

PERMEABILIDADE DA DURAMATER ÀS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS (*)

III — Influência de concentrações crescentes de procaína injetadas no espaço peridural (Trabalho experimental)

DR. JAIME A. WIKINSKI
DR. JOSÉ USUBIAGA
REGINA L. W. DE WIKINSKI
MARCELA PONTREMÓLI
LILIA J. DE USUBIAGA

Há muitos anos que a anestesia peridural está incorporada às técnicas anestésicológicas, no entanto, o modo de ação dos anestésicos depositados no espaço peridural ainda é objeto de controvérsia. Apoiando a suposição de que o bloqueio nervoso é produzido fora da duramater ^(1, 2) estão os autores que sustentam como sítio de ação o próprio espaço peridural ⁽³⁾. A elucidação deste tema é de real importância prática devido às implicações clínicas que decorrem do mecanismo de ação.

Após as experiências clínicas de Frumin e col. ⁽⁴⁾, Foldes e col. ⁽⁵⁾ e as de laboratório levadas a cabo por Rudin e col. ⁽³⁾ e pelo nosso grupo ⁽⁶⁾ não cabe qualquer discussão sobre a realidade da passagem ou difusão das soluções anestésicas para o espaço sub-aracnoideo (ES), uma vez injetadas no espaço peridural (EP). Porém, o simples enunciado deste fato comprovado não basta para esclarecer completamente o sítio do bloqueio. Isto se evidencia por uma revisão da bibliografia, onde encontram-se dúvidas, mesmo nos autores que

(*) Trabalho realizado na Cátedra de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas de Buenos Aires e no Instituto de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia e Bioquímica de Buenos Aires, com a subsídio do Conselho Nacional de Investigações — Apresentado ao VI Congresso Latino Americano de Anestesiologia, Lima, Peru — outubro de 1962. (Nota da Redação: Traduzido do original em espanhol.)

aceitam o aparecimento de anestésicos no líquido céfalo raquidiano (LCR) após a injeção peridural (10).

Objetivo do trabalho

Com a intenção de encontrar uma interpretação adequada para os achados clínicos observados no curso da anestesia peridural e analisar os mecanismos subjacentes, estudamos, nesta etapa de nossas experiências, a influência de concentrações de soluções de procaína sobre a passagem do anestésico para o LCR.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 43 cães mestiços, de peso variável. Sob anestesia com tiopental (30 mg/kg) efetuou-se a intubação traqueal e respiração controlada com a bomba Starling, com ar ambiente. A artéria femoral foi cateterizada até a aorta abdominal, bem como a veia femoral e a veia cava inferior, para a leitura de pressões.

A disposição anatômica das apófises espinhosas e dos arcos vertebrais no cão tornam incerta a localização do EP por punção, sendo necessária a abordagem cirúrgica do referido espaço. Com o animal em decúbito lateral esquerdo realiza-se uma lombotomia na altura de L5-L6, com ressecção das apófises espinhosas e lâminas correspondentes. Uma vez descoberta a duramater, a escassez de LCR no cão requer a realização de uma preparação fisiológica que possibilite a retirada de amostras seriadas (Figura 1). Emprega-se uma dupla laçada ao redor dos envoltórios medulares, que uma vez ajustadas acima do ponto de penetração do cateter raquideo inferior (CRI) o isola completamente do EP, impedindo a contaminação do ES com soluções injetadas periduralmente. Punciona-se a cisterna magna por via cervical transcutânea, com agulha de Tuohy 16, ponta de Huber, e após a saída de pequena quantidade de LCR introduz-se um cateter de 0,5 mm, cerca de 5 cm, em direção caudal. A colocação correta do cateter é evidenciada por movimentos da musculatura auricular (sinal da orelha) e do pescoço, ao produzir-se a estimulação das respectivas raízes. A agulha de punção é retirada e o cateter é ligado ao sistema perfusor; após cerca de 3 a 4 minutos de perfusão o ES está cheio. A seguir, punciona-se a duramater lombar no local abordado cirurgicamente: o saco dural túrgido e a saída da solução introduzida por via cisternal indicam uma boa marcha da perfusão. Através do orifício da punção se introduz um cateter de 1 mm de diâmetro, cerca de 8 a 10 cm em direção cefálica,

e fixa-se-o com as laçadas, para que a solução perfundida goteje livremente nos frascos de colheita. Por dissecação romba se coloca um terceiro cateter, êste no espaço peridural, em direção cefálica, 8 a 10 cm, até o nível do cateter raquídeo inferior. Radiograficamente se controla a localização dos cateteres. Uma vez regularizado o gotejamento, a uma velocidade de 15-20 gôtas por minuto (0,4 a 0,7 ml/minuto), e comprovada a colheita regular de amostras brancas, procede-se

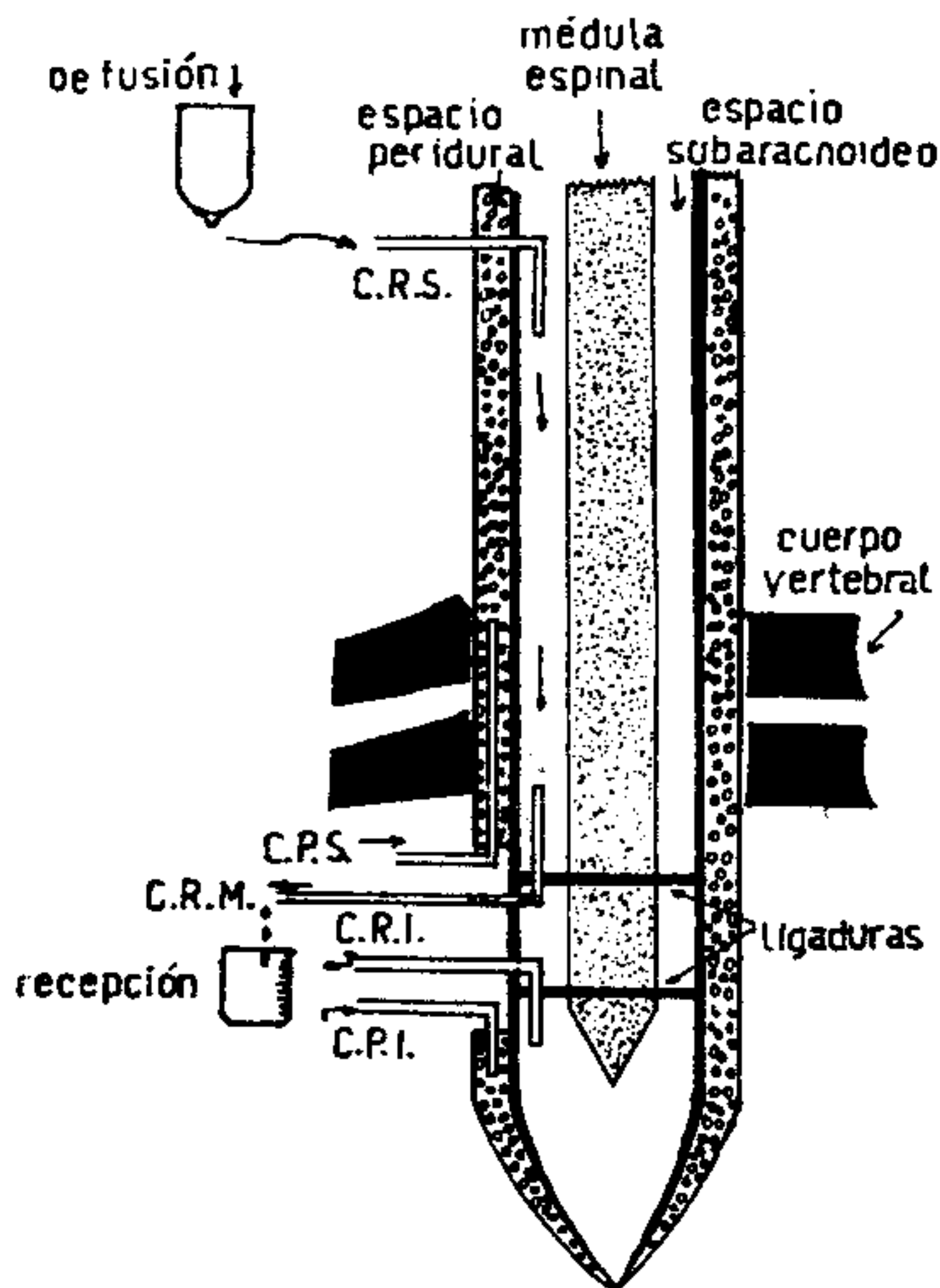


FIG. 1 — ESQUEMA DO METODO: CRS — cateter raquídeo superior colocado por punção cisternal, pelo qual se injeta o líquido de perfusão; CPS — cateter peridural superior colocado sob visão direta após uma ampla laminectomia entre L4 e L5, pelo qual se injeta a solução anestésica; CRI — cateter raquídeo inferior colocado por punção direta da duramater e dirigido para o espaço sacro, isolado do CPS por uma ligadura inferior, formando assim uma cavidade fechada (sòmente utilizado nos casos iniciais dêste grupo de experiência); CPI — cateter peridural inferior.

a injeção de 0,5 mg/kg de procaína, em concentrações variáveis de 0,5 a 5%, no espaço peridural. As 4 (quatro) primeiras amostras são extraídas cada 3 minutos, as 4 (quatro) seguintes cada 5 minutos e as restantes cada 10 minutos, até completar os 50 a 90 minutos de perfusão.

A partir do cão 14, eliminamos o sistema de diálise estático que colocávamos no fundo do saco dural ao nível do sacro, pois complicava o "modus operandi". Até o cão TQ 27, inclusive, a perfusão foi realizada com o animal em decúbito lateral esquerdo. Nos seguintes foi empregado o decúbito dorsal.

Num caso (TQ 24) a dose única foi injetada antes do sacrifício do animal. Sangue arterial e urina foram extraídos em alguns casos afim de comprovar a presença de procaína ou seus metabolitos.

As determinações de procaína foram realizadas segundo o método de Banfi para sulfamidas⁽¹⁵⁾, modificado por um de nós (R.L.W.)

Em todos os casos foi traçada a curva de recuperação de procaína em relação ao tempo e se correlacionou a recuperação média, expressa em gamas por minuto, com as concentrações, volumes e doses absolutas injetadas.

RESULTADOS

1 — *Dados clínicos*: As maiores cifras de hipotensão e bradicardia foram observadas com concentrações elevadas, associadas a porcentagens altas de procaína no LCR (TQ 14 = 18%) e não com maiores taxas de concentração hemática.

2 — *Procaína no sangue*: A presença de procaína no sangue foi maior nos momentos iniciais da injeção; posteriormente não pode ser dosada. Seu aparecimento e porcentagem não guardaram relação com as concentrações injetadas.

3 — *Permeabilidade da duramater e curva de recuperação*: Em todos os animais se obtiveram concentrações variáveis, sempre significativas, de procaína no LCR. O momento em que a procaína aparecia no LCR variou entre 2 a 7 minutos; as concentrações máximas, expressas em mg%, se obtiveram entre 5 e 15 minutos após a injeção peridural (Tabela I). As concentrações máximas variaram entre limites amplos, todavia as cifras maiores corresponderam aos animais que receberam concentrações mais altas. Não foi encontrada uma relação entre o cume da curva de recuperação e a concentração injetada.

Logo depois de uma subida precoce, a curva inicia uma descida em duas etapas: uma rápida e outra lenta, tendendo a ser assintota em relação ao eixo do tempo. Nos casos de dose única em animais sacrificados, a parte inicial apresenta as mesmas características, porém a descida é mais regular, sem existir uma distinção nítida em dois segmentos, como foi assinalado para os animais vivos. O decréscimo da passagem de procaína é menor, dando um tipo de curva mais extensa. Em alguns cães "in vivo" foi encontrada uma configuração

semelhante e que coincidiu com estados hipotensivos acen-
tuados.

As concentrações mínimas foram encontradas com maior
frequência entre 40 e 60 minutos. A mínima obtida aos 50
minutos foi no cão TQ 10 com 0% e a máxima no TQ 41 com

TABELA I

CÃO N.º	%	CONC. MAX. MG. PROC. %	MIN.	CONC. MIN. MG. PROC. %	MIN.	CONC. MG. PROC. % AOS 50 MIN.
5	1	9,2	50	2,6	35	9,2
35	1	11,4	23	4,0	53	5,2
10	1	19,6	5	0,0	45	0,0
11	1	25,3	15	0,0	84	9,7
16	1	28,3	14	5,2	59	5,0
17	1	39,6	9	3,5	18	8,5 (40')
31	1	23,0	15	5,0	51	5,0
40	1	34,5	10	7,7	60	10,0
6	2	40,0	10	0,6	50	0,6
8	2	16,6	21	10,4	50	5,0
9	2	21,9	25	3,6	75	20,7
23	2	41,9	13	7,0	53	7,0
30	2	37,3	15	6,9	60	10,0
38	2	34,7	19	18,0	48	18,0
39	2	38,4	10	11,3	60	15,0
7	2	19,2	35	8,4	60	11,5
19	3	12,3	17	1,5	61	4,5
25	3	24,4	10	13,8	40	15,5
41	3	41,3	9	26,0	50	26,0
12	4	20,3	6	3,0	60	4,6
21	4	16,2	6	8,0	56	8,8
26	4	55,0	11	11,0	45	9,0
29	4	30,5	10	5,0	50	5,0
43	4	50,0	26	38,4	51	38,4
15	5	26,7	27	16,8	58	19,8
27	5	7,5	22	37,5	27	6,8
33	5	12,3	6	8,0	50	8,0
28	5	11,5	10	12,0	50	12,0

26 mg%. Somente em três oportunidades as cifras chegaram
a zero: TQ 10 aos 45 minutos, TQ 11 aos 84 minutos e TQ 6
aos 80 minutos.

Tendo em conta esta tendência assintótica da última parte das curvas, aceitamos que prolongando-se a colheita aumentaríamos o total de solução recuperada, sem trazer nenhum elemento esclarecedor; pelo contrário, dada a continuidade da perfusão, nivelariamos as cifras de recuperação média, com o que as diferenças de concentrações se tornariam menos aparentes. Isto nos levou a considerar os dados de recuperação correspondentes a 50 minutos.

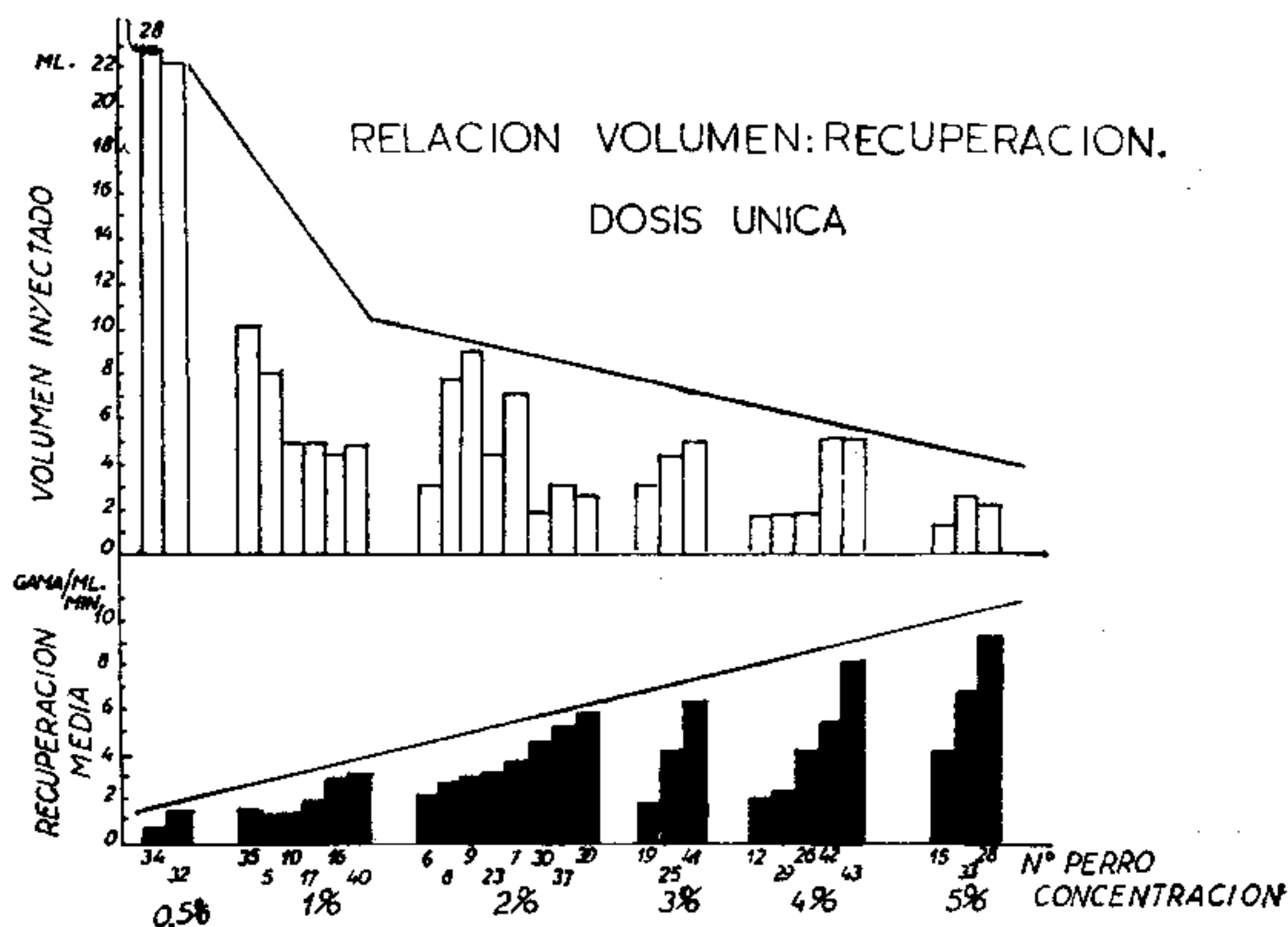


FIG. 2 — Relação entre a recuperação média e o volume e concentração da solução anestésica injetada. — Quanto maior a concentração, maior é a recuperação, a despeito da diminuição do volume da solução injetada. Nos casos de concentrações baixas (0,5 e 1%) pode-se notar uma relação inversa entre o volume injetado e a recuperação, especialmente naqueles em que foram empregados grandes volumes. Nas concentrações entre 3 e 5% a relação entre volume e recuperação é direta: maior volume, maior recuperação média.

4 — *Influência da concentração da solução injetada sobre a recuperação média:* O fato mais significativo deste trabalho é a observação que a recuperação, expressa em gamas/ml/minuto,, é diretamente proporcional à concentração de procaína injetada no EP. Nêste aspeto a concentração tem primazia, em importância, sobre o volume, quando se comparam os diferentes grupos entre si. Assim, apesar de se injetar volumes pequenos, nos casos em que se usaram soluções concentradas (3, 4, 5%) as cifras de recuperação média

são mais elevadas do que nos casos de concentrações abaixo de 3%, onde o volume da solução foi sensivelmente maior (Figura 2).

Nos animais com concentrações a 0,5 e 1% além de obter-se as menores recuperações de tóda a série nota-se uma relação inversa entre o volume injetado e as cifras médias recuperadas. Nos cães que receberam procaína a 2%, e onde afluem os volumes médios (entre 2 e 9 ml), não há nenhuma relação entre estes e a recuperação média. Por outro lado, nos casos em que se utilizaram soluções a 3, 4 e 5%, quando um maior volume era injetado (em comparação com os do mesmo grupo) parecia haver uma maior recuperação. As pequenas variações que se podem apreciar em cada grupo são atribuíveis a diferenças anatômicas no pêso e tamanho dos animais de experiência.

DISCUSSÃO

Um dos aspectos mais apaixonantes e o que tem suscitado mais controvérsias nos estudos realizados sôbre anestesia peridural é o sítio ou local de ação dos agentes alí depositados. A teoria mais difundida e aceita pela maioria é a que propugna uma ação fora da duramater, seja nos buracos intervertebrais, seja no espaço paravertebral.

A verificação da existência de anestésico no ES após uma injeção peridural reformulou a questão, porém, aparentemente, não permitiu encontrar-se uma solução definitiva.

Nossos estudos anteriores, em casos clínicos (7), mostraram que, no homem, há uma passagem de concentrações apreciáveis de procaína para o espaço sub-aracnoideo, quantidades que se encontravam dentro dos valores que Helrich e col. (8) consideram bloqueadores da condução nervosa. As experiências de Rudin e col. (3) e as observações de Frumin (4) parecem concordar neste sentido. Foldes (5, 9), por outro lado, comprovou uma discrepância bastante acentuada entre as concentrações sub-aracnoideas de 2-clóro-procaína após a sua injeção peridural e o aparecimento, e duração, da analgesia, o que o levou a deduzir que a presença do anestésico no LCR é independente da ação bloqueadora. Sua passagem se realizaria através dos fundos de saco duros que acompanham a raízes medulares em parte do seu percurso. Não temos referências sôbre outras concentrações, além da de 3% empregada por este autor; o grande volume injetado pelo autor (33 ml) também chama a atenção. Bromage (10), por sua vez, aceita o esquema de Foldes, no sentido de que a presença de anestésico no LCR segue ou acompanha o bloqueio nervoso

e considera que são os elementos vasculares, capilares e linfáticos das estruturas endoneurais que conduzem o anestésico às raízes espinhais e aos espaços sub-piais da medula; daí, por uma simples diferença de concentração (gradiente) passaria ao LCR. A injeção de um anestésico no EP teria portanto duas conseqüências que nos interessam: 1) dispersão pelo espaço de acordo com os acidentes anatômicos, volume utilizado e velocidade de injeção; 2) difusão sub-dural e sub-pial, após fixação periférica no nervo mixto, isto é, por fora do envoltório dural.

É evidente que não se pode desconhecer os argumentos mencionados por estes autores para explicar o mecanismo do bloqueio e o aparecimento de anestésico no LCR. Vamos discutir-los a seguir, aceitando desde já que o manguito dural seja um local importante, ainda que não seja o único, de passagem das soluções para o ES. No entanto, outros fatos nos levam a sugerir um outro mecanismo que de forma primitiva ou simultânea pode ser o gestor do fenômeno analisado. Nos baseamos em argumentos clínico-experimentais e anatômicos.

Em primeiro lugar comprovamos, nos casos humanos estudados, um certo paralelismo entre a concentração da droga no LCR e o início, manutenção e desaparecimento da analgesia. (Figura 3).

Em segundo lugar, e como corolário do presente trabalho, verificamos o aparecimento precoce de procaína no LCR, em concentrações elevadas, que com o correr do tempo tornavam-se muito baixas. Se bem que as condições de nossas experiências diferem das de Foldes, o fato evidente é que com concentrações e volumes peridurais dados encontram-se, *rapidamente*, concentrações elevadas de procaína no LCR e, *paralelamente*, manifestações objetivas do bloqueio (hipotensão, bradicardia, modificações respiratórias, analgesia, etc.), que se instalam precocemente e persistem depois que o cume da curva foi atingido.

Se o mecanismo do aparecimento da procaína no LCR fôra aquele mencionado por Bromage, era de esperar que as concentrações máximas aparecessem mais tardiamente, em relação ao momento da injeção.

Em terceiro lugar, se o deslocamento da solução anestésica é realizado através dos elementos vasculares do endoneuro, êle deveria cessar em condições de parada cardíaca, várias horas depois da morte. As nossas experiências comprovaram o contrário (TQ 22).

Há um quarto argumento, importante e de aplicação clínica, a favor de uma difusão primitiva ou primária, precoce,

da solução de procaína através da duramater. É um fato clínico conhecido que o agente anestésico injetado em concentrações elevadas produz um bloqueio mais extenso do que o mesmo volume em concentrações menores ⁽¹⁰⁾. Na nossa série, quando utilizamos concentrações elevadas e volumes mínimos encontramos os valores mais importantes de hipotensão.

As vezes o volume injetado é tão pequeno que a extensão do bloqueio não pode ser explicada, de nenhuma maneira, por uma dispersão longitudinal no EP. Se o único mecanismo fun-

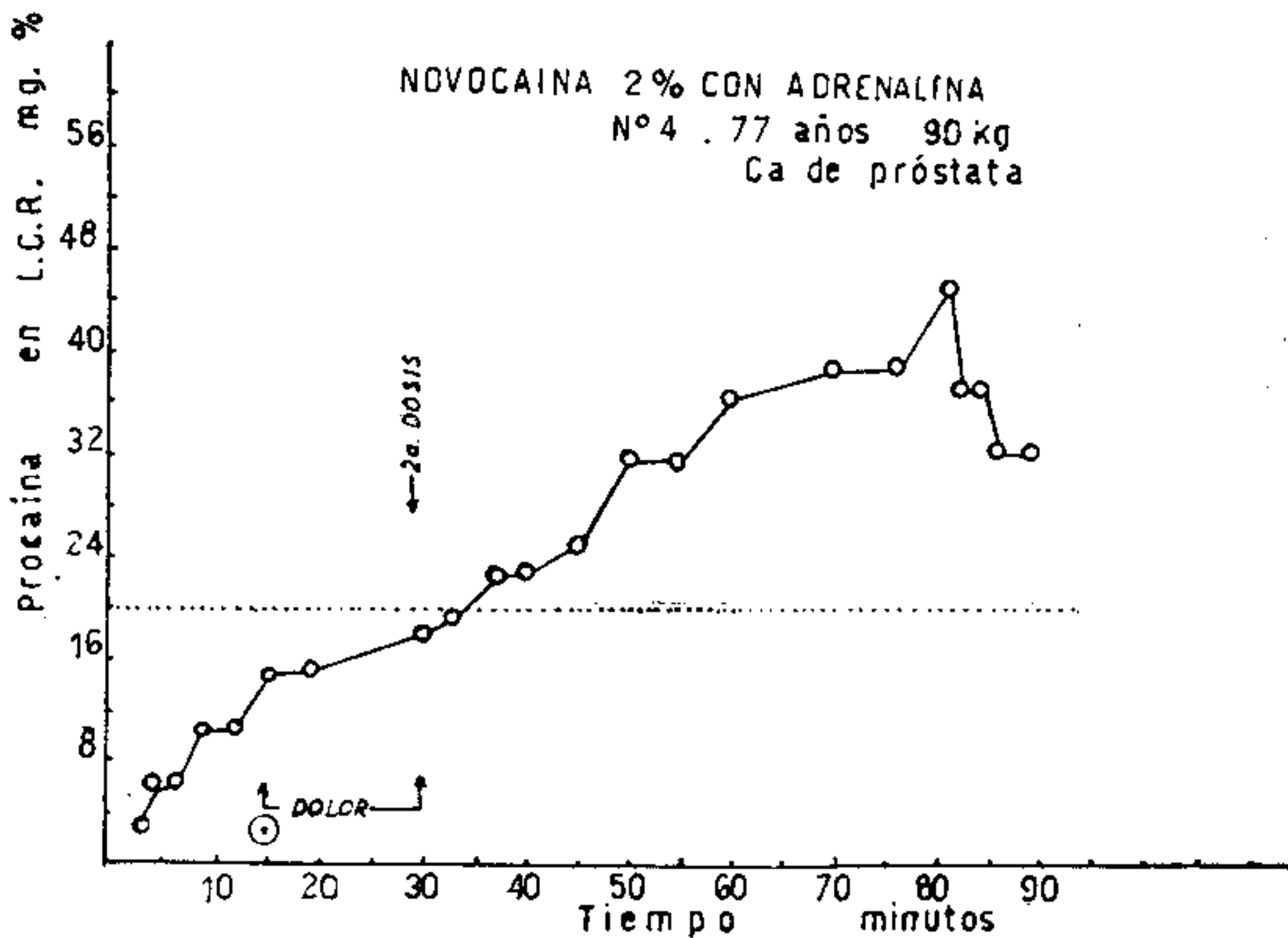


FIG. 3 — Curva de recuperação, no homem, após a injeção peridural de procaína a 2% com epinefrina. A linha de pontos representa concentrações consideradas por Helrich e col (8) como passíveis de produzir bloqueio subaracnóideo. A analgesia se inicia quando as cifras se aproximam dessas concentrações e persiste até o final da operação, coincidindo com a supressão da colheita de amostras.

cionante fosse aquele mencionado pelos autores citados, poderia explicar-se a maior ou menor quantidade de procaína no ES, porém não se explica a amplitude do bloqueio, considerando concomitantemente inativas as concentrações encontradas no LCR. As nossas experiências mostram uma relação direta entre concentração e difusão para o LCR, mesmo quando os volumes foram progressivamente reduzidos. Estes fatos não se enquadram no panorama do bloqueio extradural, enquanto, por outro lado, ajustam-se perfeitamente num esquema baseado no mecanismo sub-dural de bloqueio.

O aumento da passagem de procaína para o LCR em função das concentrações (relembramos a semelhança das quantidades absolutas injetadas) leva-nos a pensar que o fator "gradiente de concentração" de ambos os lados da membrana é o mais importante, muito mais importante do que as variações de volume. Isto passa para a hierarquia dos fenômenos físicos e do comportamento semipermeável da membrana limitante, que obedecem as leis gerais da diálise.

Com a comprovação deste aumento da difusão para o LCR em relação às concentrações, é difícil admitir que o principal sítio ou local de passagem seja limitado a determinadas porções dos envoltórios nervosos (neste caso os manguitos duros e o neurilema), dado que o seu contato com pequenos volumes de solução é improvável e incerto. É fácil comprovar a diferença entre 2,2 ml da solução a 5% (110 mg) e 22 ml da solução a 0,5% (110 mg). No primeiro caso apenas algumas raízes ou nervos entrarão em contato com a solução, enquanto no segundo exemplo a solução "banhará completamente a emergência de todos os pares raquídeos do animal. Será difícil aceitar que aquele pequeno volume de solução entre em contato com muitas zonas seletivamente permeáveis, pois, além do volume reduzido, deve ser levado em conta a presença de outros elementos de escape da solução: tecido adiposo, vascular, etc. É mais provável que a passagem para o LCR não seja função de zonas limitadas, porém um processo geral, com diferenças regionais condicionadas, presumivelmente, pela espessura da membrana.

Após estas considerações sobre o sítio ou local do bloqueio, passaremos a considerar o mecanismo do bloqueio.

Mecanismo do bloqueio

Segundo Bromage (10) a procaína chegaria às raízes medulares por via extradural e através delas seria "excretada" (as aspas são nossas) para o LCR, isto é, a presença de procaína no LCR é consequência e não causa do bloqueio. Isto explicaria a aparente discordância entre os níveis de 2-cloroprocaína e analgesia da publicação de Foldes (5). Esta explicação nos parece discutível, não tanto por termos observado uma concordância entre porcentagem sub-dural de procaína e analgesia nos casos humanos, porém e principalmente porque este transporte e excreção ativa de uma substância que percorre um caminho para chegar ao LCR necessita de tempo, fato que não encontramos nas nossas experiências em cães (doses elevadas e precoces de procaína no ES). Observamos igualmente que o aparecimento de procaína no ES é independente de toda atividade circulatória, ocorrendo não somente em condições de hipotensão acentuada, porém mesmo

após a morte do animal. Ora, considerando que o tecido nervoso primeiramente "fixa" o anestésico para ser bloqueado e secundariamente o elimina para o LCR, conclui-se que, em teoria, deveria haver uma retenção crescente do anestésico nos nervos, até a sua completa saturação (bloqueio motor), o que não explica a obtenção de cifras crescentes de procaína no ES com o aumento progressivo da concentração e em presença de paralisia intercostal, nos nossos animais de experimentação. Por outro lado, Bromage, empregando volumes constantes e concentrações progressivamente maiores, no homem, obteve bloqueios cada vez mais extensos. Tal fato nos sugere o inverso da interpretação dada por aquele autor, isto é, que apesar de existirem menos manguitos em contato com o anestésico se obtém bloqueios cada vez mais extensos em virtude de uma maior passagem *primitiva ou primária* para espaço sub-dural e através do LCR uma fixação em maior número de metâmeros. Em nossas experiências, quando aumentamos as concentrações comprovamos bloqueios mais extensos, até chegar à parada respiratória (em alguns animais), apesar da redução do volume. A interpretação que formulamos parece mais adequada e capaz de explicar as aparentes discordâncias (Figura 4).

Há outros argumentos, de natureza anatômica, que devem ser levados em conta ao analisar os mecanismos de ação da anestesia peridural. É um fato conhecido, desde o início da anestesia caudal, as dificuldades que se apresentam quando se deseja bloquear os metâmeros lombo-torácicos através desta via. São necessários grandes volumes de anestésico dada a grande capacidade do espaço sacro, o fácil escape da solução através dos buracos sacros e as aderências do saco dural ao osso. No entanto, sabemos que os segmentos sacros inferiores são facilmente bloqueados por punções lombares médias do espaço peridural, mesmo que sejam utilizados volumes relativamente pequenos de anestésico. Se o argumento anteriormente apresentado é válido para explicar os entraves à dispersão longitudinal, para os segmentos lombo-torácicos, da substância injetada na região caudal, o mesmo deveria também ser válido quando a injeção é lombar. No entanto tal não ocorre. Injetando-se 10 ml de lidocaína a 2% entre L2-L3 se obtém um bloqueio entre D12 e S5. Pode ser provado radiograficamente, que a solução anestésica radio-opaca se desloca predominantemente para a região torácica é com este volume (10 ml) é muito raro que a solução atinja a zona peridural correspondente a S5; no entanto, apesar de não haver contato entre a solução anestésica no espaço peridural e as raízes sacras, que a este nível estão recobertas pelo saco meningeo, há um efetivo bloqueio analgésico. Se aceitarmos que o blo-

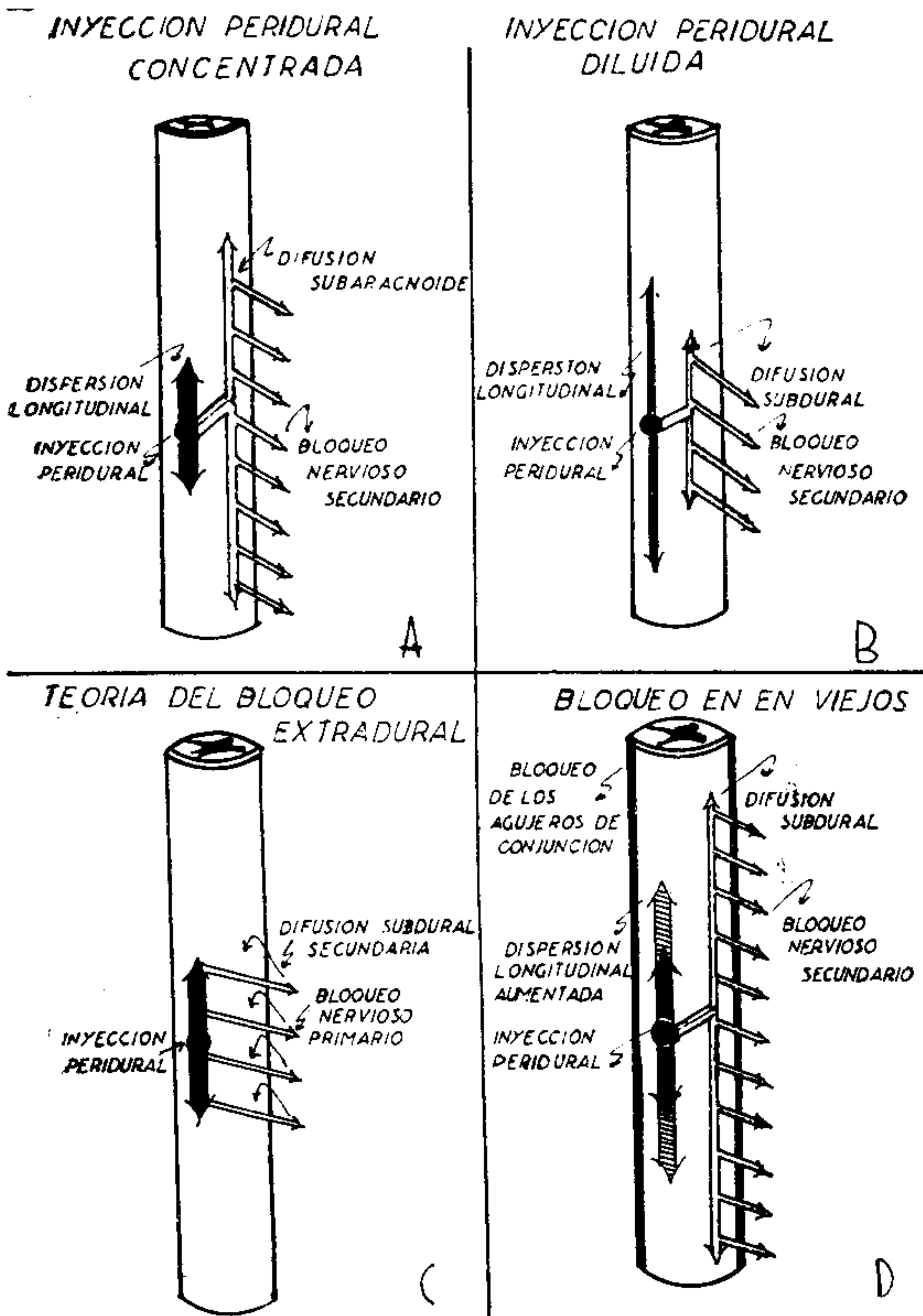


FIG. 4 — Esquema representando as teorias que sustentam mecanismos de ação das soluções anestésicas injetadas no espaço peridural. A) A injeção de um pequeno volume de uma solução concentrada produz pouca dispersão longitudinal, incapaz de justificar o extenso bloqueio resultante. O bloqueio nervoso seria pois secundário à difusão subaracnóidea do anestésico. B) As soluções diluídas apesar de sua ampla dispersão longitudinal pelo espaço peridural, produzem um bloqueio pouco extenso, pois é escassa a quantidade de agente que se difunde para o espaço subaracnóideo. A difusão subdural: é fundamentalmente função

(continuação da legenda na página seguinte)

queio se realize no ES esta aparente contradição fica esclarecida, pois tôdas as raízes sacras estão unidas logo após o cone medular (L1), formando a cauda de cavalo.

Todos concordam que no velho ⁽¹¹⁾ o bloqueio é mais extenso para o mesmo volume e quantidade de anestésico utilizado. A razão dêste fato seria uma maior dispersão longitudinal da solução no EP, devido à obstrução da principal via de escape, os buracos de conjugação, por processos próprios da idade ^(11, 12). Porém, se êstes orifícios estão fechados, temos que aceitar que a extensão do bloqueio é independente, pelo menos nesta situação, da passagem paravertebral da solução, e que nos metâmeros dorsais, onde o nervo mixto se forma no conduto intervertebral ou além dêle, também haveria uma falta de contato da solução com o manguito dural. O mesmo Bromage, na sua principal obra, reproduz uma radiografia contrastada, onde apesar da solução permanecer numa situação axial, sem o clássico escape lateral que temos visto nas peridurografias diagnósticas ⁽¹³⁾, houve um bloqueio atingindo o nível da dispersão da solução. Esta observação também é válida para a nossa crença na passagem dural da solução e posterior ação bloqueadora, já que para um dado volume de anestésico a superfície de exposição da dura será maior no velho do que no jovem, pois êste conserva expeditas tôdas as vias de escape intervertebrais. A importância da superfície dural exposta à difusão da procaína, do EP para o ES, aparece de forma sugestiva nos nossos resultados. Dissemos que com concentrações baixas (0,5 e 1%) a recuperação média diminui, mesmo quando se injetam quantidades apreciáveis da solução; explica-se tal fato quando levamos em consideração que a introdução de grandes volumes aumenta a capacidade do EP e, portanto, é menor a quantidade absoluta de anestésico em contato com a duramater, capaz de passar para o ES ⁽¹⁾. Com volumes médios (menores de 9 ml) e concentrações a 2% não existe esta relação inversa. Nossas observações con-

FIG. 4 (continuação)

da concentração. C) Por outro lado, a teoria do bloqueio extradural sustenta que a presença de anestésico no espaço subaracnoideo é secundária à sua fixação pelo nervo, fora da duramater, e as concentrações no líquido cefalorraquidiano não são bloqueadoras. Segundo êste mecanismo não fica esclarecido por que os volumes pequenos de soluções concentradas produzem bloqueios extensos e precoces. D) No velhos, a dispersão da solução anestésica ao longo do espaço peridural é mais extensa porque os buracos de conjugação estão bloqueados pelo processo de envelhecimento e a difusão para o espaço subaracnoideo é maior porque há uma maior superfície dural em contacto com a solução. Como consequência o bloqueio é mais extenso do que aquele observado com a mesma solução e volume, num paciente jovem. A teoria do bloqueio extradural não pode explicar esta diferença.

cordam com as de Rudin e cols. (3) sôbre a capacidade total do EP no cão; ela ultrapassa ligeiramente os 10 ml, nos animais de porte médio. Devemos assinalar que, apesar do volume que escapa para o espaço intervertebral, a taxa de recuperação procaínica é baixa, nos casos de concentrações de 0,5 a 1%, sugerindo que nestas concentrações a via transneurral para a difusão de drogas é discutível.

Pelas razões expostas achamos que o local mais apropriado para difusão dos agentes anestésicos depositados no EP é a duramater; a difusão trans-dural é a razão principal da presença de procaína no ES, principalmente quando se empregam soluções concentradas.

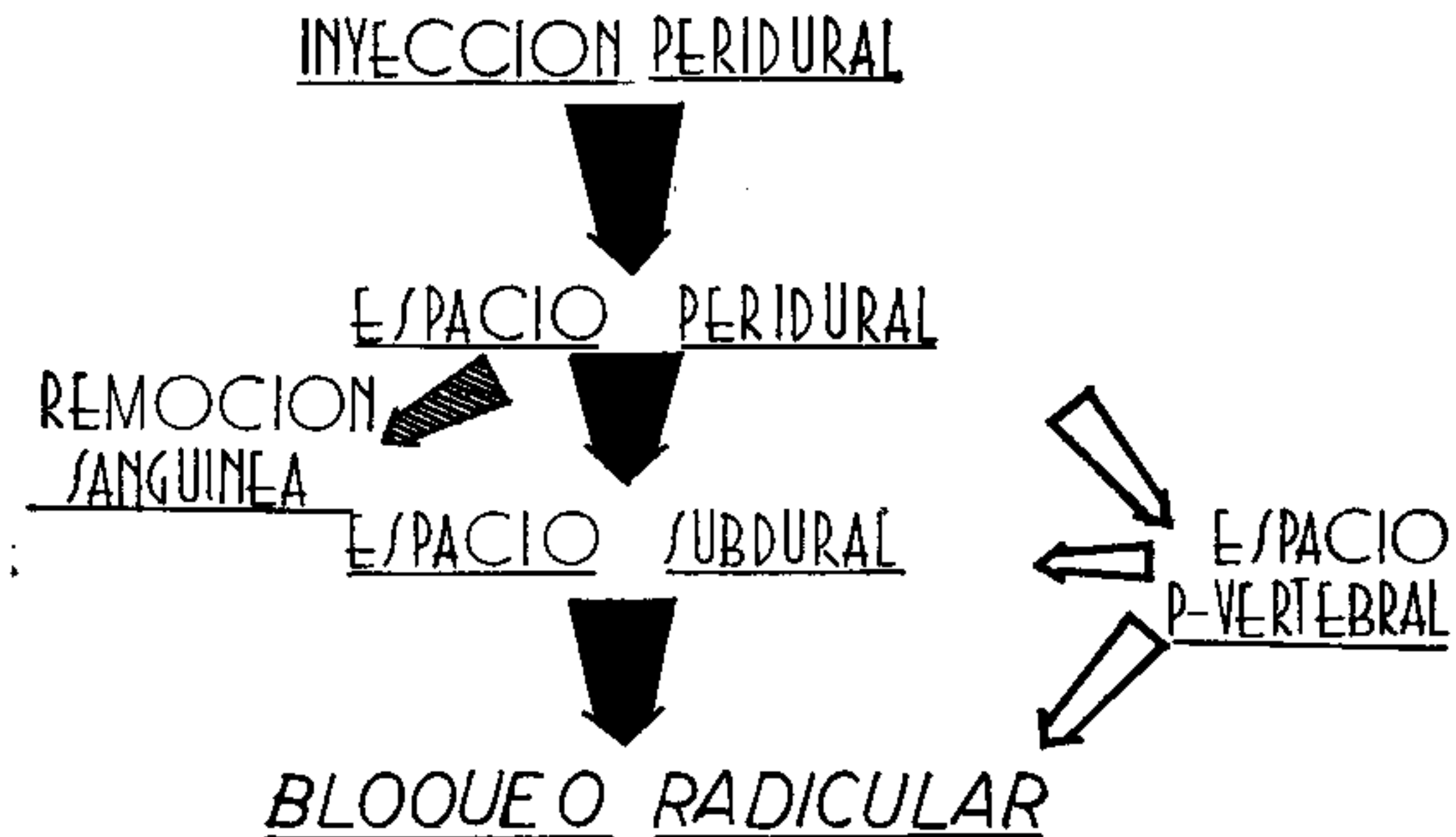


FIG. 5 — Cinética de uma dose única injetada no espaço peridural. A maior parte da solução é removida pela circulação (flecha listrada). No caso de soluções concentradas, grande quantidade da solução que resta difunde para o espaço subdural e produz o bloqueio radicular. Uma pequena parte escapa para o espaço paravertebral e também pode determinar o bloqueio dos elementos nervosos extradurais. Depois que o anestésico é "fixado" pelo nervo, este é capaz de "excretá-lo", parcialmente, para o líquido céfalo-raquidiano, por via centrípeta. As flechas brancas marcam a via de bloqueio, nos casos de concentrações baixas e grandes volumes de anestésico. As flechas negras mostram a seqüência logo após a injeção de uma solução concentrada.

É possível que este não seja o único mecanismo da anestesia peridural e que secundariamente haja outros, como aqueles descritos por Schober (14), Bromage (10) e Frumin (4), especialmente quando há uma grande dispersão transversal para o espaço paravertebral devido ao emprego de grandes volumes. Empregando-se concentrações superiores a 2% há grande possibilidade de que o bloqueio nervoso se realize por ação direta do anestésico sôbre as raízes medulares dentro do espaço sub-

-dural. Isto explica porque obtém-se bloqueios extensos apesar dos pequenos volumes utilizados, bloqueios muito mais extensos do que se poderia esperar por simples dispersão longitudinal no EP e dispersão transversal para os buracos de conjugação e espaço paravertebral.

Com soluções concentradas o bloqueio dependeria do equilíbrio entre a remoção sanguínea do anestésico no EP e a velocidade e concentração com que se difunde para o ES. Quanto maior o volume, maior será a superfície dural em contato com a solução e, conseqüentemente, maior será a taxa de procaína que atravessa essa membrana. Em casos de volumes médios é lícito esperar que a difusão se produza por mecanismo lateral. Nos casos de concentrações baixas e grandes volumes é possível que a difusão lateral seja o mecanismo predominante, dada a pequena taxa de procaína que atravessa a barreira. (Figura 5).

RESUMO E CONCLUSÕES

1. A duramater é permeável à procaína depositada no espaço peridural.
2. O fator preponderante que regula esta difusão é a concentração do agente empregado. As concentrações elevadas produzem uma grande difusão, tanto maior quanto maior o volume injetado. Com concentrações baixas (0,5 e 1%) a difusão é pequena, havendo, em linhas gerais, uma relação inversa entre o volume injetado e a recuperação média de procaína no espaço subdural. Nas concentrações, a 2% esta relação não é observada.
3. Quando se empregam concentrações elevadas o bloqueio é uma consequência da penetração do anestésico no espaço subdural. No caso de concentrações pequenas parece predominar o bloqueio paravertebral e a presença de anestésico no espaço subdural seria um fenômeno secundário, devido tanto à difusão através da duramater como à difusão pelos manguitos nervosos e nervos.
4. Os diversos mecanismos destes processos de difusão e bloqueio são comentados.

S U M M A R Y

PERMEABILITY OF THE DURAMATER TO ANESTHETIC SOLUTIONS

III — The influence of concentrated solutions injected into the peridural space.

The Authors used a physiologic preparation to perfuse continuously the subarachnoid space in dogs and measured the amount of procaïne in the spinal fluid after injection into the peridural space, at various concentrations. Forty three mongrel dogs were used in this series. Concentrations of procaïne varied from 0,5 to 5%.

- 1) The duramater is permeable to procaïne injected into the peridural space.
- 2) The main factor that regulates the diffusion of procaïne into the subarachnoid space is the concentration of the drug. High concentrations (2, 3, 4, 5%) diffused in large amounts, keeping a direct relationship with the volumes used. When lower concentrations were employed (0,5 and 1%), diffusion was small and the relationship to volume was inverted: larger volumes, smaller diffusion.
- 3) When high concentrations of procaïne are used, the analgesic block takes place in the sub-dural space, it is a consequence of the diffusion of the

drug in the spinal fluid. When lower concentrations are employed (0.5 and 1%) it seems that the site of blockade is the paravertebral space; procaine appears in the spinal fluid in small quantities, after the block is complete, by diffusion through the duramater, the dural "ink cuffs" or the nerves themselves.

The controversial mechanisms of peridural blockade are discussed and several experimental and clinical arguments in favour of sub-dural blockade are presented.

BIBLIOGRAFIA

1. AANSBRO, F. B. ; LATTEI, F. S. ; BODELL, B. — Continuous segmental thoracolumbar epidural block. *Anest. & Analg.* 32:73, 1953.
2. BRYCE SMITH, R. — The spread of solution in extradural space. *Anaesthesia* 9:201, 1954.
3. RUDIA, D. O. ; FREMONT-SMITH, K. ; BEECHER, H. K. — Permeability of duramater to epidural procaine in dogs. *J. Appl. Physiol.* 3:388, 1951.
4. FRUMIN, M. J. ; SCHWARTZ, H. ; BURNS, J. J. ; BRODIE, B. B. ; PAPPER, E. M. — The appearance of procaine in the spinal fluid during epidural block in man. *J. Pharmac. & Exper. Therap.* 109:102, 1953.
5. FOLDES, F. F. ; DAVIS, D. L. — The spinal fluid concentrations of 2-Chloroprocaine following its epidural administration. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 110:18, 1954.
6. USUBIAGA, J. E. ; WIKINSKI, R. L. ; USUBIAGA, L. J. ; PONTRÉMOLI, M. ; BATTIERERO, N. — Permeabilidad de la duramadre a las soluciones anestésicas. I) Pasaje de procaína en el perro vivo y post-mortem. (Estudio Experimental) *La Semana Médica* 119:1845, 1961.
7. WIKINSKI, J. A. ; USUBIAGA, J. E. ; WIKINSKI, R. L. — Permeabilidad de la duramadre a las soluciones anestésicas. II) Pasaje de procaína a través de la duramadre humana. *La Semana Médica* 119:1935, 1961.
8. HELRICH, M. ; PAPPER, E. M. ; BRODIE, B. B. ; FINK, M. ; ROVENTINE E. A. — Fate of intrathecal procaine and spinal fluid level required for surgical anaesthesia. *J. Pharmac. & Exper. Therap.* 100:78, 1950.
9. FOLDES, F. F. — The spinal fluid concentration of local anaesthesia agents after subarachnoid and epidural administration. *Proc. of the 3rd Congress of the Scand. Soc. of Anesth., Copenhagen, 1954.*
10. BROMAGE, P. R. — Difusão e local de ação das soluções analgésicas introduzidas no espaço epidural. *Rev. Bras. Anest.* 12:225, 1962.
11. MACINTOSH, R. R. ; MUSHIN, W. W. — Observations of the epidural space. *Anaesthesia* 2:100, 1947.
12. BRYCE-SMITH, R. — Pressure in the extradural space. *Anaesthesia* 1:213, 1950.
13. Observación personal, no publicada.
14. SCHOBER, K. L. — Experimental elucidation of the mode of action of peridural anaesthesia. *Proceedings of the World Congress of Anaesthesiology, 1955, pag. 194.*
15. BANFI, R. F. ; LONCENARICH, J. A. — *Anales de Farmacia y Bioquímica* 16:29, 1945.

DR. JAIME A WIKINSKI

Cangallo 2178

Buenos Aires, Rep. Argentina.