

Efeitos da Injeção Subaracnóidea de Metilmelubrina sobre a Medula do Cão ‡

Judymara Lauzi Gozzani, EA[¶], Maria Angela Tardelli[¶], João Norberto Stavale[§] & Riosuque Hatanaka, EA[‡]

Gozzani J L, Tardelli M A, Stavale J N, Hatanaka R — Efeitos da injeção subaracnóidea de metilmelubrina sobre a medula do cão. Rev Bras Anest 32: 5: 303 - 305, 1982.

Os autores estudaram experimentalmente o efeito da metilmelubrina sobre a medula do cão, com a finalidade de observar seu possível efeito neurolítico.

Os resultados mostraram necrose dos cornos anteriores e posteriores da área da medula que entrou em contato com a droga, com sinais irreversíveis durante o período de observação dos animais.

Unitermos: ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICO, ANIMAL: cão, metilmelubrina; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: regional, raquídea.

A PROCURA de um agente neurolítico eficiente, e com mínimos efeitos colaterais, tem preocupado os especialistas que manipulam pacientes portadores de dores crônicas.

Numa revisão da literatura encontramos, além dos neurolíticos clássicos, álcool^{2,3,4}, fenol^{1,4,5,6,7,8,10,11,13,14}, e o clorocresol¹⁹, o emprego do Irgapirim[®] (piramido + butazolidina) no tratamento da dor ocular crônica por infiltração retrobulbar¹².

Os bons resultados obtidos com Irgapirim[®], a ausência de complicações e a baixa toxicidade desta droga, nos induziram a testar experimentalmente em cães, outras drogas do mesmo grupo farmacológico.

Escolhemos para teste inicial a metilmelubrina, dado seu largo emprego em clínica, tanto por via oral como parenteral, embora na literatura não encontrássemos nenhuma referência sobre sua possível ação neurolítica.

Com esse objetivo injetamos por via subaracnóidea no cão metilmelubrina a 25% e estudamos seus efeitos sobre a medula.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 10 cães, de raça indefinida, pesando entre 10 a 15 kg, provenientes do biotério da Escola Paulista de Medicina e aparentemente saudáveis.

Os cães foram sedados com 2 ml de Rompum[®], permanecendo acordados e não reagindo a pequenos estímulos dolorosos. A seguir foram colocados em decúbito lateral e realizada a punção subaracnóidea através do hiato sacro com agulhas para raquianestesia (80 - 7). Constatada a posição correta da agulha, através de escoamento de liquor, injetamos uma solução de metilmelubrina a 25% em glicose a 7,5% num volume de 1 ml.

Imediatamente após a punção os cães foram postos em pé e transportados para gaiolas viveiros onde foram mantidos sob observação diária por 3 semanas, findas as quais, foram anestesiados com barbitúrico e relaxante muscular, sob ventilação controlada e realizada laminectomia para retirada da medula e exame por microscopia óptica.

RESULTADOS

Os cães logo após a injeção de metilmelubrina apresentaram paralisia dos membros posteriores, da cauda, perda de controle esfinteriano, e da sensibilidade dolorosa até a região do rebordo costal.

Essas alterações permaneceram durante todo o período em que foram observados (3 semanas), sem regressão.

Na microscopia óptica observou-se necrose do segmento da medula que estava clinicamente comprometido, necrose de cornos anteriores e posteriores, expressa por presença de corpos grânulo-gordurosos. (Figs. 1 e 2).

Esses corpos são formados por macrófagos que fagocitam restos da bainha de mielina.

O restante da medula estava íntegro não aparecendo sinais de autólise.

DISCUSSÃO

A metilmelubrina do mesmo grupo farmacológico do Irgapirim[®], de ação farmacológica sistêmica bem conhecida, de fácil obtenção nos levou a selecioná-la para iniciar a nossa experimentação.

Escolhemos o cão como animal para a experiência por ter sua anatomia e fisiologia bem conhecidas, o que facilita a técnica de punção e observação dos efeitos da droga injetada.

A via subaracnóidea foi utilizada para podermos ter segurança da localização da agulha e certeza que a droga entrou em contato com o Sistema Nervoso, o que nem sempre é possível com técnicas de bloqueios mais periféricos. Além disso a exuberância dos sinais de lesão medular facilitam uma observação mais precisa dos efeitos da droga.

‡ Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP

¶ Professora Assistente e Mestre da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina

§ Professor Assistente da Disciplina de Anatomia Patológica Sistêmica da Escola Paulista de Medicina

‡ Professor Assistente da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina

Correspondência para Judymara Lauzi Gozzani
Rua Botucatu, 740 Vila Clementino
04023 São Paulo, SP

Recebido em 15 de abril de 1982

Aceito para publicação em 18 de junho de 1982

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

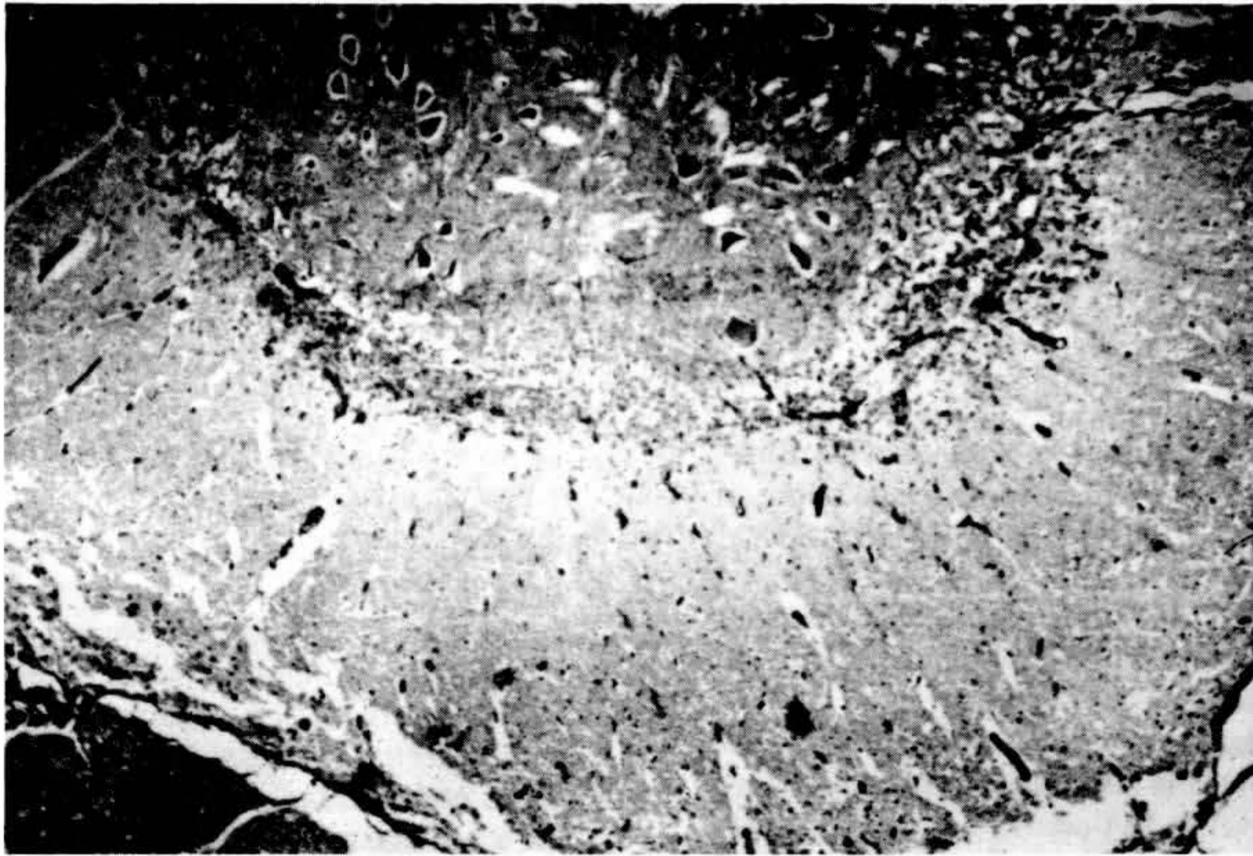


Fig 1 Substância cinzeta com neurônios necróticos H E 100 x.

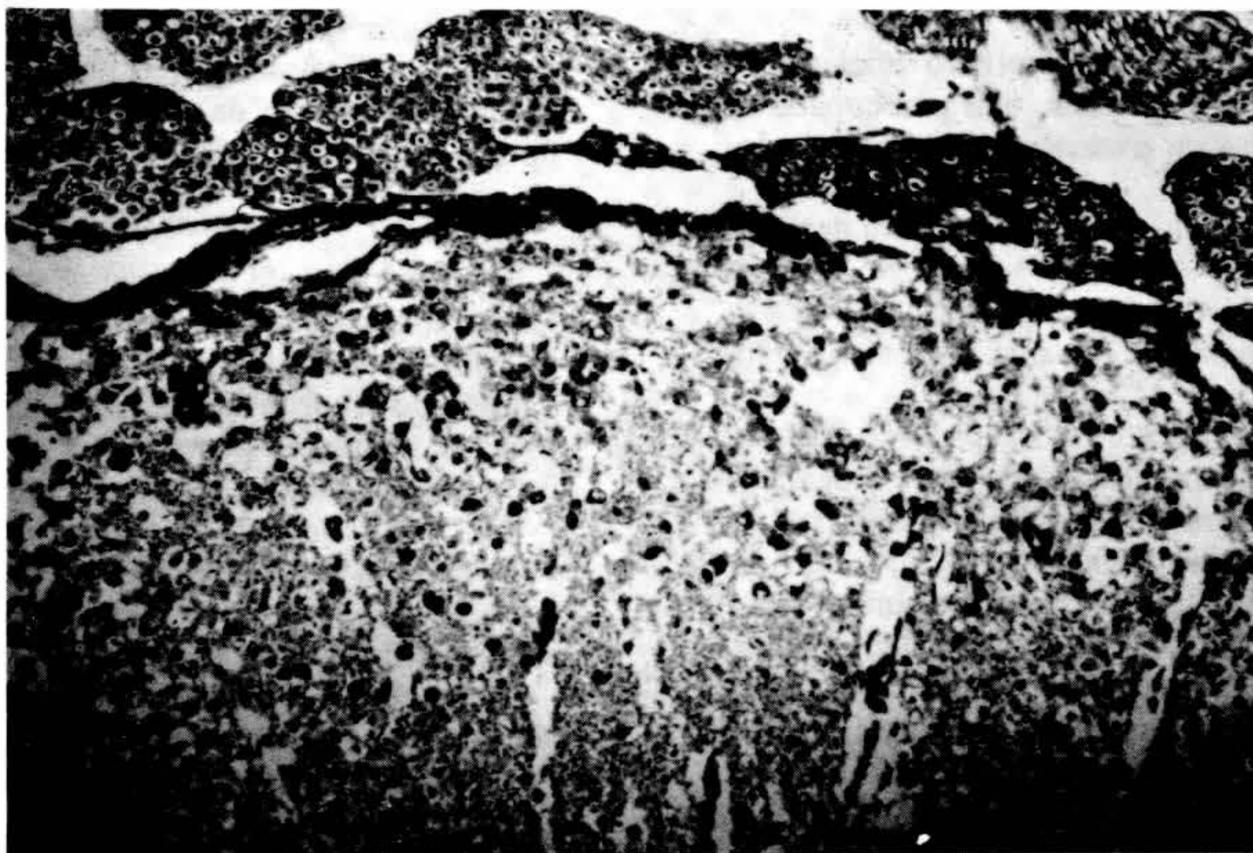


Fig 2 Substância branca com necrose caracterizada por células grânulo-gordurosas. H E 160 x

A concentração da metilmelubrina a 25%, que é 50% da utilizada por via parenteral, e se aproxima a empregada com o Irgapirim®.

A glicose a 7,5% para diluição, torna a solução hipertônica o que facilita o controle do nível de bloqueio.

No exame microscópico fizemos cortes de toda a medula para excluirmos a existência de lesão do tipo autolítica por falha técnica na sua retirada.

Este exame mostrou que as lesões encontradas foram unicamente devidas à ação da droga, não havendo componente de autólise.

Este estudo inicial abre perspectivas para a experimentação de outras drogas do mesmo grupo farmacológico, que poderão enriquecer o arsenal de neurolíticos no tratamento da dor.

Concluimos que:

1. A metilmelubrina na concentração de 25% em contato com a medula do cão provocou necrose dos cornos anteriores e posteriores.

2. As alterações foram irreversíveis durante o período observado.

Gozzani J L, Tardelli M A, Stavale J N, Hatanaka R – Spinal cord effects of intrathecal methylmelubrina injection. *Rev Bras Anest* 32: 5: 303 - 305, 1982.

The authors studied experimentally the effect of methylmelubrin on the canine medulla to observe its possible neurolytic effect.

The results showed necrosis of the anterior and posterior spinal horns which had come into contact with the drug, with irreversible signs during the period of observation of the animals.

Key Words: ANALGESICS, NON NARCOTICS: methylmelubrine; ANESTHETIC TECHNIQUES: regional, spinal: ANIMAL: dog

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown A S – Treatment of intractable pain by subarachnoid injection of carbolic acid. *Lancet* 2: 975 - 978, 1958.
2. Dogliotti A M – Traitement des syndromes douloureux de la périphérie par l'alcoolisation sub-aracnoïdienne des racines postérieures à leur émergence de la moelle épinière. *Presse Med* 1249, 1931.
3. Hay R C, Yonezawa T, Derrick W U – Control of intractable pain in advanced cancer by subarachnoid alcohol block. *JAMA* 169: 1315 - 130, 1959.
4. Iggo A, Walsh E G – Selective block of small fibres in spinal roots by phenol. *Brain* 83: 701 - 708, 1960.
5. Laurie H, Vanasupa P – Comments on use of intraspinal phenol-Pantopaque for relief of pain and spasticity. *J. Neurosurg* 20: 60 - 63, 1963.
6. Maher R M – Relief of pain in incurable cancer. *Lancet* 1: 18, 1955.
7. Maher R M – Neurone selection in relief of pain. *Lancet* 1: 16, 1957.
8. Maher R M – Intrathecal and subdural phenol. Two forms of pain. *Lancet* 1: 895, 1960.
9. Maher R M – Intrathecal chlorochresol in the treatment of pain in cancer. *Lancet* 1: 965 - 967, 1963.
10. Mark V H, White J S, Zewas N T, Ervim F R, Righardesen E P – Intrathecal use of phenol for the relief of chronic severe pain. *New England J. Med* 267: 589, 1962.
11. Natham P W, Scott T G – Intrathecal phenol for intractable pain. *Lancet* 1, 76 - 80, 1958.
12. Silva J L L – Injeções retrobulbares de Irgapirim. *Arq. Bras. Oftal* 37: 126 - 129, 1974.
13. Stovner J, Endresen R – Intrathecal Phenol for cancer Pain. *Acta Anaesth. Scand* 16: 17 - 21, 1972.
14. Tank T M, Dohn D F, Gardner W J – Intrathecal injections of alcohol or phenol for relief of intractable pain. *Clev. Clinic Quartely* 30: (3), 111 - 117, 1963.

BETA - ENDORFINA INTRATECAL PRODUZ INTENSO EFEITO ANALGÉSICO NO HOMEM

Vinte e oito pacientes foram estudados e divididos em dois grupos. No primeiro grupo 14 pacientes entre 29 e 68 anos portadores de dor crônica metastática, receberam 3 mg de beta-endorfina sintética diluídos ou em 3 ml de glicose a 5% (9 pacientes) ou em 3 ml de salina (5 pacientes), por injeção intratecal em L₂ - L₃. Foram monitorizados a intensidade da dor, EEG, ECG, frequência do pulso, frequência ventilatória, gases sanguíneos, temperatura e nível de consciência. Todos os 14 pacientes apresentaram alívio completo da dor, entre 1 e 5 min após a injeção. A duração média da analgesia foi de 33,4h (22,5 - 73,5h). Não se observou depressão ventilatória, hipotensão, hipotermia, ou catatonia.

O segundo grupo consistiu de 14 pacientes grávidas a termo, 7 primíparas e 7 múltiparas, com gravidez normal. A beta-endorfina na dose de 1 mg diluída em 1 ml de salina foi injetada por via intratecal em L₃ - L₄ quando a dilatação cervical atingiu 3,5 a 5 cm. As dores do trabalho de parto foram suprimidas completamente em 3 a 5 min, embora sensação de pressão no baixo abdômen e de bombeamento do perineo no momento das contrações permanecesse presente. A duração da analgesia foi de 18,8 ± 1,6h (12 - 32h). As contrações uterinas não foram afetadas, as parturientes permaneceram conscientes e cooperativas durante o parto. Não se observou nenhuma alteração cardiorrespiratória nas pacientes. Os recém-nascidos apresentaram índice de Apgar normal ao nascer. Como a beta-endorfina não penetra a barreira hematoencefálica fetal ela pode ser administrada com maior segurança que os opiáceos.

(Oyama T, Tin T, Yamaya R, Matsuki A, Guillemin R, Ling N - Intratecal use of beta-endorphin as powerful analgesic agent in man. Abstracts 8th Int Cong Pharmacology 1981, S 7 - 3).

COMENTÁRIO: Trata-se de relato altamente promissor do emprego de endorfina sintética para analgesia intratecal, principalmente no caso das parturientes. A beta-endorfin apresenta a grande vantagem de não ultrapassar a barreira hemato-encefálica fetal e por isso apresentar maior segurança que os opiáceos convencionais. Emprista especial relevância a este trabalho o fato de um de seus autores tratar-se de um dos últimos laureados com o Nobel de Medicina (Guillemin R). (Oliveira LF).