JA, Whalen K. Adverse central nervous system sequelae after selective transforaminal block: the role of corticosteroids. *Spine J* 2004; 4: 468-74.

Tobinick E, Davoodifar S. Efficacy of etanercept delivery by perispinal administration for chronic back and/or neck disc-related pain, a study of clinical observation in 143 patients. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1075-85.

Tripathi M, Nath SS, Gupta RK. Paraplegia after intracord injection during attempted epidural steroid injection in an awake-patient. *Anesth Analg* 2005; 100: 1209-11.

Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451-86.

Tveito TH, Hysing M, Eriksen HR. Low back pain interventions at the work place: a systematic literature review. *Occup Med* 2004; 54: 3-13.

Vad VB, Bhat AL, Lutz GE, Cammisa F. Transforaminal epidural steroid injections in lumbosacral radiculopathy: a prospective randomized study. *Spine* 2002; 27: 11-6.

Vane LA, Ganem EM, Vianna PT, Castiglia YMM. Efeito da ropivacaína a 1% sobre a medula espinhal. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol* 1997; 47(supl 22): 158.

van Tulder MW, Koes BW. Low back pain. *Am Fam Physician* 2002; 65: 925-8.

Vianna PT, Vane LA, Yong LC, Franco MC, Massone, F. Alterações morfológicas da medula espinhal de cães submetidos à injeção hiperbárica de tetracaína a 1,2%, lidocaína a 5% e glicose a 10%. *Rev Bras Anest* 1985; 35(supl 5): S1-5.

Vogt MT, Kwok CK, Cope DK, Osial TA, Culyba M, Startz TW. Analgesic usage for low back pain: impact on health care cost and service use. *Spine* 2005; 30: 1075-81.

Waddell G. A new clinical model for the treatment of an acute low back pain. *Spine* 1987; 12: 632-44.

Walker BF, Muller R, Grant WD. Low back pain in Australian adults: prevalence and associated disability. *J Manip Physiol Ther* 2004; 24: 238-44.

Watkins E, Wollan PC, Melton III J, Yawn BP. Silent pain sufferers. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 167-71.

Watts RW, Silagy CA. A meta-analysis on the efficacy of epidural corticosteroids in the treatment of sciatica. *Anaesth Intensive Care* 1995; 63: 279-88.

Wedel DJ. Neurologic complications of central neural blockade. *ASA Refresher Course Anesthesiol* 1993; 21: 27-39.

Weiner DK, Kim YS, Boninho P, Wang T. Low back pain in older adults: are we utilizing healthcare resources wisely?. *Pain Med* 2006; 7: 143-50

Weinstein JN, Toteston TD, Lurie JD, Tosteson AN, Hanscom B, Skinner JS, Abdu WA, Hilibrand AS, Boden SD, Deyo RA. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Apine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2441-50.

Weston-Hurst E. Adhesive arachnoiditis and vascular blockage caused by detergents and other chemical irritants: an experimental study. *J Pathol Bacteriol* 1955; 70: 167-78.

Wilkinson HA. Intrathecal Depo-Medrol: a literature review. *Clin J Pain* 1992; 8: 49-56.

Wilson-MacDonald J, Burt G, Griffin D, Glynn C. Epidural steroid injection for nerve root compression: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-B: 353-5.

Wood KW, Arguelles J, Norenberg MD. Degenerative lesions in rat sciatic nerve after local injections of methylprednisolone in sterile aqueous solution. *Reg Anesth* 1980; 5: 13-5.

Woods WW, Franklin RG. Progressive adhesive arachnoiditis following spinal anesthesia. *Calif Med* 1951; 75(3): 196-8.

Zhou YL, Abdi S. Diagnoses and minimally invasive treatment of lumbar discogenic pain – A review of the literature. *Clin J Pain* 2006; 22: 468-81.

8 Apêndice

Tabela 4 – Peso (kg) e comprimento de coluna vertebral (cm) nos dois grupos estudados.

	grupos	peso (kg)	comprimento de coluna (cm)
G1	1	8	56
	2	7	55
	3	7	54
	4	10	62
	5	10	61
	6	12	66
	7	14	65
G2	1	7	54
	2	8,5	57
	3	8	54
	4	9	61
	5	8	60
	6	9	58
	7	12	69

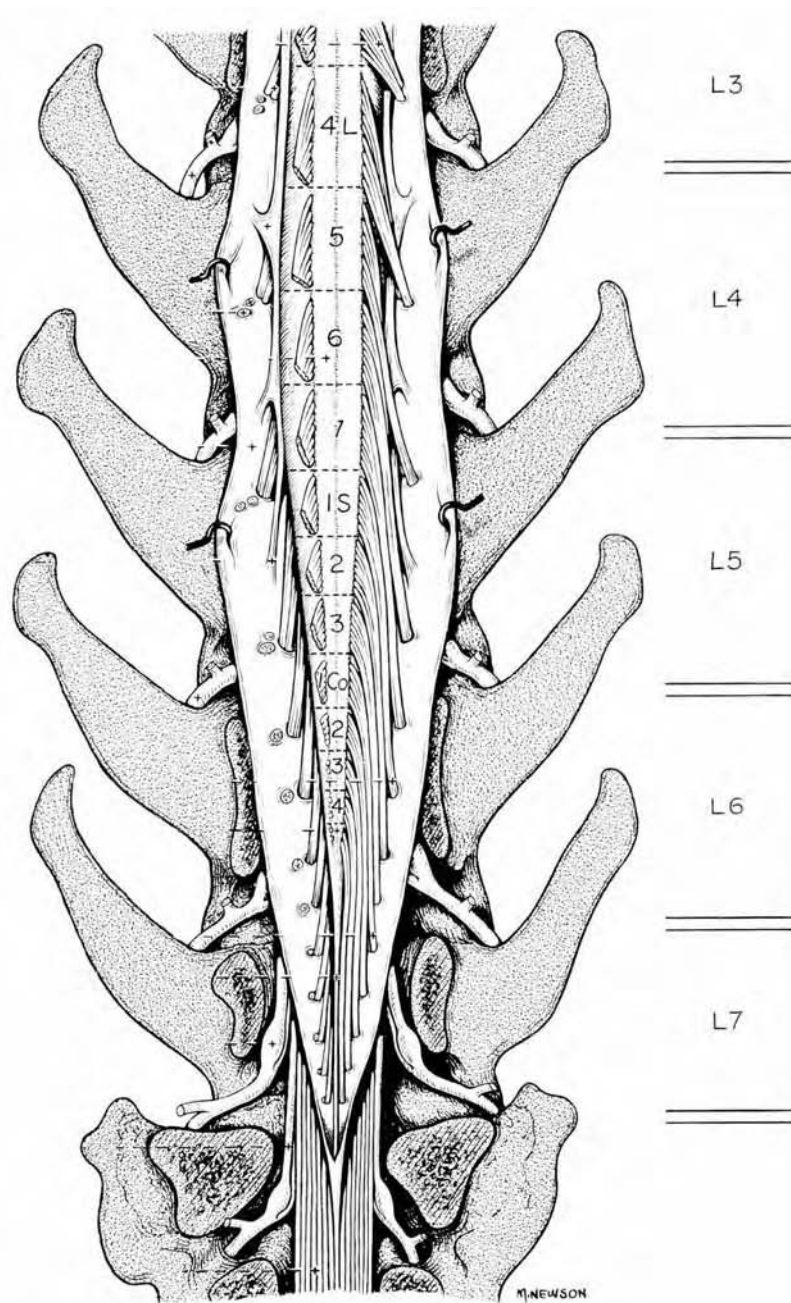


Figura 13 – Região terminal da medula espinhal do cão (Fletcher e Kitchell, 1966a)

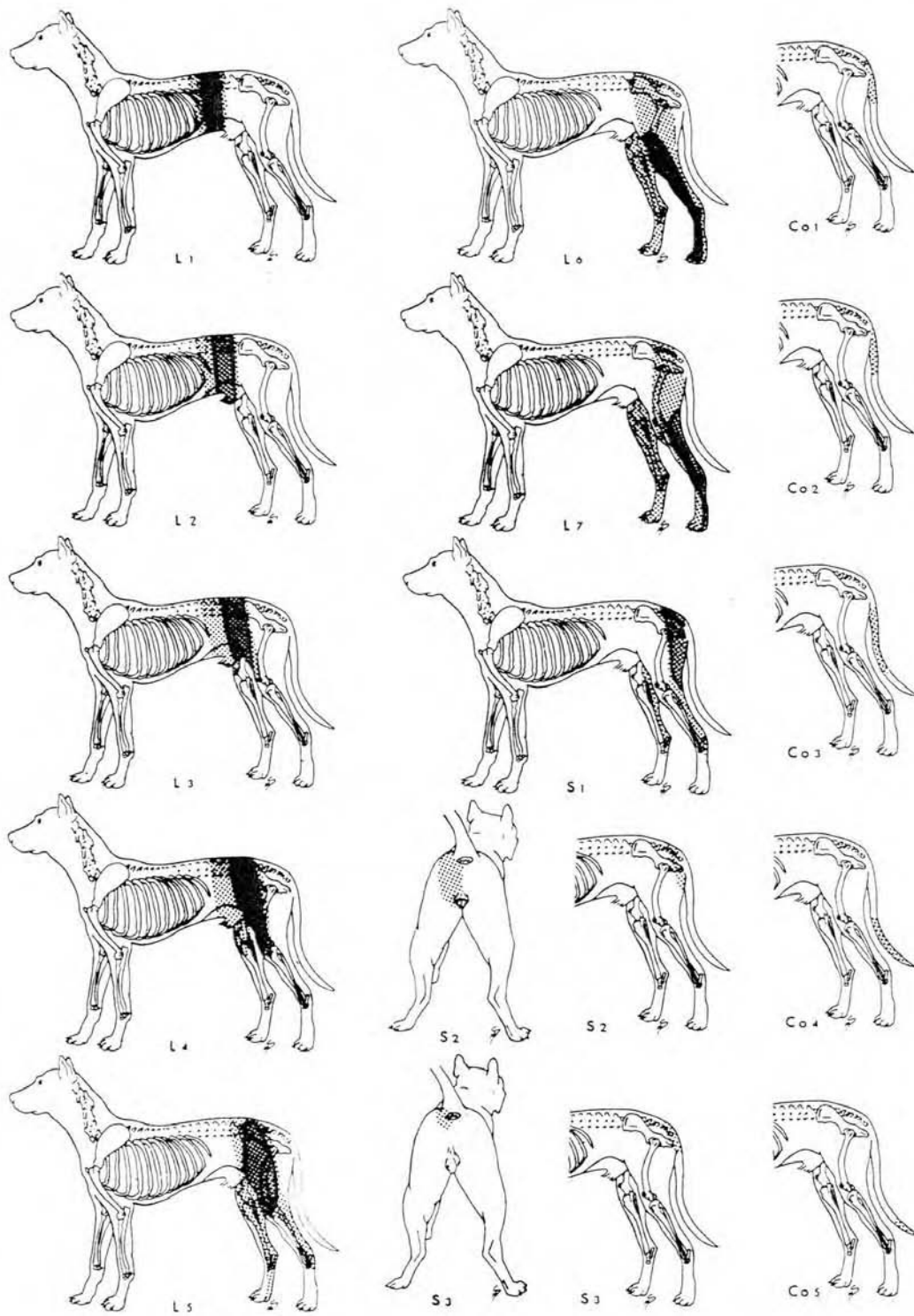


Figura 14 – Dermátomos lombares, sacrais e coccígeos do cão (Fletcher e Kitchell, 1966a)