

## **DIFUSÃO E LOCAL DE AÇÃO DAS SOLUÇÕES ANALGÉSICAS INTRODUZIDAS NO ESPAÇO EPIDURAL (\*)**

**DR. PHILIP R. BROMAGE, M.B., B.S., F.F.A.R.C.S. (\*\*)**

Há um certo número de fatores que vão determinar a difusão de uma solução analgésica injetada no espaço epidural e, conseqüentemente, a extensão do bloqueio nervoso. Alguns desses fatores são intrínsecos, próprios aos doentes outros são extrínsecos, dependendo de variações da técnica e dos agentes empregados.

Os fatores intrínsecos serão melhor compreendidos se considerarmos o espaço epidural como um reservatório mais ou menos cilíndrico. O volume deste reservatório será então determinado pelo comprimento e largura do cilindro, e pelo tamanho das estruturas nele normalmente contidas. O cilindro possui várias vias de escape, das quais as mais importantes são os buracos intervertebrais e os plexos venosos extradurais, que permitem o vazamento e a absorção das soluções injetadas. A velocidade com que as soluções desaparecem dependerá da permeabilidade e da eficiência das vias de escape. Qualquer estudo sobre a difusão epidural deve levar em conta os fatores que afetam estas estruturas, pois a extensão do bloqueio nervoso será parcialmente governada pela relação entre a velocidade com que os nervos são bloqueados e a rapidez com que a solução analgésica é removida. Se a velocidade de remoção é rápida, comparada com a velocidade de bloqueio, não haverá oportunidade para uma difusão e blo-

---

(\*) Trabalho apresentado no VIII Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Goiânia, Goiás, Outubro de 1961 — Traduzido e publicado com autorização do Autor e dos editores do *British Journal of Anaesthesia*.

(\*\*) Do Departamento de Anestesia do Royal Victoria Hospital. Professor Assistente (Anestesia) da Universidade de McGill, Montreal, Canadá.

queio extensos. Por outro lado, se a absorção é lenta, haverá condições para um contato mais íntimo e prolongado entre o analgésico e os nervos, resultando num bloqueio mais extenso e de intensidade mais profunda.

O conhecimento incompleto e a falta de informações quantitativas sobre estes fatos e suas alterações criaram a impressão que a analgesia epidural é perigosa e imprevisível. Este trabalho tem o propósito de contribuir para o esclarecimento de alguns dos fatores que afetam o bloqueio epidural. Esperamos que ele venha concorrer para aumentar a eficiência do método e reduzir as aparentes anomalias de difusão que possam ocorrer por ignorância dos mecanismos fisiológicos envolvidos no processo. Parte do assunto já foi discutidos em trabalhos anteriores (1.<sup>a</sup>), porém numerosos dados mais recentes tornaram necessárias uma revisão e uma amplificação das conclusões então emitidas.

### MATERIAL E MÉTODO

Os estudos foram realizados em 358 pacientes que receberam analgesia epidural para tratamentos cirúrgicos, obstétricos ou médicos. Os pacientes cirúrgicos com complicações respiratórias ou cardiovasculares graves, bem como os enfermos com cirrose hepática, foram excluídos da série, pois as alterações hemodinâmicas inerentes a complicações deste tipo podem interferir anormalmente na difusão epidural.

Foram feitos registros cuidadosos do volume exato e da concentração das soluções injetadas no espaço epidural. O início e a difusão da analgesia foram testadas com picadas de agulha. A extensão do bloqueio foi registrada em termos de dermatômos, de acordo com uma modificação dos mapas de Foerster (2) e de Keegan (3), como descrevemos em trabalhos anteriores (4).

A punção epidural foi realizada ao nível do 2.<sup>o</sup> ou 3.<sup>o</sup> espaço intervertebral lombar, empregando-se o teste da perda de resistência. O volume exato, injetado no espaço epidural para a realização do teste, foi anotado e adicionado ao volume da dose principal subsequente, para efeito de cálculo. A injeção da dose analgésica principal foi feita com uma seringa de 10 ml, através uma agulha de Tuohy n.<sup>o</sup> 16 ou 17, com o orifício em direção cefálica. A velocidade da injeção foi mantida tão constante quanto possível; ao redor de 1,5 ml por segundo. As doses variaram de 7 ml a 25 ml, de acordo com a idade e a altura.

A analgesia cutânea foi testada com uma agulha hipodérmica n.<sup>o</sup> 22 ou beliscando a pele entre o polegar e as unhas. A difusão do bloqueio foi considerada completa quando o li-

mite superior e inferior da analgesia, pesquisados com intervalos de 5 minutos, abrangia dois dermatômos idênticos. Em alguns casos houve dificuldade para definir o limite exato entre a pele sensível e a pele anestesiada, particularmente quando as observações tiveram que ser apressadas pelas exigências da rotina cirúrgica. Quando houve dúvida quanto aos limites do bloqueio ou se a difusão houvera sido completa, o caso foi excluído da série.

A difusão da analgesia foi expressa, numéricamente, em termos de doses segmentares, isto é,

$$\frac{\text{Dose}}{\text{Difusão}}, \text{ ou seja, } \frac{\text{Volume da solução analgésica injetada (mililitros)}}{\text{Número de dermatômos bloqueados}}$$

que se transforma, praticamente, em *MILILITROS POR SEGMENTO ESPINHAL*.

Os segmentos foram contados para cima a partir do quinto segmento sacro. Os segmentos coccígeos foram excluídos, pois ocupam uma parte muito pequena da medula espinhal. Assim pois, os bloqueios que incluíram todos os dermatômos, até e inclusive o segundo torácico, foram considerados como bloqueios de 21 segmentos (cinco sacros, cinco lombares e onze torácicos).

A difusão da analgesia (em termos de ml/segmento espinhal) foi analisada separadamente em relação à idade, em anos, e à altura, em polegadas, da mesma maneira que num estudo anterior (1-b). Os dados obtidos foram analisados estatisticamente, buscando-se a relação entre dose, idade e altura. A influência da postura e da gravidez a termo também foi considerada. No decorrer da série, foi notado logo de início, que os pacientes com grangena arteriosclerótica pareciam necessitar doses muito menores do que as previstas, para bloquear um determinado número de segmentos. Estes enfermos foram estudados em separado, como um pequeno grupo, para verificar se a difusão de soluções epidurais nêses diferia acentuadamente.

### *Soluções analgésicas*

No início desta investigação foram empregados três derivados da xilidida, a saber, lidocaína (Xylocaína), mepivacaína (Carbocaína) e L67 (Astra), num número aproximadamente igual de casos (Tabela I). No decorrer do estudo, soluções de lidocaína e de L67 a 3% foram gentilmente preparadas pela Astra Pharmaceutical Products, Inc., possibilitando a investigação da influência de maiores concentrações sô-

bre a difusão do bloqueio epidural. Como o L67 tem uma toxicidade relativamente baixa, não houve hesitação em empregá-lo em volumes grandes, como 20 a 25 ml, em pacientes jovens e hígidos; tais volumes correspondem a doses de 600 a 700 mg de L67. A lidocaína, entretanto, tem uma toxicidade maior e estudos anteriores sobre a concentração sanguínea de lidocaína desaconselharam o emprego de volumes maiores do que 16 ml de solução a 3% (isto é, 480 mg de lidocaína). Volumes dessa ordem não provocaram efeitos tóxicos. Finalmente, seis pacientes receberam injeções epidurais de pequeníssimos volumes de lidocaína a 4,5%.

Na metade dos casos, as soluções a 2% continham adrenalina a 1:200.000; este artifício não pareceu alterar significativamente a difusão do bloqueio epidural.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos em 358 pacientes foram divididos nas seguintes categorias:

### 1. *Decúbito dorsal*

- a. Lidocaína a 2% (Xylocaína)
- b. Mepivacaína a 2% (Carbocaína)
- c. L67 a 2%

### 2. *Posição sentada*

- a. Soluções a 2% (como no item 1)
- b. Soluções a 3% (Lidocaína e L67)

### 3. *Mulheres grávidas a termo* (Posição sentada, soluções a 2%)

### 4. *Pacientes com grangena arteriosclerótica* (Decúbito dorsal, sol. a 2%)

### *Decúbito dorsal, soluções a 2%*

Os resultados do primeiro grupo foram preliminarmente examinados para comprovar se a influência da idade sobre a difusão segmentar era uniforme para os três agentes empregados. Coeficientes de regressão foram calculados para idade e dose (em termos de mililitros de solução por segmento espinhal) e as linhas de regressão foram quase idênticas em posição e inclinação, para o grupo etário entre 20 e 80 anos (Tabela I). Aparentemente, portanto, os três agentes difun-



## QUADRO 1

RELAÇÃO ENTRE A IDADE E DOSES NECESSÁRIAS PARA SOLUÇÕES A 2% DE TRÊS DERIVADOS DA XILIDINA

DRUGA SOLUÇÃO 2%	N.º DE CASOS	IDADE MÉDIA	DOSE MÉ- DIA (ml/ segmento)	COEFICIEN- TE DE RE- GRESSÃO (ml/anos de idade)
Lidocafna (Xylocafna) .....	54	49,62	1,1313	-0,01315
Mepivacafna (Carbocafna) .....	58	49,23	1,1101	-0,0123
L 67 .....	55	49,54	1,1405	-0,0122
Dados totais para lido- cafna, mepivacafna e L 67 .....	167	49,46	1,1273	-0,01255

(\*) Limites de idade entre 20 e 81 anos.

dem de maneira semelhante, pelo menos em soluções a 2%; assim sendo, êles serão tratados como um grupo único para efeito estatístico.

A idade, altura e dose administrada em cada paciente foram registradas em cartões perfurados IBM; as relações matemáticas entre dose-idade e dose-altura foram calculadas com o auxílio de um computador de processamento de dados (IBM 650).

### *Dose e Idade*

A Figura 1 mostra as doses individuais de 174 pacientes, entre 8 e 81 anos de idade, relacionando dose e idade. O computador processou êstes dados em busca da linha polinômica que melhor lhes ajustasse. Esta linha foi desenhada, no mesmo gráfico, sôbre as doses individuais.

O ápice da linha situa-se entre 16 e 19 anos, porém entre 20 e 81 anos eia é virtualmente reta. A Figura 2 mostra a linha de regressão, com a área fiducial de 95% (ABCD), depois de admitir-se uma relação completamente linear entre idade e dose, nos limites de 20 e 81 anos.

As linhas EF e GH foram desenhadas com o dobro do desvio standard de cada lado da linha de regressão, de tal

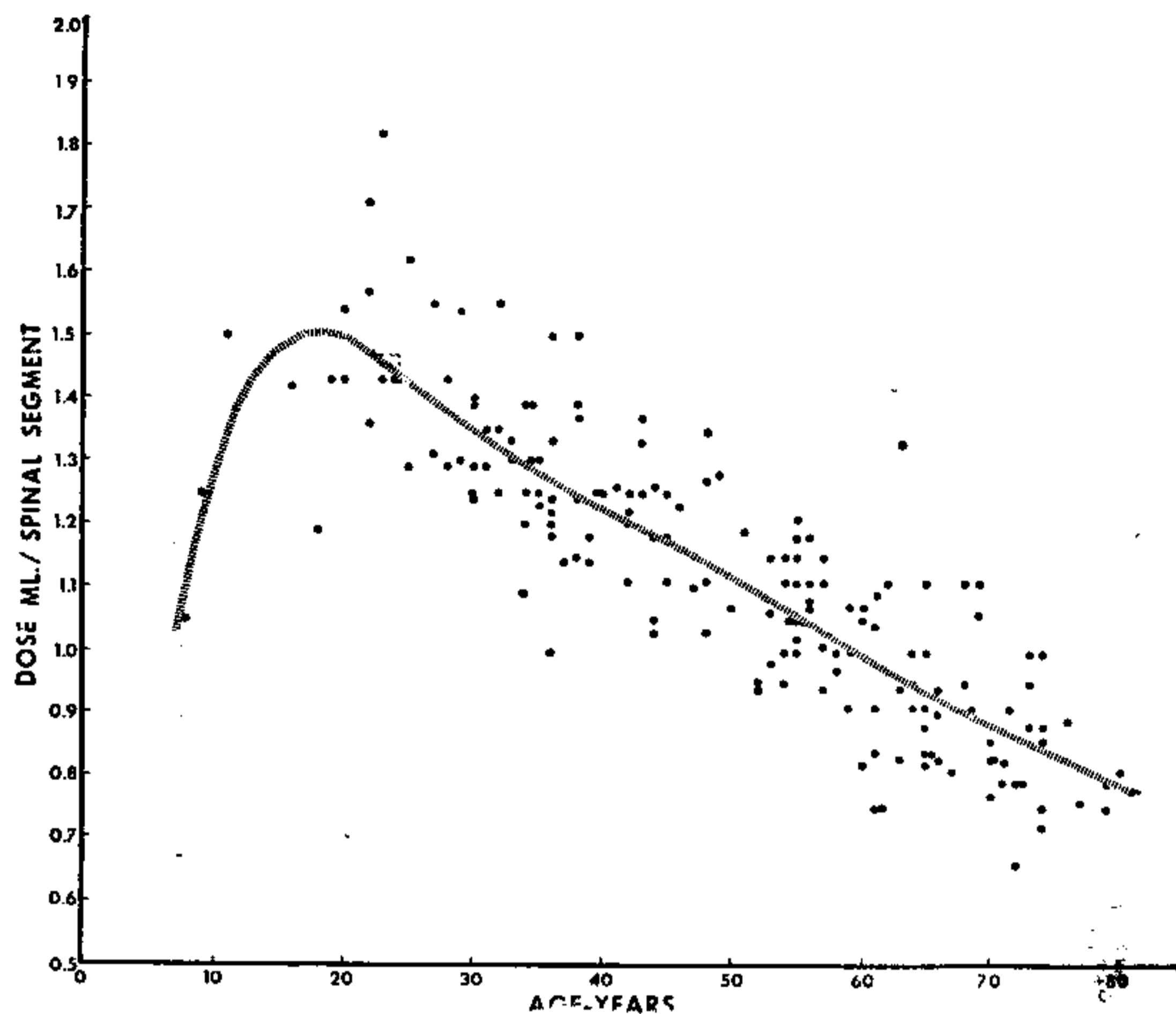


FIG. 1 — Relação entre dose e idade (decúbito dorsal, solução a 2%).

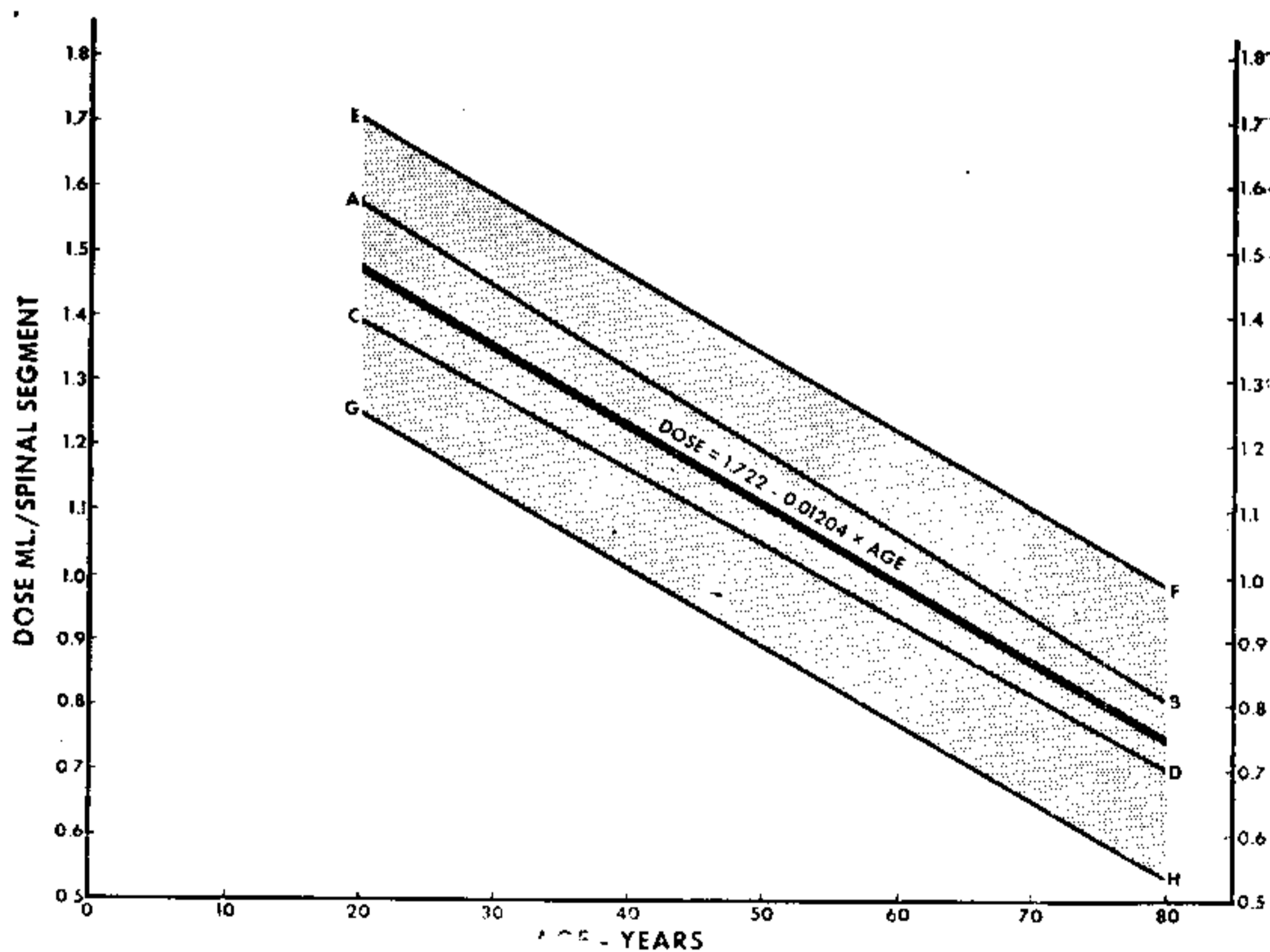


FIG. 2 — Relação entre dose e idade, em pacientes normais de 20 a 80 anos.

maneira que 95% dos dados estarão incluídos nesses limites. O coeficiente de correlação é  $-0,86$ , o que indica que as doses estão intimamente associadas com a idade.

### *Dose e Altura*

A Figura 3 mostra as doses individuais de 155 pacientes, entre 20 e 81 anos de idade, relacionando dose e altura em polegadas. O melhor linha de regressão está desenhada sobre as doses.

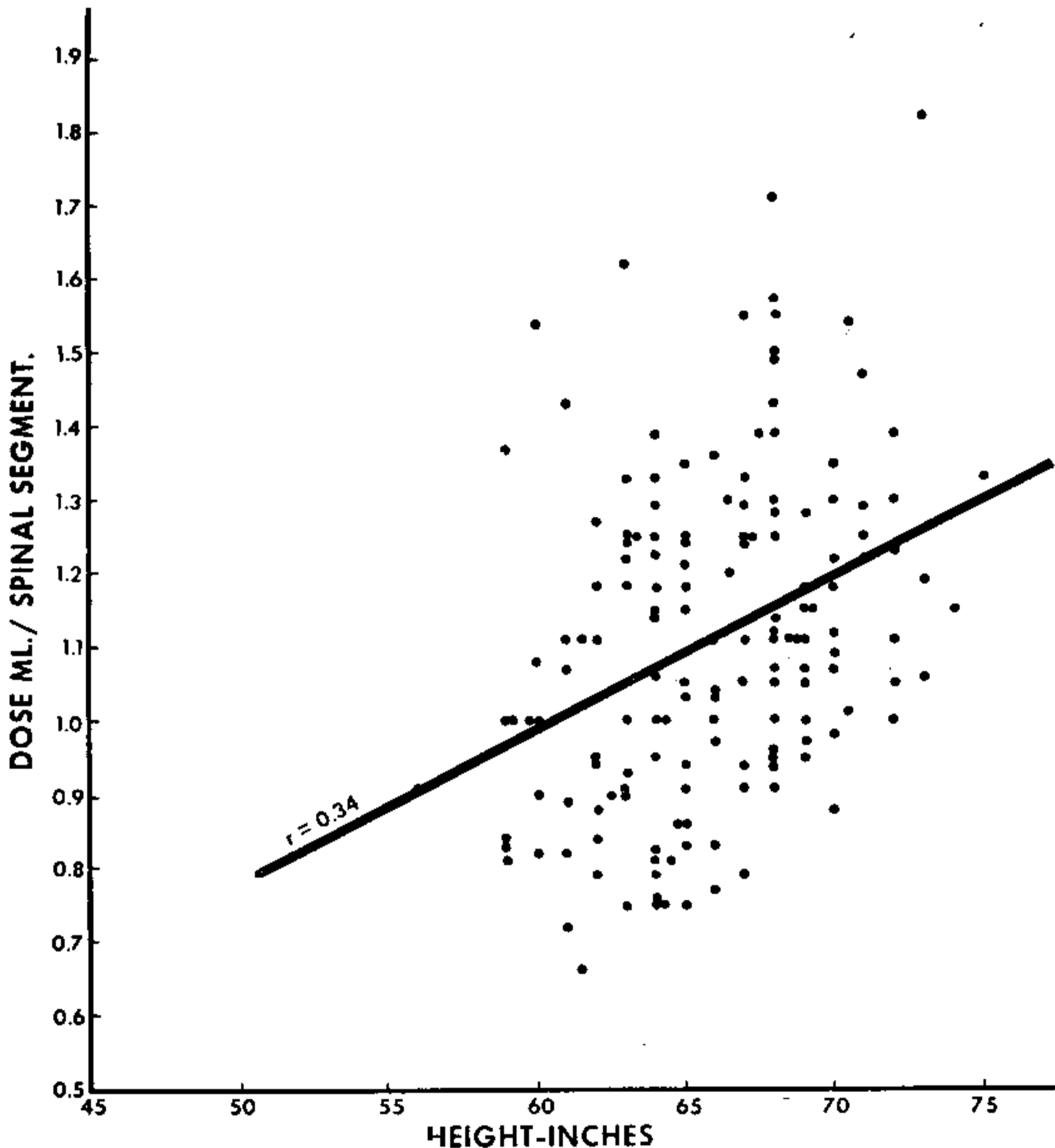


FIG. 3 — Relação entre dose e altura (decúbito dorsal, solução a 2%)

O coeficiente de correlação ( $r$ ) é  $0,3434$ , o que demonstra que a relação entre dose e altura não é tão íntima quanto a anterior, porém, ainda assim é significativa, levando-se em conta o grande número de casos da série.

### *Dose, Idade e Altura*

A equação de regressão múltipla, para doses em relação com a idade e a altura, foi então calculada. A Figura 4 é a tradução gráfica da mesma. A altura exerce pequena influência sobre a dose, no entanto, ela tem certa importância nas idades avançadas e nos indivíduos muito altos. A Figura 4 foi construída para uso prático, pois a equação de regressão múltipla, que proporciona uma predição mais exata da dose em termos de idade e altura é demasiadamente complicada para uso rotineiro.

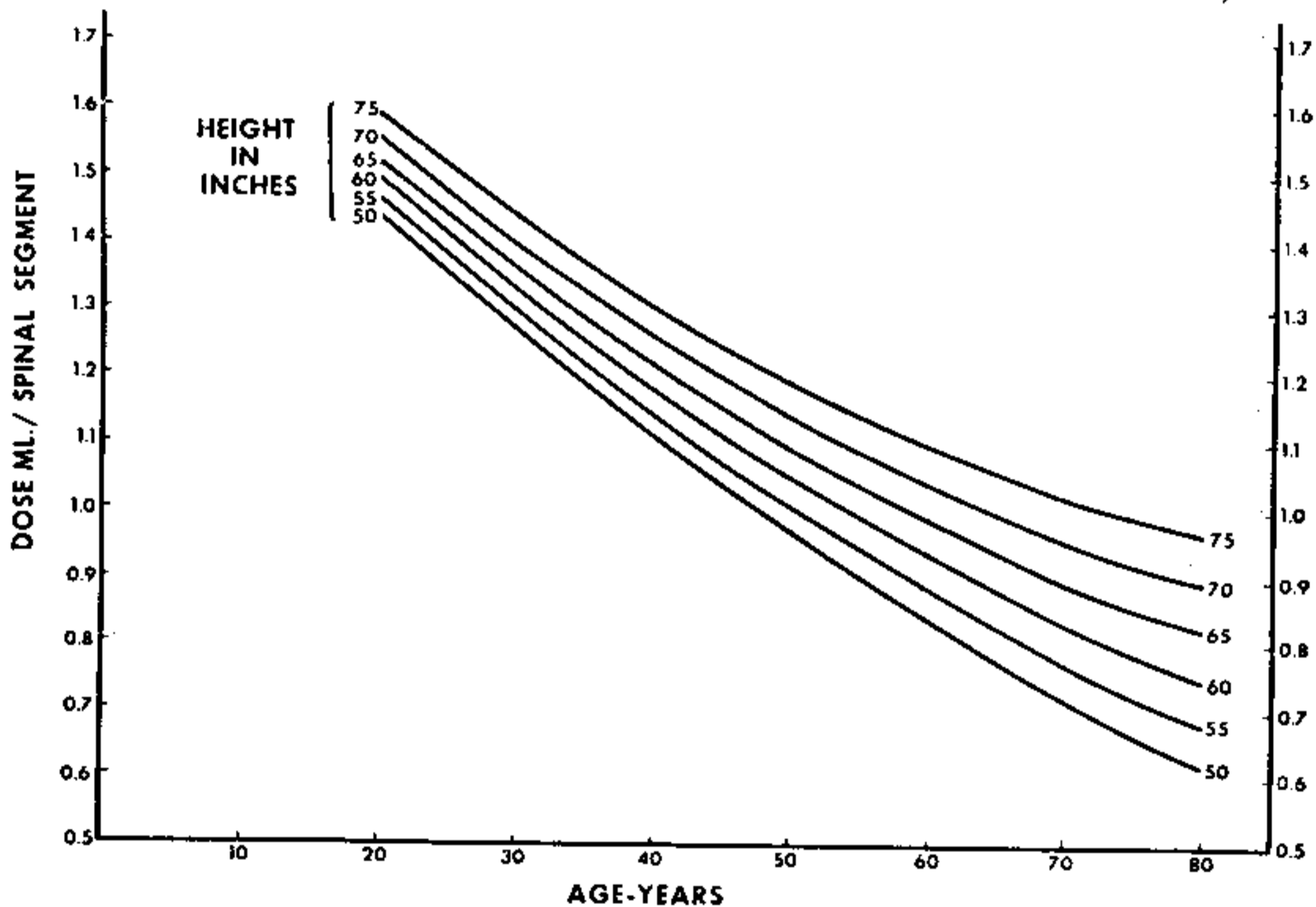


FIG. 4 -- Relação entre dose e idade/altura (decúbito dorsal, solução a 2%)

Convém ressaltar que a relação entre dose, idade e altura, como mostra a Figura 4, somente tem valor nas seguintes condições

1. Decúbito dorsal.
2. Soluções a 2% dos agentes estudados (lidocaína, mepivacaína, L67)
3. Pacientes normais.

### *Posição sentada*

#### *a. Soluções a 2%*

A Figura 5 mostra as doses individuais de 80 pacientes, depois da injeção de soluções a 2%, na posição sentada, rela-



cionando dose e idade. Novamente foi admitida uma relação linear entre os limites de 20 e 81 anos e a linha de regressão foi desenhada sobre as doses individuais. A ampla área de confiança ABCD é o dobro dos desvio standard de cada lado da linha de regressão, de tal maneira que 95% dos pacientes normais, que recebem soluções a 2% na posição sentada, necessitam de doses que cairão dentro desses limites.

O coeficiente de correlação dose-idade, neste grupo, é  $-0,77$ , mostrando, mais uma vez, que a dose está intimamente relacionada com a idade.

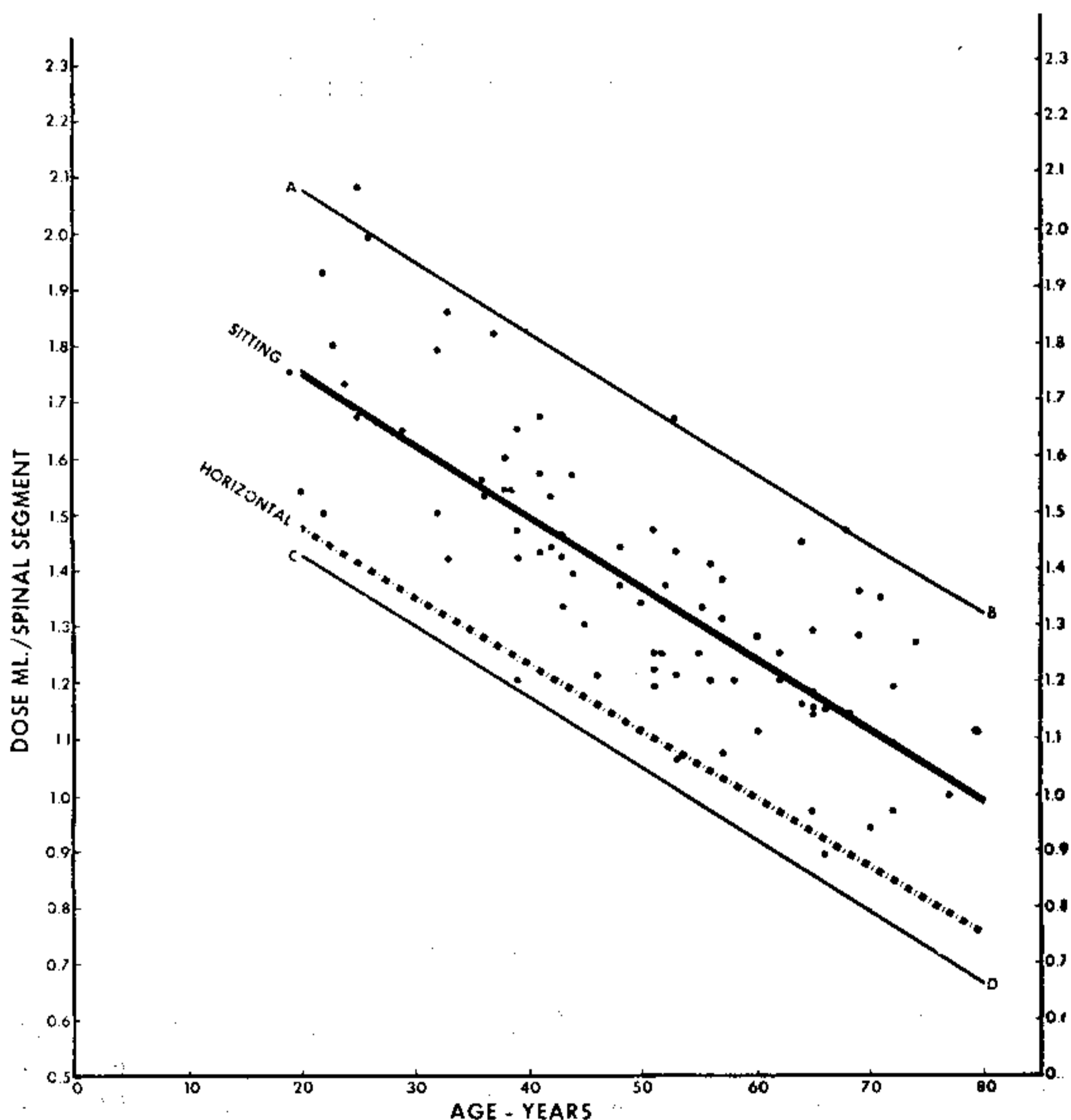


FIG. 5 — Relação entre dose e idade (posição sentada, solução a 2%).

A linha de regressão para pacientes em decúbito dorsal foi desenhada, na Figura 5, com uma linha pontuada, para mostrar que as médias dos dois grupos estão significativamente afastadas ( $P < 0,001$ ). Nota-se imediatamente que os pacientes na posição sentada requerem doses maiores do que

os enfermos em decúbito dorsal, a diferença é de 0,25 ml por segmento.

b. *Soluções a 3%*

A Figura 6 mostra as doses individuais de 35 pacientes que receberam injeções epidurais de L67 a 3%, na posição sentada, relacionando dose e idade. Os dados de 10 pacientes que receberam lidocaína a 3% também estão registrados, porém estes últimos não foram incluídos na análise estatística. A linha de regressão para o L67 a 3% foi desenhada sobre os dados individuais e  $(r)$  é igual a  $-0,89$ , o que mostra, mais uma vez, a íntima relação entre a dose e idade.

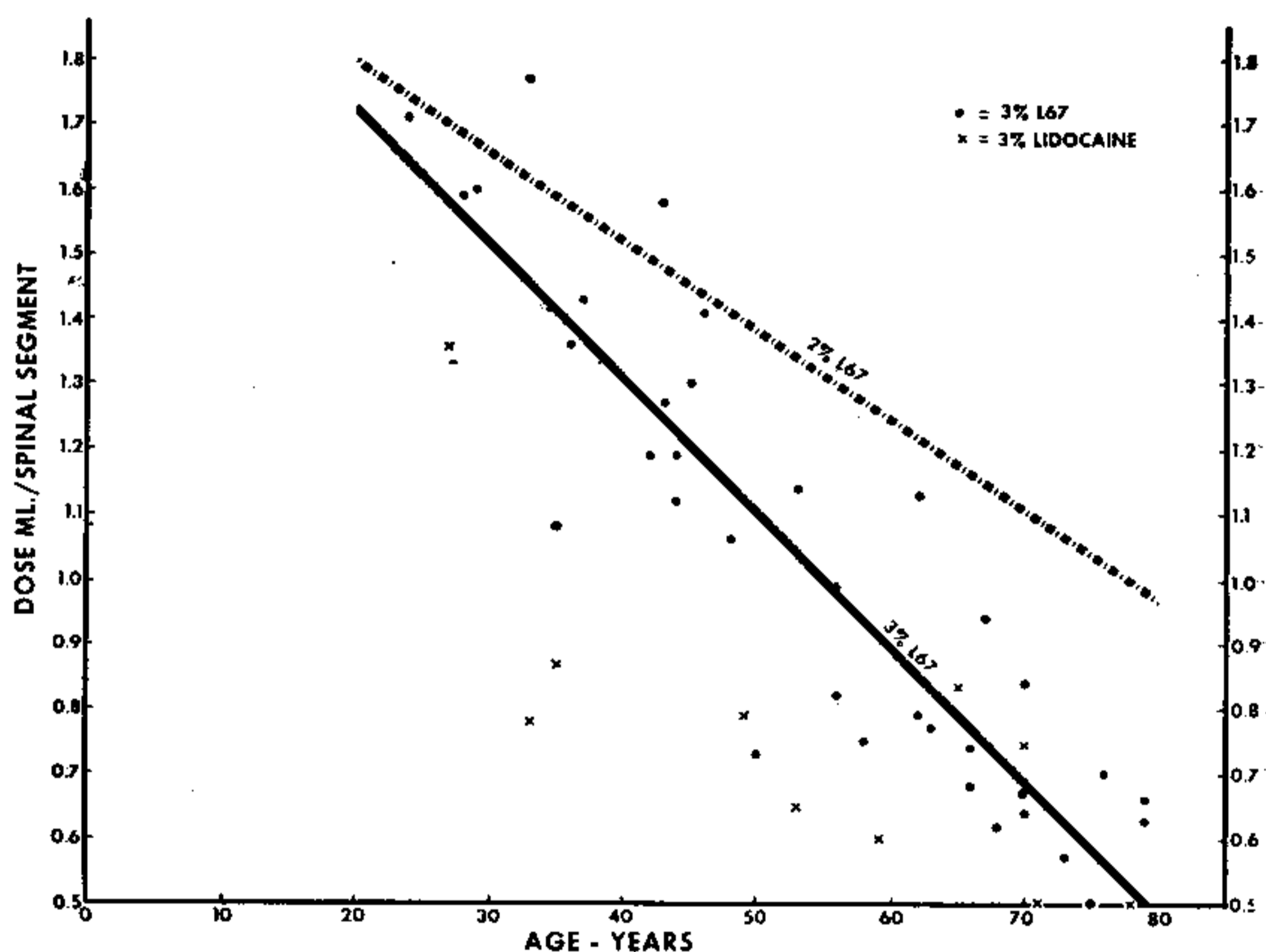


FIG. 6 — Relação entre dose e peso para soluções a 3% (posição sentada)

Com a concentração a 3%, o bloqueio tem uma difusão muito extensa, principalmente nas idades avançadas, e a linha de regressão se inclina abruptamente para baixo. As doses de lidocaína a 3% estão num plano gráfico ainda mais baixo do que as de L67 (Figura 6), no entanto, o número de casos estudados é demasiado pequeno para permitir uma comparação estatística entre os dois agentes, nessa concentração. A representação gráfica das doses das soluções a 3% desvia-se significativamente da linha para soluções a 2%, tanto nos jovens como nos pacientes de maior idade (de 29 a 50 anos:  $P < 0,005$ ; de 50 a 80 anos:  $P < 0,001$ ).

Pode-se concluir que as soluções mais concentradas aumentam a difusão em tôdas as idades de 20 a 80 anos, porém seu efeito é mais acentuado nas idades avançadas.

Nos seis pacientes que receberam lidocaína a 4,5%, a difusão da analgesia foi impressionante, considerando-se os volumes mínimos que foram empregados. Por exemplo:

Um homem com 39 anos, 1,83 m de altura (seis pés), recebeu 8 ml. de lidocaína a 4,5%, na posição sentada, entre L2 e L3. A analgesia se estendeu de S5 a C7 em 10 minutos.

Uma mulher sadia com 70 anos, 1,55 m de altura (cinco pés e uma polegada) recebeu 4 ml. de lidocaína a 4,5%, na posição sentada, entre L3 e L4. A analgesia se estendeu de S5 a T7 em 12 minutos.

Este grupo de casos foi muito pequeno para ser estudado estatisticamente, porém os resultados serão considerados nos "comentários".

A influência da altura nas doses de L67 a 3% também foi testada, porém não foi encontrada uma correlação positiva ( $r = -0,041$ ), sendo pois desprezível.

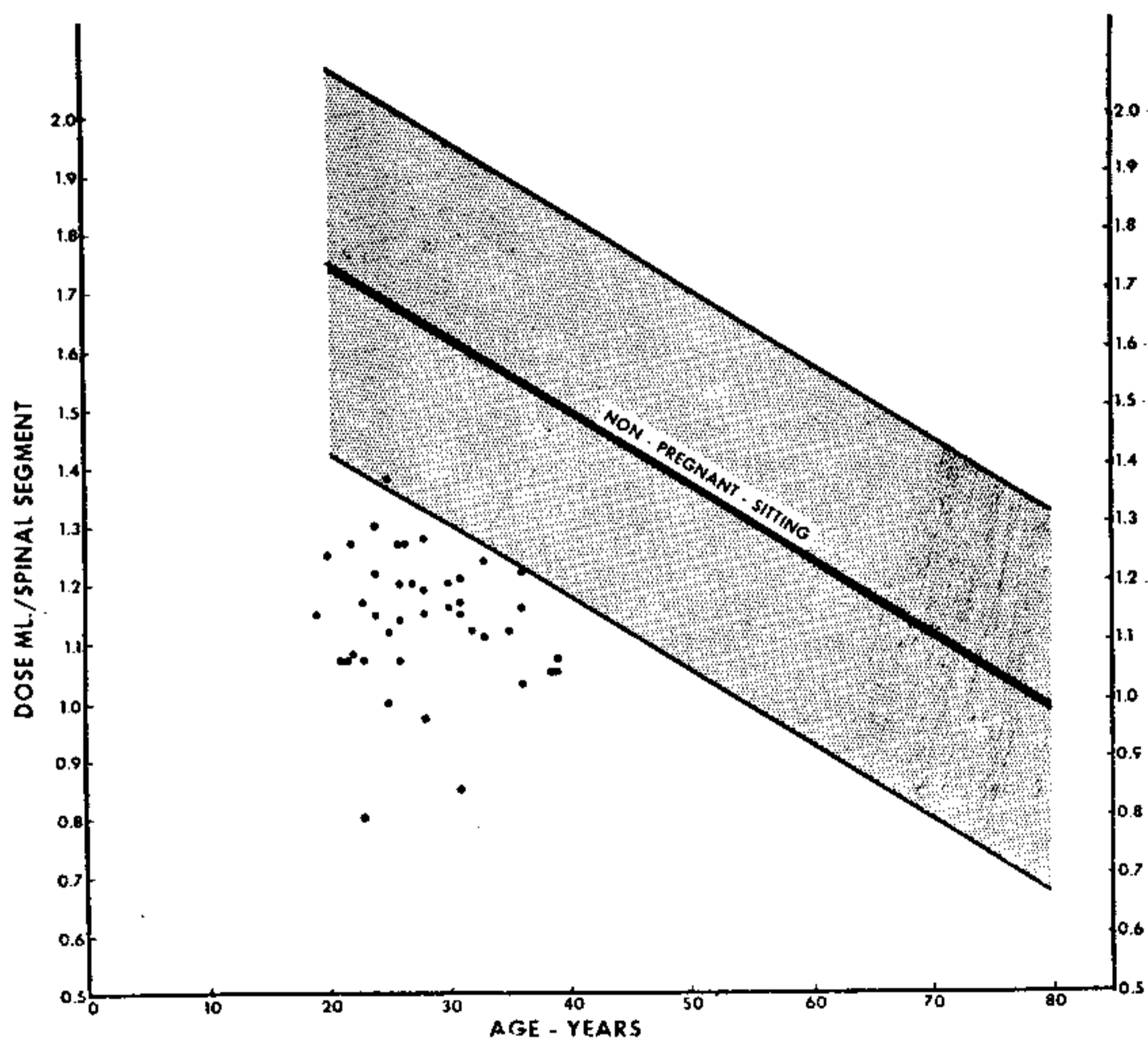


FIG. 7 — Relação entre dose e peso em mulheres grávidas a termo (posição sentada, solução a 2%)

### 3. Mulheres grávidas a termo

A Figura 7 mostra as doses individuais de 40 mulheres grávidas a termo que receberam injeções epidurais de soluções a 2%, na posição sentada. Com uma única exceção, tôdas as doses caíram fora dos limites inferiores da faixa de confiança de 95%, prèviamente calculada para mulheres não grávidas. Isto mostra uma diferença significativa entre os dois grupos, as mulheres grávidas a termo necessitam cêrca de 1/3 da dose normal.

### 4. Pacientes com gangrena arteriosclerótica

A Figura 8 mostra as doses de 13 pacientes idosos com arteriosclerose grave que receberam injeções epidurais de soluções a 2% em posição horizontal. Todos apresentavam um certo grau de gangrena arteriosclerótica dos membros inferiores e 9 eram diabéticos. Pode ser notado que tôdas as doses

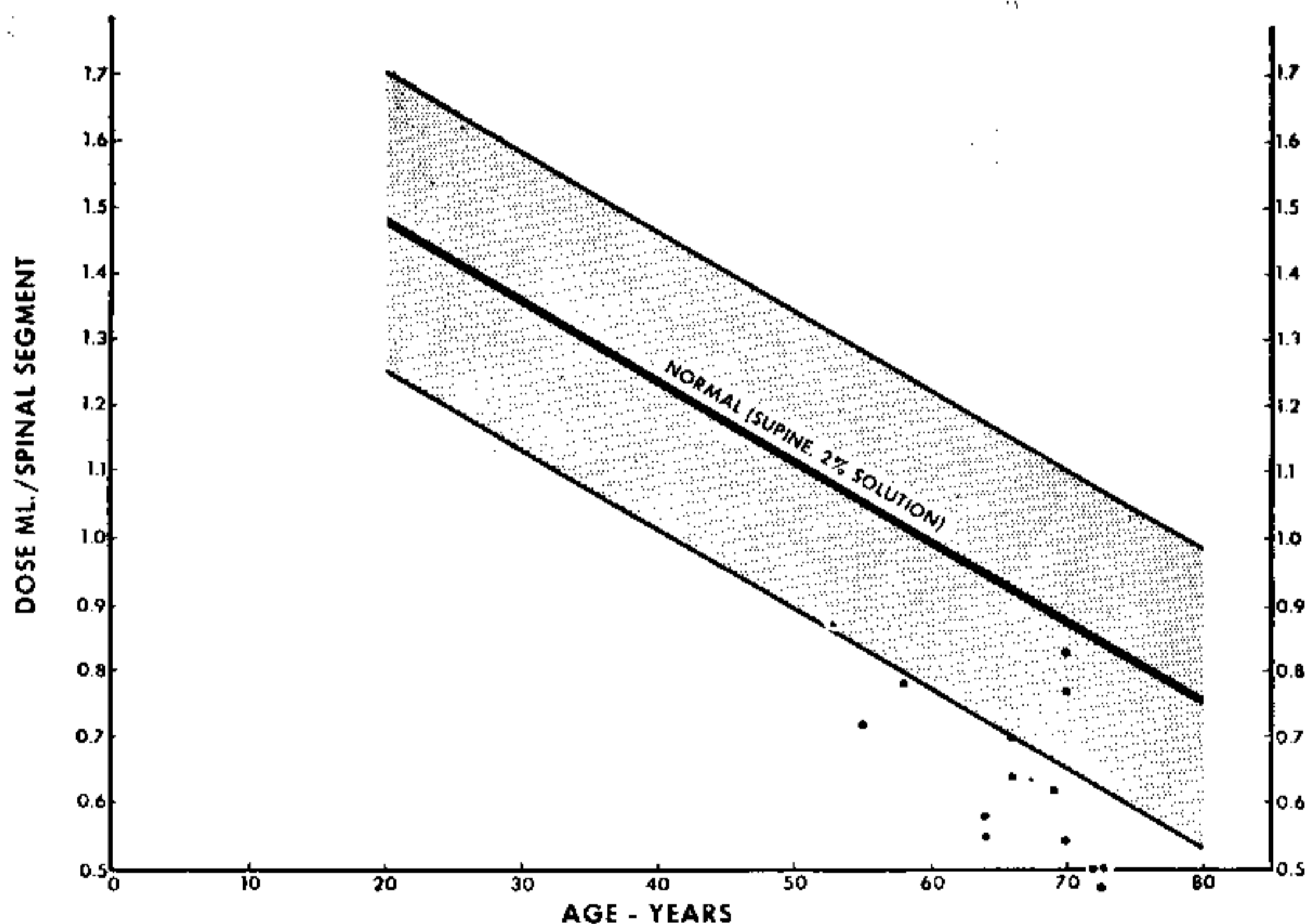


FIG. 8 — Doses no espaço epidural em pacientes com gangrena arteriosclerótica (decúbito dorsal, solução a 2%)

caíram abaixo da linha de regressão normal e que em 11 casos caíram aquém do limite inferior da faixa de confiança de 95%, mostrando que êstes pacientes necessitam uma dose bastante reduzida, em comparação com pacientes normais do mesmo grupo etário.



## COMENTÁRIOS

A escala de dosagem recomendada pela literatura para a analgesia epidural é extremamente confusa e variável. Alguns autores sugerem volumes da ordem de 60 ml. Numa série anteriormente estudada, quando empregamos nupercaina a 1/600, recomendamos doses entre 15 e 50 ml, dependendo da idade e da altura do paciente, e dois terços desse volume quando o agente empregado fôsse a lidocaína a 1,2%. (Tabela II).

QUADRO II

DOSES EPIDURAIS RECOMENDADAS EM ALGUMAS PUBLICAÇÕES

AUTOR	AGENTE	VOLUME DE SOLUÇÃO
Pages (1920) (16)	Procaína 2%	20-25
Doglioti (1939) (7)	Procaína 2-3%	25-35 (fracionado)
M. Dawkins (1954) (8)	Lidocaína 1,5%	16-60
Bromage (1954) (1c)	a) Nupercaina 1/600	15-50
	b) Lidocaína 1,2%	10-30
Bonica e col. (1959) (9)	Lidocaína 2%	5-25
Moore e col. (1958) (10)	Lidocaína 2%	10-20
Lund e col. (1958) (11)	Lidocaína 2%	25-50

Naquela época empregávamos estas soluções relativamente diluídas e afirmamos o seguinte: "Não importa se um excesso de solução fôr injetado, estendendo o bloqueio para a região torácica superior ou mesmo para a cervical, pois as concentrações dos agentes foram escolhidas para produzir um bloqueio sensitivo e autônomo, sem afetar as fibras motoras; de tal maneira que a paralisia respiratória é impossível por maior que seja a difusão da solução." (1-b)

Uma experiência mais extensa e resultados obtidos com soluções mais concentradas mostraram que tal conselho não é genêricamente aplicável, como veremos a seguir. Uma maior intensidade analgésica é sempre acompanhada de um aumento na difusão da solução, mesmo através a barreira dural, de maneira que a paralisia resultante de um excesso de dosagem não se limitará aos nervos espinhais, estendendo-se amplamente, a ponto de englobar até mesmo os nervos cranianos.

Concentrações de lidocaína ou drogas similares, a 2%, são comumente empregadas, hoje em dia, para a analgesia epidural. É pois oportuno buscar informações mais acuradas



sôbre as características de difusão desta concentração, tanto nos pacientes normais como naqueles em que a observação clínica presuppõe uma diferença mensurável de dosagem. Considerando que existe uma grande variação na dosagem recomendada por diversos autores, é provável que ocorra um excesso de dose, e difusão segmentária extensa e indesejável, numa proporção considerável de indivíduos que recebem analgesia epidural. Dessa forma os pacientes ficam sujeitos a riscos desnecessários e uma técnica de grande valor corre o perigo de cair em descrédito.

Afim de melhor compreender os fatores que governam a difusão das soluções no espaço epidural, examinaremos em primeiro lugar os fatores intrínsecos, isto é, aqueles que são peculiares aos pacientes, deixando de lado os fatores externos, tais como alterações de posição, ou artifícios de técnica.

O espaço epidural pode ser considerado com um reservatório que contém tôdas as estruturas do canal vertebral, a saber:

1. Medula espinhal, nervos espinhais e líquido céfalo raquidiano, revestidos pelas meninges.

2. Gordura e vasos sanguíneos, principalmente os plexos venosos extradurais, que regulam as alterações da pressão venosa de todo o corpo e que podem sofrer uma distensão considerável ao exercer essa função. <sup>(12)</sup>

O reservatório tem um certo número de saídas, através das quais as soluções injetadas podem escapar. Estas saídas são as seguintes:

1. Os buracos intervertebrais.

2. Os vasos sanguíneos e linfáticos que absorvem e removem drogas e fluídos contidos no espaço. Estes vasos funcionam, pois, com um duplo papel; são estruturas que ocupam espaço no reservatório espinhal e servem, ao mesmo tempo, como vias de escape.

3. A dura mater que, pelo menos em algumas regiões, pode permitir a passagem de soluções para dentro do canal raquidiano, funcionando, parcialmente, como uma membrana permeável <sup>(13)</sup>.

Este fato pode ocorrer particularmente nas áreas que envolvem os troncos nervosos espinhais, constituindo o que se denominou de "mangüitos de tinta" (ink-cuff areas) <sup>(14)</sup>.

4. Solução e difusão na gordura epidural.

As soluções que são injetadas no espaço epidural difundem para cima e para baixo numa extensão que será determinada pelos fatores acima enumerados. Quanto maiores são as estruturas que ocupam espaço, menor será o espaço livre dentro do canal raquidiano; conseqüentemente, um dado volume injetado no espaço epidural difundir-se-á mais extensamente. Por outro lado, se as vias de escape estão permeáveis e funcionam eficientemente, a solução injetada fugirá através delas, como a água escorre pelos buracos de um balde, não deixando margem para que haja uma difusão extensa.

A idade tem dois efeitos opostos sobre a mecânica da difusão ou propagação epidural, pois ela modifica tanto o tamanho do espaço livre como a permeabilidade das vias de escape. Na infância, a capacidade do espaço é pequena, porém ela aumenta gradativamente com o crescimento até alcançar o completo desenvolvimento aos 16-20 anos. Nesta idade o tamanho do espaço e a eficiência das vias de escape atingem o máximo. Os feixes neurovasculares passam livre e folgadamente pelo buracos intervertebrais. A drenagem linfática e venosa está em plena atividade, ajustando-se perfeitamente às violentas modificações da pressão venosa que acompanham as atividades físicas exaustivas e as paixões próprias da juventude. Este ponto corresponde ao ápice da curva dose-idade (Figura 1), baseada em observações clínicas.

A partir deste ponto as linhas de regressão apresentam um declive contínuo, de forma quase linear, acompanhando o processo de envelhecimento, que calcifica gradualmente os contornos do espaço, da mesma maneira que a pedra calcária se deposita gradual e continuamente nas paredes de uma caverna. O fluxo sanguíneo torna-se menos rápido e opérculos de tecido fibroso obstruem os buracos intervertebrais. O espaço epidural se transforma, com o correr dos anos, de uma avenida cheia de tráfego num claustro tranquilo, onde os ajustes de pressão são raros, reduzindo-se quase que exclusivamente àqueles que acompanham o esforço da tosse ou da defecação. A relação entre a idade e dose, para a parte da linha entre 20 e 80 anos, é então muito estreita ( $r = 0,86$ ); na realidade, é uma relação ainda mais estreita do que aquela que encontramos numa série anterior semelhante, quando o coeficiente de correlação atingiu 0,56 (10). Como veremos adiante, esta grande dependência da dose, em confronto com a idade, está provavelmente relacionada com a intensidade da analgesia, pois quando a concentração de lidocaína foi aumentada para 3% a dose mostrou uma dependência ainda maior sobre a idade. (vide Figura 6).

Considerando que a altura é uma indicação satisfatória para o comprimento das costas, e como o volume do espaço

epidural é proporcional a esse comprimento, poder-se-ia antecipar que a altura teria uma influência maior sobre a dosagem do que aquela que encontramos neste estudo. A fraca correlação de  $r = 0,36$  está muito próxima daquela que encontramos para nupercaína numa série anterior (quando  $r = 0,33$ ). Isto apenas confirma que a altura é uma indicação falha para o tamanho das costas, porém não conclue que o comprimento das costas não está relacionado com a dosagem epidural. Entretanto, quando a altura é combinada com a idade, numa equação de regressão múltipla, a altura parece ganhar importância na idade avançada e nos indivíduos muito altos. A representação gráfica desta dupla relação, que pode ser vista na Figura 4, proporciona a confirmação estatística de que a idade e altura estão relacionadas com a dose, bem como serve como uma escala de dosagem, razoavelmente segura, para uso clínico. Deve ser notado que os dados para o cálculo desta equação foram obtidos com a punção epidural sempre na mesma altura: L2-L3 ou L3-L4. Isto não implica que a relação seja exatamente a mesma quando se empregam outros níveis de punção. No entanto, a nossa experiência clínica com punções torácicas altas sugere que se existir qualquer diferença ela não será muito grande.

A influência da gravidade sobre a difusão epidural é bem conhecida pela maioria dos anestesistas, porém nem todos a aceitam. (15). Assim sendo, torna-se necessário demonstrar que a posição tem, de fato, uma influência decisiva e, conseqüentemente, afeta diretamente a dose a ser empregada. Vê-se na Figura 5 que quando é empregada a posição sentada em lugar da horizontal, a dose deve ser aumentada em 0,25 ml por segmento, para alcançar o número de dermatômos previamente determinado; o volume extra substitue a quantidade de solução que escorreu para baixo embebendo as porções inferiores do espaço epidural. Uma vez que a injeção inicial atingiu a altura desejada e estabeleceu uma sólida área de analgesia, as injeções sucessivas, através o cateter, não parecem depender tanto da gravidade; elas parecem seguir com facilidade o caminho aberto pela injeção inicial, levadas por uma possível atração capilar, ainda que em direção ascendente. Por exemplo: durante uma operação pélvica as injeções sucessivas continuarão a anestésiar os nervos sacros, apesar da posição de Trendelenburg acentuada, desde que a injeção de indução tenha sido feita com o paciente sentado. O limite superior da analgesia certamente tenderá a subir, na posição de Trendelenburg, porém a analgesia sacra completa é geralmente mantida com as doses sucessivas através o cateter epidural.

É sabido que a anestesia raquidiana tem uma tendência a difundir-se exageradamente durante a gravidez e por essa



razão a injeção de volumes relativamente pequenos de analgésicos locais pode produzir níveis altos e embaraçosos de paralisia motora. Apesar de Bonica e col. terem chamado a atenção que as soluções epidurais atuam da mesma forma <sup>(9)</sup>, pelo menos na gravidez a termo e quando o trabalho de parto se iniciou, este fato não é amplamente divulgado e aceito. A Figura 7 mostra que a redução da dose durante a gravidez é acentuada. Por exemplo: uma mulher de 30 anos e 1,65 m de altura (65 polegadas) normalmente necessita cerca de 20 ml de lidocaína a 2% para um bloqueio até o 10.º segmento torácico, depois de uma injeção na posição sentada. Na gravidez a termo ela necessitará apenas 14 ml para produzir o mesmo bloqueio; se receber os 20 ml, o bloqueio se estenderá até o 4.º ou 5.º segmento torácico, isto é 5 a 6 segmentos além do necessário.

A maior parte dos trabalhos publicados sobre analgesia epidural em obstetrícia ignoram esta tendência para maior difusão e alguns autores recomendam doses grandes, até mesmo 20 ml de lidocaína a 2%, na posição lateral. Os melhores resultados com a analgesia epidural em obstetrícia só serão obtidos com uma cuidadosa atenção ao detalhe e com o planejamento correto da extensão do bloqueio segmentar necessário para cada fase do trabalho de parto <sup>(10)</sup>. Escalas de dosagens arbitrarias e afastadas da realidade correm o risco de uma maior incidência de episódios hipotensivos e de resultados precários, quanto à eficiência da analgesia e inocuidade sobre o trabalho de parto.

A razão das doses reduzidas durante gravidez a termo ainda permanece obscura. Há provavelmente vários fatores em jogo. Um dos mais importante é o espaço ocupado pelas veias extradurais distendidas e seu efeito massageante sobre a dura mater. Os plexos epidurais estão dilatados durante a gravidez e recebem certa proporção do retorno venoso do útero após cada contração uterina. Esta dilatação pode provocar a distensão de angiomas pré-existentes, sendo um fato sabido e reconhecido como causa de compressão da medula e paraplegia durante a gravidez <sup>(17, 18)</sup>. As modificações de pressão que acompanham as contrações uterinas são transmitidas para o espaço epidural, causando ondas ritmicas de pressão que tendem a dispersar as soluções que encontram em seu caminho. A Figura 9 mostra o registro das alterações de pressão durante o primeiro estágio do trabalho de parto. As pressões foram tomadas através um cateter epidural. As possíveis causas de erro, como aumento de pressão devido ao esforço ou ao gemido, foram afastadas, pois preveniu-se a dor e o desconforto maternos mediante doses adequadas de agentes analgésicos locais introduzidas pelo mesmo cateter <sup>(16)</sup>.

Uma maior vascularização das meninges e alterações do líquido céfalo raquidiano têm sido citadas como uma explicação adicional para a resposta mais acentuada dos agentes anestésicos injetados na raqui durante a gravidez (19). É possível que alterações desta natureza possam contribuir para uma difusão epidural mais acentuada; se os envoltórios das raízes nervosas tornarem-se mais permeáveis às soluções analgésicas do que o normal, haverá maior oportunidade para que elas penetrem nos nervos mais profundamente. Esta possibilidade deve ser lembrada quando discutirmos os efeitos das soluções

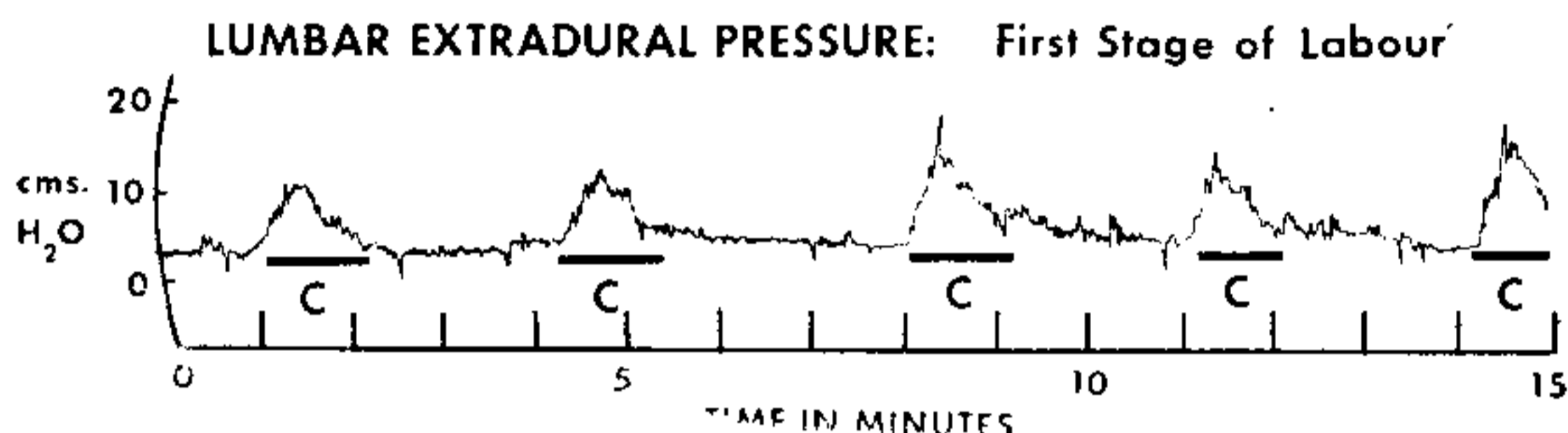


FIG. 9 - Gráfico contínuo da pressão no espaço epidural lombar durante o primeiro estágio do trabalho de parto. C = período de contração uterina. A pressão epidural aumenta em cada contração, devido a distensão das veias extradurais com o sangue que é forçado para fora do útero.

mais concentradas, pois a relação entre a concentração da solução, de um lado, e da susceptibilidade nervosa, de outro, apresenta uma variação relativa, de paciente para paciente e o resultado final, em termos de bloqueio nervoso, dependerá de um balanço entre ambos.

No grupo dos pacientes idosos arterioscleróticos, a difusão da analgesia é significativamente mais extensa do que nos indivíduos normais; a diferença entretanto, não é tão chocante como no grupo das mulheres grávidas. A causa pode ser procurada em um ou mais dos três fatores que discutiremos a seguir. Primeiramente, o espessamento dos vasos arterioscleróticos pode reduzir o espaço epidural da mesma maneira que as veias dilatadas durante a gravidez. Esta possibilidade parece remota, pois qualquer espessamento de uma parede vascular tende a ocupar o lumen do vaso e não a parede externa. Em segundo lugar, as modificações da permeabilidade das meninges e do perineuro podem permitir uma maior penetração nos tecidos nervosos. Finalmente, o aumento da difusão epidural pode ser simplesmente a expressão de um processo de envelhecimento exagerado que acompanha a arteriosclerose grave, de maneira que a idade fisiológica (e portanto a difusão epidural) será 15 a 20 anos maior do que a idade cronológica. Já foram publicados alguns casos de acidentes anestésicos cau-



sados por bloqueios epidurais que se estenderam, inexplicavelmente, muito além do previsto; tais casos sugeriam alterações no mecanismo da difusão em pacientes arterioscleróticos (<sup>20</sup>, <sup>21</sup>). Uma característica comum desses casos é que a difusão foi não somente extensa como também vagarosa, ambos os fatos inexplicáveis. No entanto, na pequena série de pacientes arterioscleróticos que estudamos não houve demora na difusão; a analgesia se estendeu aos limites máximos num espaço de tempo normal. Quando comparamos a nossa série com um exemplo recente, retirado da literatura, verificamos que estes casos de difusão extensa não são tão inesperados, nem inexplicáveis, como se poderia crer.

Mostert descreve o caso de um homem de 70 anos, com diabetes, hipertensão e gangrena dos arcos que recebeu uma injeção epidural de 22 ml de lidocaína a 2%, resultando em afasia, apnéia, hipotensão e parada cardíaca transitória (<sup>21</sup>). A altura do bloqueio nervoso não foi mencionada, porém se situarmos este paciente dentro dos limites da distribuição dose-idade da nossa série, ele deveria receber apenas 0,6 ml de lidocaína a 2% para cada dermatomo (v. Figura 6). Nestas circunstâncias, um volume de 22 ml seria suficiente para bloquear todos os nervos espinhais até a base do crânio, e possivelmente além dela, se aceitarmos que a difusão trans-meníngea não é impossível.

Fica esclarecido, portanto, que existe uma susceptibilidade peculiar dos pacientes com arteriosclerose severa. O emprego de escalas apropriadas de doses evitará a ocorrência de acidentes daquele tipo.

Os efeitos da lidocaína e do L67 a 3% e da lidocaína a 4,5% sobre a difusão epidural contribuíram para um dos resultados mais interessantes, e ao mesmo tempo mais desafortunados, desta investigação. A extensa analgesia produzida por doses mínimas destas soluções não se adapta ao esquema admitido para o bloqueio epidural.

Até agora, a difusão do bloqueio e a intensidade da analgesia eram consideradas como duas coisas distintas e independentes. O número de segmentos bloqueados era determinado mediante considerações puramente físicas do volume de solução em relação com o tamanho e o conteúdo do espaço epidural, juntamente com a influência da gravidade, que dependia da posição do paciente no momento da injeção (<sup>22</sup>, <sup>1b</sup>). Por outro lado, aceitava-se que a intensidade da analgesia estava relacionada com a potência farmacológica e com a concentração da solução empregada. Considerando-se o local de ação da analgesia epidural universalmente aceito era difícil pensar de outra maneira. Se as soluções epidurais agem sobre as raízes nervosas quando elas emergem da dura, isto é,

ao nível dos buracos intervertebrais, como muitos acreditam (29, 9), a mudança da concentração não deveria afetar a passagem das soluções através os interstícios do espaço, entre a gordura e os vasos sanguíneos extradurais.

Bonica e col. sugeriram que "a concentração e o poder de penetração do anestésico local empregado afeta significativamente a extensão do bloqueio" (9). Esta assertiva é confirmada pelo paralelo entre a extensão do bloqueio segmentar e a intensidade da solução analgésica demonstrado na presente investigação e no nossos estudos anteriores. (que estão resumidos na Figura 10). Seria possível construir uma

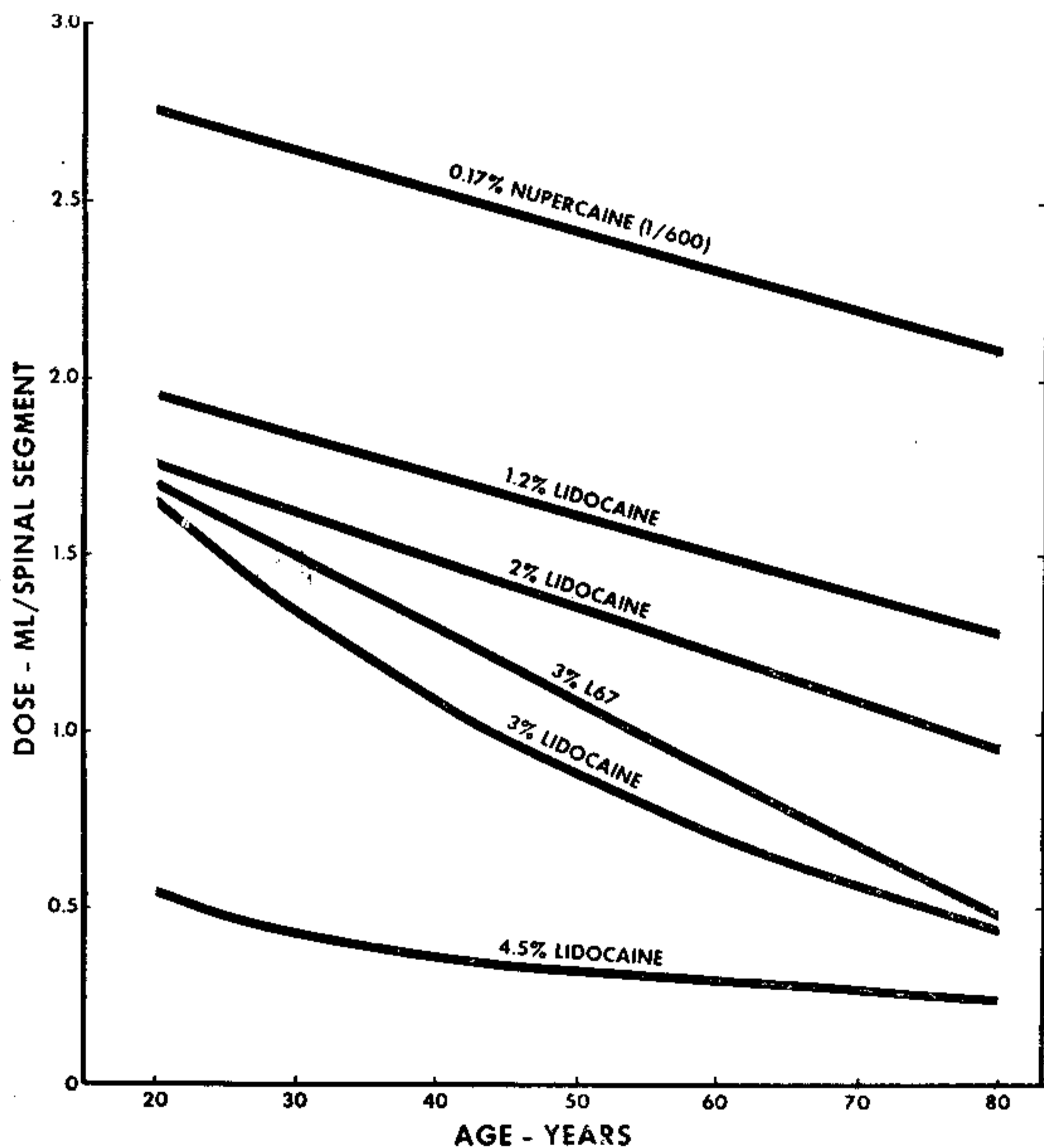


FIG. 10 — Potência relativa e difusão da analgesia (posição sentada)

família inteira de curvas dose-idade, semelhantes à Figura 10, para as diversas drogas e concentrações, em que maiores di-

luções exigiriam volumes cada vez maiores para produzir uma área comparável de bloqueio.

Qual é a explicação para este aumento de difusão espacial associado com maiores concentrações? Por que um volume tão pequeno quanto 7 ml de lidocaína a 3%, num homem de 70 anos, bloqueia tantos segmentos quanto 14 ml da solução a 2%? Como Bonica sugeriu, a diferença deve estar na dependência de um maior poder de penetração tissular.

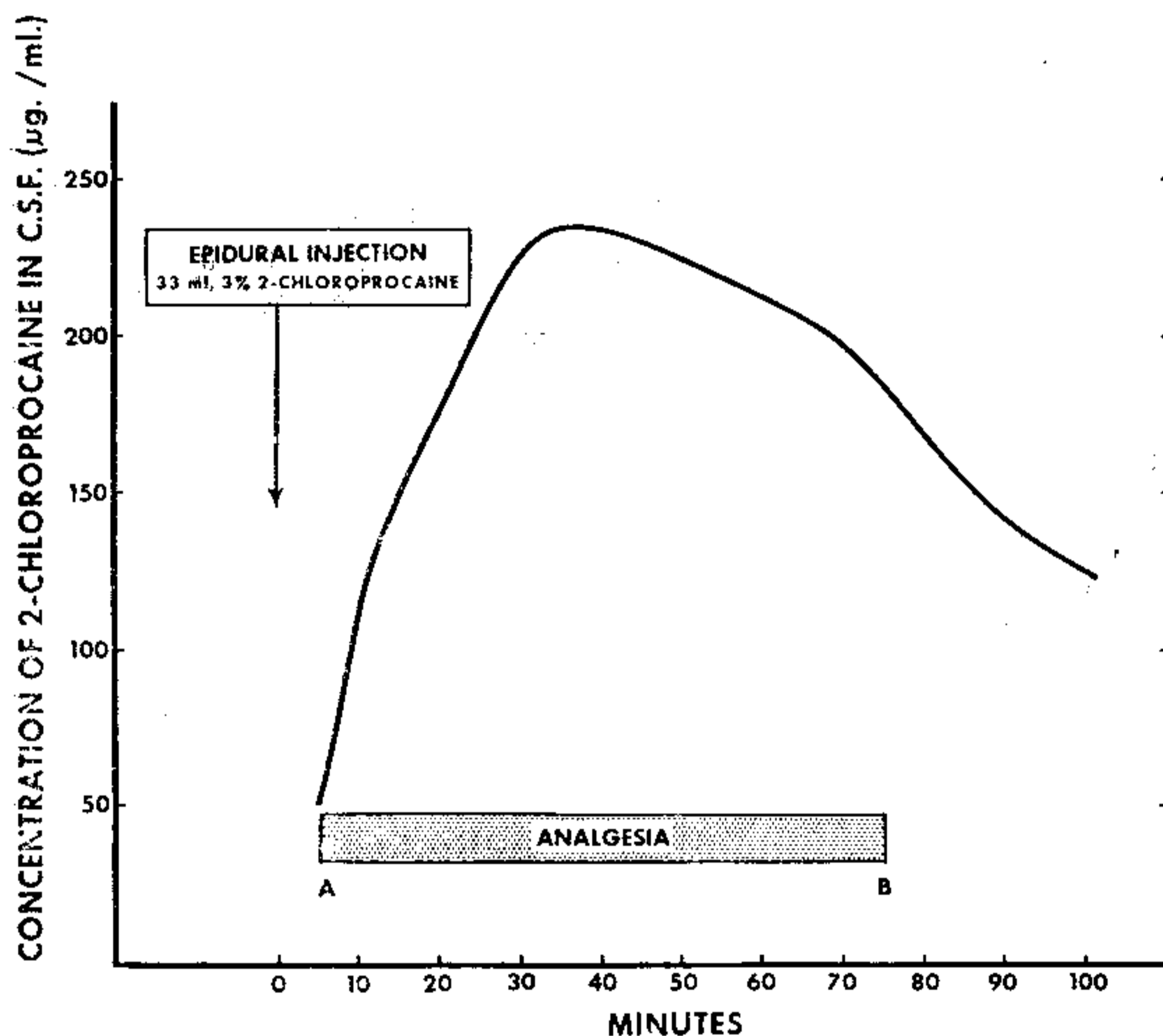


FIG. 11 — Dissociação da analgesia epidural e concentração do agente no líquido céfalo-raquidiano (segundo Fo'des e col., 1956)

O aumento da difusão através as meninges, em direção ao líquido céfalo-raquidiano, é uma das primeiras possibilidades que vêm a mente, pois é facilmente demonstrável que a solução analgésica alcança de fato o líquido céfalo-raquidiano em quantidades apreciáveis após uma injeção epidural<sup>(13)</sup>. No entanto, parece improvável que seja esta a causa da analgesia. A difusão para o líquido céfalo-raquidiano é muito lenta, na ausência de forças externas, tais como "barbotage" ou alterações da densidade, que são normalmente empregadas para aumentar a difusão do bloqueio sub-aracnoideo. Além disso, a

análise do conteúdo de analgésico no líquido céfalo-raquidiano, após uma injeção epidural, mostra que o aumento ou a queda da concentração da droga não está relacionada com o início ou o desaparecimento do bloqueio. Foldes e col. demonstraram claramente este fato, empregando a cloroprocaína a 3% como agente analgésico (23). Eles colheram amostras do líquido céfalo-raquidiano desde o início da analgesia até que o bloqueio desaparecesse. Os resultados encontrados estão resumidos na figura 11, podendo-se notar que há uma ampla diferença de tempo entre as altas concentrações da droga e a presença de analgesia epidural. Quando o bloqueio já havia desaparecido, o líquido céfalo-raquidiano tinha uma concentração de analgésico três vezes maior do que quando o bloqueio atingia o seu máximo.

Com estes resultados, Foldes e col. concluíram que o local de ação da analgesia epidural está situado, primordialmente, fora do canal espinhal e portanto fora da dura-aracnoide, envolvendo os nervos mistos no espaço paravertebral. A evidência circunstancial entretanto é frontalmente oposta a tal conclusão. O volume de solução disponível para cada espaço paravertebral é demasiadamente pequeno para explicar o bloqueio resultante, que não só é eficiente, como também prolongado. Além disso, estudos realizados com material rádio-opaco, em pacientes geriátricos, sugerem que em muitos casos a solução não chega a alcançar o espaço paravertebral (1-a).

Num trabalho anterior sugerimos que o local de ação da analgesia epidural deve situar-se em um ou mais dos três sítios seguintes (1-a):

1. Nas raízes nervosas do espaço sub-aracnoideo, depois que a solução difundiu através a dura em direção ao líquido céfalo-raquidiano.
2. Nas raízes nervosas recobertas pela dura, localizadas no espaço epidural, depois que a solução difundiu através as áreas de "mangüitos de tinta" (ink-cuff áreas) (14).
3. Nos nervos espinhais mistos do espaço paravertebral, depois que a solução atravessou os buracos intervertebrais. Esta última sugestão foi considerada improvável, em vista da evidência acumulada.

Existe uma outra possibilidade que tem sido insinuada por diversos autores (19, 24), mas que até agora não havia sido seriamente considerada, e que parece conciliar tôda a evidência clínica e experimental que atualmente dispomos.

Entre 1948 e 1951, quando investigavam a passagem de vírus para o sistema nervoso central, Brierley e Field publi-



caram uma série de trabalhos sobre o mecanismo de difusão de soluções cristaloides, particularmente suspensões, para dentro e para fora do espaço sub-aracnoideo e do eixo nervoso (14, 25, 27). Eles mostraram que a vizinhança dos "mangüitos de tinta" (ink-cuff) durais, onde as raízes nervosas dorsal e ventral se fundem, é permeável a partículas bastante grandes (0,5 micra) e que nesta região qualquer substância difunde rapidamente para os espaços sub-aracnoideo, sub-dural e epidural. Além disso, mostraram que volumes extremamente pequenos de substâncias rádio-ativas introduzidas sem pressão nos espaços perineurais do nervo ciático podiam penetrar na medula, no tronco cerebral e até nos gânglios basais, em quantidades apreciáveis e num curto espaço de tempo. Por outro lado, a passagem para o líquido céfalo-raquidiano era lenta e a concentração máxima não era alcançada antes de 50 a 60 minutos após a injeção, isto é, um intervalo semelhante àquele encontrado por Foldes e col. para atingir a concentração máxima de cloroprocaína no líquido céfalo-raquidiano. (v. Figura 11). A semelhança destes dois dados experimentais sugere a existência de um mecanismo subjacente comum a ambos.

Moore e col. também realizaram alguns estudos sobre o destino de soluções injetadas nos nervos periféricos, empregando "Efocaína" e azul de metileno em macacos. Eles encontraram igualmente uma difusão muito rápida dos nervos periféricos para os espaços sub-piais da medula espinhal (24).

Na realidade, esta porta de entrada para o eixo nervoso parece ser a chave do problema das variações inesperadas da difusão epidural. Tôdas as discussões anteriores e tentativas de conclusão sobre o local de ação da analgesia epidural foram dominadas pela premissa de que a passagem para o líquido céfalo-raquidiano *precede* a fixação nervosa e o bloqueio. Se abandonarmos esta premissa em favor da idéia que a passagem para o líquido céfalo-raquidiano *sucedee ou acompanha* o comprometimento neural após a difusão sub-dural e sub-pial, as peças da charada encontram sem lugar apropriado. As soluções analgésicas podem atingir os espaços sub-perineurais por difusão ao redor dos canalículos capilares e linfáticos dos "vasa-nervorum", ao nível ou além das áreas de "mangüitos de tinta" durais. Uma vez dentro dos espaços endoneurais, as redes capilares longitudinais proporcionam as interfaces tissulares pelas quais as soluções podem ganhar as raízes espinhais e penetrar os espaços sub-piais da medula. Daqui por diante o gradiente de concentração permite uma difusão gradativa para o líquido céfalo-raquidiano, porém somente *após* a instalação do bloqueio nervoso.

A difusão de uma injeção epidural tem, portanto, dois componentes:



1. Difusão dentro do próprio espaço epidural. Esta depende dos fatores que discutimos, tais como, volume, velocidade de injeção, posição, etc.

2. Difusão sub-dural e sub-pial (v. Figura 12).

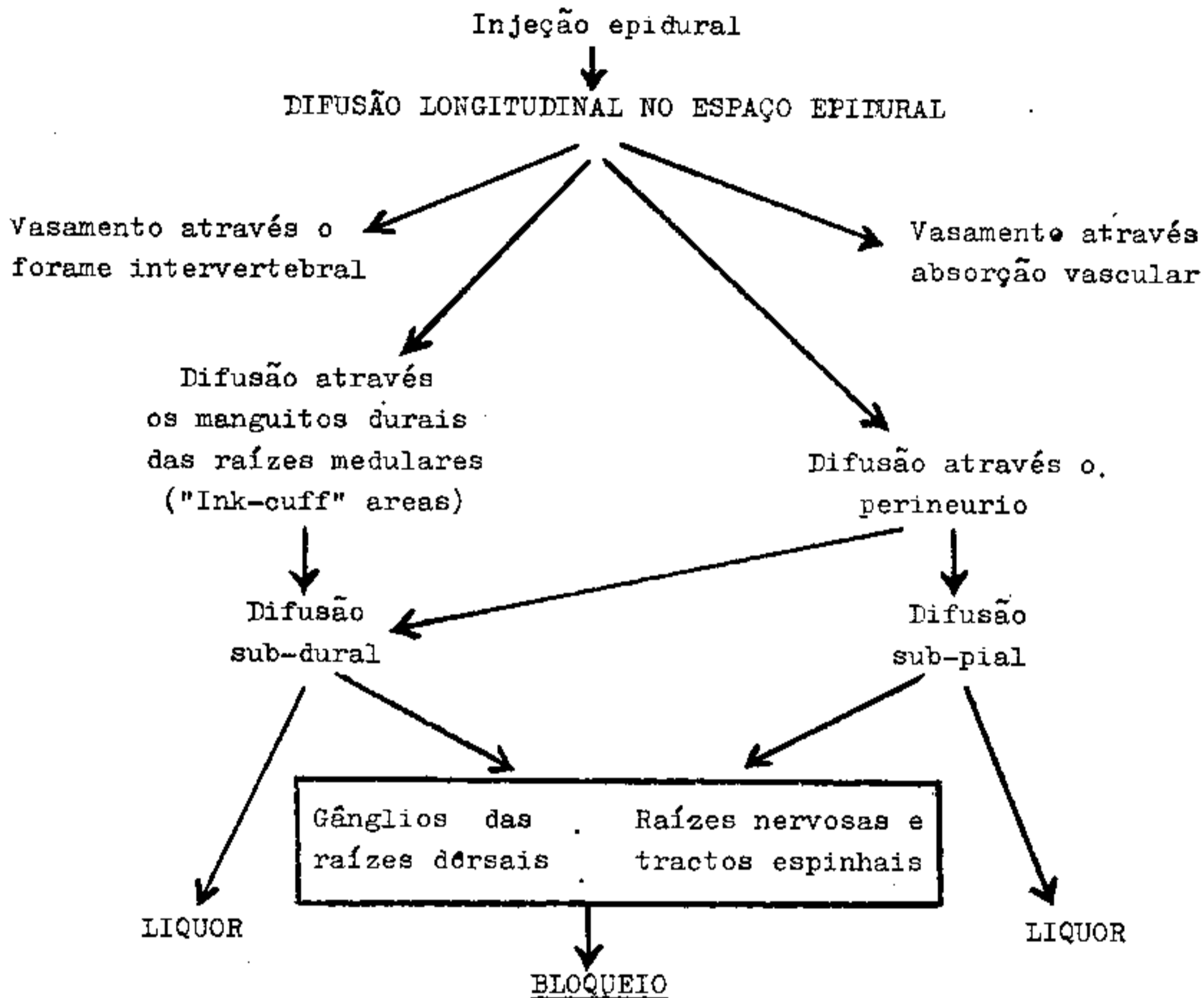


FIG. 12 — O destino de uma injeção epidural.

A quantidade de droga que atinge os espaços sub-piais ao redor da medula e que está disponível para difundir através o eixo nervoso, será proporcional à quantidade que é capaz de difundir através do perineuro, para dentro dos espaços sub-perineurais. Isto, por sua vez, é governado pelo estado das membranas neurais e pelas leis físicas que regem a difusão. A quantidade de solução que atravessa qualquer membrana é proporcional a: (a) coeficiente de difusão, (b) área de contato, (c) gradiente de concentração, e (d) tempo de contato. As principais condições que influenciam estes fatores estão resumidas na Tabela III. Pode ser notado que, em última instância, a difusão segmentar depende da massa de solução analgésica disponível para difusão trans-neuronal no espaço epidural. A massa apropriada de soluto pode ser apresentada sob a forma de um grande volume de uma solução pouco concen-

## QUADRO III

## FATORES E INFLUÊNCIAS VARIÁVEIS QUE DETERMINAM O GRAU DE DIFUSÃO NEUROAXIAL DEPOIS DE UMA INJEÇÃO EPIDURAL

FATORES DE DIFUSÃO NEUROAXIAL	INFLUENCIADOS POR
Coeficiente de difusão	Potência da droga anestésica. Variações iônicas. Estado dos envoltórios neurais.
Area de contato	Volume da solução em relação ao volume e capacidade do espaço epidural.
Gradiente de concentração	Concentração da solução analgésica. Difusão por edema ou por líquido existente no espaço epidural.
Tempo de contato	Velocidade de remoção da droga analgésica pelas vias de escape epidural (fluxo sanguíneo, etc.). Soluções viscosas (1).

trada, neste caso a propagação no espaço epidural será extensa porém a difusão será relativamente pequena; ou sob a forma de um volume muito pequeno de uma solução fortemente concentrada, como nos pacientes que receberam lidocaína a 4,5%. Neste caso, presumivelmente, a propagação no espaço epidural foi muito limitada devido aos pequenos volumes empregados, porém a difusão neuro-axial foi extensa em virtude do acentuado gradiente de concentração da lidocaína.

Pode-se apreciar, desta maneira, que as nossas idéias sobre difusão epidural necessitam ser mais sofisticadas. O resultado ou o destino de uma injeção epidural é a resultante de muitas forças diferentes. Se qualquer delas estiver demasiadamente enfraquecida ou particularmente fortalecida a exatidão dos resultados dependerá da habilidade de escolher a dose apropriada com uma previsão inteligente.

**RESUMO**

A difusão segmentar da analgesia epidural foi estudada em 358 pacientes e a dose empregada em cada caso foi expressa em mililitros da solução analgésica necessária para bloquear um segmento espinhal.

Foram estudados os efeitos de vários fatores sobre a dose, a saber: (1) idade, (2) altura, (3) posição, (4) gravidez, (5) doença arterial oclusiva, e (6) diversas concentrações de soluções analgésicas.

Indivíduos altos requerem doses maiores do que os baixos. A dose neces-

sária para um determinado bloqueio atinge o máximo no grupo etário dos 16 aos 20 anos, diminuindo gradualmente com a idade.

A gravidez importa numa drástica redução da dose, bem como os enfermos portadores de doença arterial oclusiva.

O volume de solução epidural necessário para bloquear um número determinado de segmentos depende da concentração e da potência da droga empregada.

O mecanismo de difusão e o local de ação do bloqueio epidural são comentados e debatidos com base nos resultados encontrados.

## S U M M A R Y

### SPREAD OF ANALGESIC SOLUTIONS IN THE EPIDURAL SPACE AND THEIR SITE OF ACTION: A STATISTICAL STUDY

The segmental spread of epidural analgesia was measured in 358 patients, and the dose requirements in each case were expressed as the number of millilitres of analgesic solution necessary to block one spinal segment.

The effects of the following factors on dose requirements were then studied:

1. Age.
2. Height.
3. Posture.
4. Pregnancy.
5. Occlusive arterial disease.
6. Varying concentrations of analgesic solutions.

Tall people require larger doses than short ones. Dose requirements are greatest at 16-20 years, and then decline steadily with age.

Dose requirements are reduced in pregnancy and in patients suffering from occlusive arterial disease.

The volume of epidural solution necessary to block a given number of segments is dependent upon the concentration and potency of the drug used.

The mode of spread and the site of action of epidural blockade is discussed in the light of these findings.

## A G R A D E C I M E N T O

Agradecemos encarecidamente aos colegas do Departamento de Anestesia do Royal Victoria Hospital de Montreal, Canadá, pela cooperação na colheita de dados clínicos, particularmente aos Drs. R. T. Pettigrew, D. E. Crowell, C. A. Sheridan, J. E. Hynands e P. Otton. Os Drs. J. H. T. Wu, F. A. Fannu-Moller e Sr. T. Vannenti do Departamento de Engenharia da Universidade de McGill proporcionaram um auxílio inestimável na computação eletrônica dos dados. A investigação foi financiada por um donativo da Astra Pharmaceutical Products, Inc., que também proporcionou os agentes empregados.

## B I B L I O G R A F I A

1. BROMAGE, P. R. — "Spinal Epidural Analgesia" — Edinburgh — E. & S. Livingston Ltda. — 1954.  
a) p. 12 et seq.; b) p. 69 et seq.; c) p. 81 et seq.
2. FOERSTER, O. — Dermatomes in Man, Brain 56; 1. 1933.
3. KEEGAN, J. J. — Relation of Nerve Roots to Abnormalities of lumbar and Cervical portions of the Spine. Arch. Surg. 55: 246, 1947.



4. BROMAGE, P. R. — The Phrenic Reflex in Epidural Analgesia. — *Canad. Anaes. Soc. Jour.* 5:29, 1958.
5. BROMAGE, P. R. & ROBSON, J. C. — Concentration of Lignocaine in the Blood after Intravenous, intramuscular Epidural and Endotracheal administration. *Anaesthesia*, 16:461, 1961.
6. PAGES, F. — Anesthesia Metamerica. *Rev. Sanid Mil. Madr.* II: 351-385, 1921.
7. DOGLIOTTI, A. M. — "Anesthesia" — Chicago, 111. S. B. Debour. 1939, p. 537.
8. MASSEY DAWKINS, C. J. — "Intercostal, paravertebral, epidural and caudal block", in "Modern practice in Anaesthesia". Ed. Frank T. Evans. London. Butterworth & Co. Ltda., 1954, p. 265.
9. BONICA, J. J.; BACKUP, P. H.; ANDERSON, C. E.; HADFIELD, D.; CRIPPS, W. F.; MONK, B. F. — "Peridural block": an analysis of 3,637 cases and a review, *Anesthesiology* 18:723, 1957.
10. MOORE, D. C.; BRIDENBAUGH, L. D.; VAN ACKEREN, E. G. BELDA, F. B.; COLE, F. V. — "Spread of Radiopaque solutions in the human adult corpse". *Anesthesiology* 19: 377, 1958.
11. LUND, P. C.; CWIK, J. C.; QUINN, J. R. — An evaluation of epidural analgesia in geriatric surgery. *Anesth. & Analg.* 37: 114, 1958. §
12. BATSON, O. V. — The Function of the Vertebral Veins and their Role in the Spread of Metastases. *Ann. Surg.* 112: 138, 1940.
13. FRUMIN, M. J.; SCHWARTZ, H.; BURNS, J. J.; BRODIE, B. B.; PAPPER, E. M. — The appearance of procaine in the Spinal Fluid during peridural block in man. *J. Pharmacol.* 109:102, 1953.
14. BRIERLEY, J. P.; FIELD, E. J. — The connexions of the spinal sub-arachnoid space with the lymphatic system. *J. Anat., London*, 82:158, 1948.
15. MISHIMURA, N.; KITAHARA, T.; KUSAKOBE, T. — The spread of lidocaine and  $F^{31}$  solution in the epidural space. *Anesthesiology*, 20: 785, 1959.
16. BROMAGE, P. R. — Continuous epidural analgesia for Obstetrics. *Canad. Med. Assoc. J.*, 85: 1136, 1961.
17. ASKENASY, H. BEHMOAZAN, A. — Neurological manifestations in haemangioma of the vertebrae. *J. Neurol. Neurosurg & Psychiat.* 20: 276, 1957.
18. NAWMAN, M. J. O. — Spinal angioma with symptoms in pregnancy. *J. Neurol. Neurosurg & Psychiat.* 21: 38, 1958.
19. MARX, G. F.; ZEMAITIS, M. T.; ORÚIN, L. R. — Cerebro-spinal fluid pressures during labor and obstretical anaesthetics. *Anesthesiology* 22: 348, 1961.
20. MORROW, W. F. K. — Unexplained spread of epidural anaesthesia. *Brit. J. of Anaesth.* 31: 359, 1959.
21. MOSTERT, J. W. — The risk of epidural block in old people. *Brit. J. of Anesth.* 32: 613, 1960.
22. BRYCE-SMITH, R. — The spread of solutions in the extradural space. *Anaesthesia*. 9: 201, 1954.
23. FOLDES, F. F.; COLARINCENZO, J. W.; BIRCH, J. ... — Epidural Anaesthesia: a reappraisal. *Anesth. & Analg.* 35: 33, 1956.
24. MOORE, D. C.; HAIN, R. H.; WARD, A., BRIDENBOUGH, L. D. — Importance of perineural spaces in nerve blocking. *J. A. M. A.* 156: 1050, 1954.
25. BRIERLEY, J. B.; FIELD, E. J. — The fate of an intraneural injection as demonstrated by the use of radio-active phosphorus. *J. Neurol. Neurosurg & Psychiat.* 12: 89, 1949.

26. FIELD, E. J. — Observation on the passage of Weed's Prussian B'ue mixture along the axis cylinder & inter-fibre fluid of nerves. J. Neuro'. Neurosurg & Psychiat. 14: 11, 1956.
27. BRIERLEY, J. B. — The penetration of particulate matter from the cerebrospinal fluid into the spinal ganglia, peripheral nerves, and perivascular spaces of the central nervous system. J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat. 13: 302, 1950.

DR. P. R. BROMAGE, M. D.  
Dept Anaesthetics  
Royal Victoria Hospital  
Montreal, Canada.