

Efeitos de Diferentes Doses de Tenoxicam sobre a Medula Espinhal e as Meninges. Estudo Experimental em Cães *

Eliana Marisa Ganem, TSA¹, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA², Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA², José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA², Paulo do Nascimento Junior, TSA¹, Luiz Antonio Vanne, TSA²

RESUMO

Ganem EM, Viana PTG, Castiglia YMM, Braz JCR, Nascimento Jr P, Vanne LA - Efeitos de Diferentes Doses de Tenoxicam sobre a Medula Espinhal e as Meninges. Estudo Experimental em Cães

Justificativa e Objetivos - As ações analgésicas das drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINE) resultam da inibição da síntese periférica de prostaglandinas. Apesar de se enfatizar sua ação periférica, várias pesquisas têm demonstrado potencial ação central dessas drogas¹. Em ratos, doses de AINE, insuficientes para bloquear a dor quando administradas sistemicamente, foram efetivas em injeções intratecais. Estes efeitos seriam mediados por interação com vias serotoninérgicas descendentes, juntamente com modulação da neurotransmissão dos receptores de glicina ou N-metil-D-aspartato². Nosso objetivo foi estudar os efeitos de diferentes doses de tenoxicam na histologia da medula espinhal e das meninges em cães.

Método - Trinta e dois cães (7 - 17 kg) foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: G1 - Controle com água destilada (AD); G2 - 2 mg de tenoxicam diluídos em AD; G3 - 4 mg de tenoxicam diluídos em AD; G4 - 10 mg de tenoxicam diluídos em AD, em volume constante de 1 ml. A anestesia foi induzida com etomidato e fentanil e a punção subaracnóidea foi realizada em L₆₋₇ com agulha 25G. Os animais foram mantidos em cativeiro por 72 horas sob observação clínica, quando foram sacrificados por eletrocussão, sendo retirada a medula lombo-sacra para exame histológico³.

Resultados - Todos os animais permaneceram clinicamente normais durante o período de observação e não foram observadas quaisquer alterações histológicas na medula e nas meninges.

Conclusões - Em nosso modelo experimental, o tenoxicam em doses de até 10 mg administradas no espaço subaracnóideo não desencadeou alterações histológicas no tecido nervoso e nas meninges de cães.

UNITERMOS - ANIMAL: cão; ANTIINFLAMATÓRIOS: tenoxicam; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Regional, subaracnóidea

SUMMARY

Ganem EM, Viana PTG, Castiglia YMM, Braz JCR, Nascimento Jr P, Vanne LA - Effects of Different Doses of Tenoxicam on Spinal Cord and Meninges. Experimental Study in Dogs

Background and Objectives - The analgesic actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) result from the inhibition of the peripheral synthesis of prostaglandins. In spite of the emphasis on the peripheral action, several studies have shown the potential central action of such drugs¹. In rats, NSAID doses insufficient to block pain when systemically administered were effective when intrathecally injected. This effect could be mediated by interaction with descending serotonergic ways together with neurotransmission modulation of glycine or N-methyl-D-aspartate receptors². Our goal was to study the effect of different tenoxicam doses in the histology of dogs spinal cord and meninges.

Methods - Thirty two dogs (7 to 17 kg) were randomly distributed in four groups: G1 - Control with distilled water (DW); G2 - 2 mg tenoxicam diluted in DW; G3 - 4 mg tenoxicam diluted in DW; G4 - 10 mg tenoxicam diluted in DW in a constant volume of 1 ml. Anesthesia was induced with etomidate and fentanyl and dural puncture was performed with a 25G spinal needle in interspace L₆₋₇. Animals were observed for 72 hours and subsequently euthanized by electrocution. Lumbar and sacral spinal cord segments were removed for further histologic examination.

Results - All animals were clinically normal during the observation period and there has been no histologic alteration of the nervous system and meninges.

Conclusions - In our experimental model intrathecal tenoxicam doses up to 10 mg have not triggered nervous tissue or meningeal injuries in dogs.

KEY WORDS: ANIMAL: dog; ANTI-INFLAMMATORY: tenoxicam; ANESTHETIC TECHNIQUES: Regional, spinal block

* Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (FMB-UNESP) e vencedor do Prêmio Eugesse Cremonesi do ano de 1998

1. Professor(a) Assistente Doutor(a) do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

2. Professor(a) Titular do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Apresentado em 24 de agosto de 1998

Aceito para publicação em 21 de setembro de 1998

Correspondência para: Profa. Dra. Eliana Marisa Ganem
Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP
Caixa Postal 530 - Distrito de Rubião Junior
18618-000 Botucatu, SP

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

As ações analgésicas das drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINE) resultam da inibição da síntese periférica de prostaglandinas. Apesar de se enfatizar sua ação periférica, várias pesquisas têm demonstrado potencial ação central dessas drogas¹. Em ratos, doses de AINE, insuficientes para bloquear a dor quando administradas sistemicamente, foram efetivas em injeções intratecais. Estes efeitos seriam mediados por interação com vias serotoninérgicas descendentes, juntamente com modulação da neurotransmissão dos receptores de glicina ou N-metil-D-aspartato².

O tenoxicam é um AINE seguro, disponível na forma injetável, bem tolerado quando administrado por via venosa, com

meia-vida de eliminação longa e metabolização hepática em metabólitos inativos³. Entretanto, para ser utilizado por via intratecal, é necessário saber se ele é lesivo à célula nervosa, o que ainda não foi investigado.

O objetivo desta pesquisa foi estudar os efeitos de diferentes doses de tenoxicam sobre a histologia da medula espinhal e das meninges, após injeção no espaço subaracnóideo de cães.

MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal, 32 cães adultos, de ambos os sexos, sem raça definida, cujos pesos variaram de 7 a 17 kg, foram distribuídos por sorteio em quatro grupos de estudo, com oito animais em cada um. Os grupos diferenciaram-se pela concentração da droga administrada por via subaracnóidea, sendo o volume de 1 ml mantido constante (Tabela I).

Tabela I - Características das Soluções Utilizadas nos Quatro Grupos Experimentais

| Grupos | Dose Tenoxicam (mg) |
|--------|---------------------|
| 1 | - |
| 2 | 2 |
| 3 | 4 |
| 4 | 10 |

OBS: o diluente foi a água destilada

Após jejum de 12 horas com livre acesso a água, os animais foram anestesiados com fentanil, na dose de 0,005 mg.kg⁻¹ e etomidato, na dose de 2 mg.kg⁻¹. Os cães foram colocados em decúbito ventral sobre a goteira de Claude-Bernard, sendo medida a distância entre a protuberância occipital e o início da cauda, para obtenção do comprimento da coluna vertebral. Procedeu-se a limpeza da pele com água e sabão seguida de tricotomia, em área de aproximadamente 10 cm de diâmetro ao redor do local da punção subaracnóidea. A seguir, a região foi lavada com água e realizada anti-sepsia com solução de álcool iodado ao redor dos espaços intervertebrais L₅₋₆ e L₆₋₇, identificados através da palpação das duas proeminências do osso íliaco e do processo espinhoso da última vértebra lombar; o espaço lombo-sacro localiza-se imediatamente abaixo, em sentido caudal. Deslizando-se o dedo cefalicamente, os próximos espaços identificados são os de L₅₋₆ e L₆₋₇.

Realizou-se a punção subaracnóidea, por via mediana, com agulha espinhal calibre 22G 11/2, com angulação cefálica de 45°. Depois de vencida pequena resistência à passagem da agulha no ligamento amarelo, houve a perfuração da dura-máter e aracnóide, sendo então retirado o mandril da agulha e obtido-se o livre escoamento do líquido. Injetou-se a droga previamente sorteada em tempo de aproximadamente cinco segundos.

Foram excluídos da pesquisa os animais submetidos a mais de uma punção raquidiana.

O tempo decorrido entre a punção lombar e a recuperação da anestesia venosa foi de aproximadamente 20 minutos e foram observados os seguintes parâmetros: relaxamento do esfíncter anal, paralisia das patas posteriores, áreas localizadas de anestesia cutânea nas patas posteriores, região lombar e torácica, com auxílio de pinça cirúrgica dentada.

Os animais foram mantidos em cativeiro por 72 horas, sob observação clínica, e subsequentemente sacrificados por eletrocussão após anestesia venosa. A porção lombo-sacra da medula espinhal foi removida, em tempo inferior a três minutos, e fixada em solução de formol a 10% para exame histológico. Foram realizados cortes seriados que se estenderam de 5 cm acima do local da punção até a porção distal das fibras da cauda eqüina, que, após coloração pelo método de hematoxilina-eosina, foram examinadas por patologista que desconhecia a que grupo pertencia a lâmina examinada.

O método estatístico utilizado para análise do peso e do comprimento da coluna vertebral dos animais foi a análise de variância.

RESULTADOS

Os animais do grupo controle apresentaram peso superior aos demais, que foram idênticos. Houve homogeneidade entre os grupos em relação ao comprimento da coluna vertebral (Tabela II).

Tabela II - Peso e Comprimento da Coluna Vertebral dos Animais Pertencentes aos Quatro Grupos Experimentais. (Média ± DP)

| Grupos | Peso (kg) | Comprimento da coluna (cm) |
|--------|------------|----------------------------|
| 1 | 13,2 ± 2,7 | 65,8 ± 4,9 |
| 2 | 8,6 ± 2,6 | 59,2 ± 5,9 |
| 3 | 9,1 ± 1,3 | 62,5 ± 5,8 |
| 4 | 10,6 ± 2,5 | 64,1 ± 7,9 |

Todos os animais permaneceram clinicamente normais durante as 72 horas em que estiveram em cativeiro. Não houve alteração esfíncteriana, da motricidade das patas posteriores ou da sensibilidade da pele.

Também não se observaram alterações histológicas do tecido nervoso ou das meninges, em nenhum animal (Tabela III).

Tabela III - Resultados Histológicos da Medula Espinhal e Meninges após Injeção de Água Destilada ou Tenoxicam nos Quatro Grupos Experimentais - Microscopia Eletrônica

| Grupos | Resultados histológicos |
|--------|-------------------------|
| 1 | Normal |
| 2 | Normal |
| 3 | Normal |
| 4 | Normal |

DISCUSSÃO

A administração subaracnóidea de AINE diminui a resposta à hiperalgesia comportamental evocada em decorrência de

ação espinhal⁴. Alguns destes efeitos centrais são independentes da inibição da ciclo-oxigenase e parece haver efeito direto no processo nociceptivo espinhal, mediado por mecanismos independentes daqueles envolvidos nas ações analgésicas e antiinflamatórias periféricas².

Em pesquisa experimental em ratos, os AINE, quando administrados por via subaracnóidea, apresentaram potência analgésica 100 a 1000 vezes superior àquelas observadas após a utilização da via sistêmica⁵, o que abre enorme perspectiva para que sejam utilizados por via subaracnóidea ou peridural, à semelhança do que se observa com os opióides. Entretanto, não se pode ignorar a hipótese de que os AINE, com íntimo contato com o tecido nervoso, possam determinar neurotoxicidade. Deste modo, para serem empregados com segurança, por estas vias, tornam-se necessários estudos que mostrem não serem estes fármacos lesivos à célula nervosa e este foi o objetivo desta pesquisa original, visto não existir, na literatura, relato de trabalho semelhante.

Em nosso Departamento foi desenvolvido método experimental para estudar a neurotoxicidade dos anestésicos locais, após injeção subaracnóidea, e os resultados obtidos foram reproduzíveis⁶. Uma vez estabelecido o método, restou apenas testar a possibilidade de estes agentes serem desprovidos de toxicidade sobre a medula espinhal e meninge de cães, após serem administrados por via subaracnóidea.

Escolhemos o tenoxicam porque a droga demonstrou possuir eficiente capacidade analgésica, mesmo quando administrada em associação à prilocaína, em anestesia venosa regional⁷, ou por via intra-articular, em cirurgia por artroscopia⁸, tornando atraente sua utilização por via espinhal.

Como não há estudos experimentais que indiquem a dose de tenoxicam a ser usada por via subaracnóidea, utilizaram-se, aleatoriamente, doses crescentes de 2, 4 e 10 mg.

Com estas doses, não foram observadas alterações histológicas no tecido medular, ou nas meninges. Este fato poderia sugerir a segurança da utilização dos AINE e, em especial, do tenoxicam, por via espinhal.

A importante conclusão da nossa pesquisa é a de que o tenoxicam, em doses de até 10 mg, foi inócua ao tecido nervoso e às meninges de cães.

RESUMEN

Ganem EM, Viana PTG, Castiglia YMM, Braz JCR, Nascimento Jr P, Vanne LA - Los Efectos de Dosis Diferentes de Tenoxicam en el Médula Espinal y las Meninges. Estudio Experimental en Perros

Justificativa y Objetivos - Las acciones analgésicas de las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE) resultan de la inhibición de la síntesis periférica de prostaglandinas. A pesar de enfatizar su acción periférica, varias pesquisas han demostrado acción central potencial de esas drogas¹. En ratones, dosis de AINE, insuficientes para bloquear el dolor cuando administradas sistemicamente, fueron eficaces en inyecciones intratecales. Estos efectos serían mediados por interacción con vías serotoninérgicas descendientes, junto con la modulación de la neurotransmisión de los receptores de glicina o N-metilo-D-aspartato². Nuestro objetivo fue el estudio de los efectos de dosis diferentes de tenoxicam en la histología de la médula espinal y de la meninge de perros.

Método - Treinta y dos perros (7-17 kg) aleatoriamente fueron distribuidos en cuatro grupos: G1- Control con agua destilada (AD); G2 - 2 mg del tenoxicam diluidos en AD; G3 - 4 mg de tenoxicam diluidos en AD; G4 - 10 mg de tenoxicam diluidos en AD, en volumen constante de 1 ml. La anestesia fue inducida con etomidato y fentamil y la punción subaracnóidea fue realizada en L₆₋₇ con aguja 25G. Los animales se mantuvieron en cautividad por 72 horas bajo la observación clínica, cuando fueron sacrificados por electrocución siendo retirada la médula lomo-sacra para el examen histológico³.

Resultados - Todos los animales permanecieron clinicamente normales durante el periodo de la observación y no se observó cualquier alteración histológica en la médula y en las meninges.

Conclusiones - En nuestro modelo experimental, el tenoxicam en dosis de hasta 10 mg administradas en el espacio subaracnóideo no desencadenó alteraciones histológicas en el tejido nervioso y meninges de los perros.

REFERÊNCIAS

01. Malmberg AB, Yaksh TL - Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Therap*, 1992;263:136-146.
02. Bovil JG - Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Anaesth*, 1997;14 (S):9-15.
03. Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ - Pharmacokinetics of oxycam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet*, 1994;26:107-120.
04. McCormack K - The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs*, 1994;47(S5):28-45.
05. Malmberg AB, Yaksh TL - Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*, 1992;257:1276-1279.
06. Ganem EM, Vianna PTG, Marques M et al - Neurotoxicity of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in dogs. *Reg Anesth*, 1996; 21:234-238.
07. Jones NC, Pugh SC - The addition of tenoxicam to prilocaïne for intravenous regional anaesthesia. *Anaesthesia*, 1996;51: 446-448.
08. Elhakim M, Elkott M, Said MM - Intrarticular tenoxicam relieves post-arthroscopy pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40: 1223-1226.