

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor

ANTONIO TAKASHI KITAYAMA

**Avaliação do efeito antinociceptivo da dexametasona e da betametasona
como coadjuvantes no bloqueio sacral em pacientes com dor lombar**

Ribeirão Preto

2018

ANTONIO TAKASHI KITAYAMA

**Avaliação do efeito antinociceptivo da dexametasona e da betametasona
como coadjuvantes no bloqueio sacral em pacientes com dor lombar**

Tese apresentada ao Programa de Pós -
Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao
Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Rocha Lauretti

**Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade
que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).**

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho científico, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto / USP

Kitayama, Antonio Takashi

Avaliação do efeito antinociceptivo da dexametasona e da betametasona como coadjuvantes no bloqueio sacral em pacientes com dor lombar. Antonio Takashi Kitayama, orientador: Gabriela Rocha Lauretti, 2018

p.79.:il.; 30 cm

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Lauretti, Gabriela Rocha

1.Dor lombar, 2. Dexametasona, 3. Betametasona, 4. Sacral, 5. Pressão ocular

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: KITAYAMA, Antonio Takashi

Título: Avaliação do efeito antinociceptivo da dexametasona e da betametasona como coadjuvantes no bloqueio sacral em pacientes com dor lombar

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovado em: ----/----/----

Banca examinadora:

Prof. Dr.

Instituição:-----**Assinatura:**-----

Prof. Dr.

Instituição:-----**Assinatura:**-----

Prof. Dr.

Instituição:-----**Assinatura:**-----

Prof. Dr.

Instituição:-----**Assinatura:**-----

Prof. Dr.

Instituição:-----**Assinatura:**-----

DEDICATÓRIA

Dedico a toda minha família pelo carinho, incentivo e apoio nos momentos mais difíceis e agradeço ainda, de forma especial, aos meus pais Yoshiko e Kiyoshi (in memoriam), que dignamente me mostraram o caminho da persistência e honestidade.

AGRADECIMENTOS

À Cristina de Sá Resende (em memória), pós-graduanda, também participante da fase inicial do trabalho.

À orientadora e amiga Profa. Dra. Gabriela Rocha Lauretti pela paciência, sempre disposta e gentil e pela oportunidade de realização deste estudo para obtenção de título.

Ao coordenador da pós-graduação do programa “Ciência da Saúde Aplicada ao Aparelho Locomotor”, Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa pela oportunidade.

Ao Chefe do Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor, Prof. Cláudio Henrique Barbieri.

Ao Alexandre Pacchioni, amigo competente pela inestimável colaboração.

Às secretárias da anestesia pelo carinho e disponibilidade.

À Secretaria Rita de Cássia Stela Cossalter da pós- graduação pela paciência e auxílio.

À Equipe de enfermagem da CTDor- Hospital das Clinicas- FMRP-USP, sempre prestativa.

À Equipe de enfermagem do Centro cirúrgico, em nome do Diretor de Serviço de Anestesia Prof. Luis Vicente Garcia.

“Vencer a si próprio é a maior das vitórias”.

Platão

RESUMO

Kitayama, A.T. **Avaliação do efeito antinociceptivo da dexametasona e da betametasona como coadjuvantes no bloqueio sacral em pacientes com dor lombar**. 2018. 79f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Corticosteroide por via espinal é uma das alternativas no processo de tratamento da dor radicular quando o tratamento conservador falhou. Sua administração por via epidural vem sendo reavaliada devido ao risco de sequelas, provenientes da obstrução de vasos sanguíneos, associadas a outros efeitos adversos próprios dos corticosteroides. O presente estudo visou avaliar o efeito analgésico da administração de diferentes corticosteroides, exemplificados pela dexametasona e pela betametasona, administrados por via epidural. Vinte e seis pacientes portadores de dor neuropática secundária à hérnia de disco participaram do estudo. A punção sacral foi realizada com combinação de 40 mg de lidocaína, 30 µg de clonidina e 10 mg de dexametasona ou 10 mg de betametasona, diluídos para volume final 10 ml, com solução fisiológica a 0,9%, após comprovação com contraste não-iodado do perfeito posicionamento da agulha no espaço epidural. Este procedimento foi repetido uma vez por semana por 2 semanas seguidas, e após um intervalo de 3 semanas foi realizado mais duas vezes, uma vez por semana, sendo o total de 4 procedimentos por paciente. Treze pacientes iniciaram com dexametasona epidural durante as primeiras duas semanas, e prosseguiram com betametasona após período de descanso de três semanas, sendo que cada paciente atuou como seu próprio controle. Os pacientes foram avaliados em relação à analgesia, incidência de efeitos adversos e alteração das concentrações plasmáticas de íons, cortisol, adrenocorticotrofina e glicemia. Vinte e três pacientes completaram o estudo. Cada paciente foi o seu próprio controle e, no mesmo paciente, o efeito analgésico da dexametasona foi superior ao da betametasona. ($p < 0,05$). Cortisol e adrenocorticotrofina plasmáticos reduziram no sétimo dia após realização do bloqueio ($p < 0,05$). As demais medidas de concentrações plasmáticas de íons Na^+ , K^+ , Ca^{++} , glicemia inicial, pós-prandial e hemoglobina glicada foram semelhantes entre os grupos, e sem alteração quando comparados com valores iniciais ($p > 0,05$). Ambos grupos relataram insônia relativa nos primeiros dias pós-bloqueio ($p < 0,05$). Não houve alteração de peso corporal e da pressão arterial durante o tratamento entre os fármacos avaliados ($p > 0,05$). Entretanto, 3 pacientes que receberam dexametasona e 2 que receberam betametasona inicialmente, apresentam medida de pressão ocular aumentada ($p < 0,05$). Como conclusões, a analgesia da dexametasona foi superior quando comparada à da betametasona, ($p < 0,05$). Entretanto ambos grupos apresentaram aumento da pressão ocular e prejuízo do sono noturno, não relevante este último. Finalmente, uma vez que a dexametasona foi superior à betametasona em relação à analgesia e demonstrada ser mais segura em relação à formação de agregados, sugere-se a dexametasona como escolha.

Palavras-chave: Dor lombar. Dexametasona. Betametasona. Sacral. Pressão ocular.

ABSTRACT

Kitayama, A.T. **Evaluation of the antinociceptive effect of epidural dexamethasone and betamethasone as adjuvant in sacral blockade for patients with lombar pain.** 2018. 79 s.

Thesis (PhD) – School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

Although the primarily indication of epidural corticosteroids as part of the treatment of acute neuropathic pain when the conservative treatment have failed, recently there have been concerns related to which corticosteroid would be the best indication, as there is the risk of particulate aggregation and serious adverse effects secondary to their own pharmacological properties or intra vessel aggregation and obliteration, as well their efficacy as analgesics. This actual study was designed to evaluate two different corticosteroids, i.e., dexamethasone and betamethasone, as coajuvants in epidural management of acute radicular pain. Twenty-six patients with history of neuropathic pain secondary to disc herniation acted as their own control related to the epidural administration of dexamethasone and betamethasone. Sacral puncture was performed with a combination of 40 mg of lidocaine, 30 µg of clonidine and 10 mg of dexamethasone or 10 mg of betamethasone, diluted to final volume 10 ml with 0.9% physiological solution after non-iodinated contrast of the perfect positioning of the needle in the epidural space. Thirteen patients have started with dexamethasone during the first two weekly procedures, and after 3 weeks of wash-out were submitted to two weekly sequence of sacral betamethasone. The other patients have started with epidural betamethasone, followed by dexamethasone after 3-week rest. Each patient acted as its own control. Patients were evaluated related to analgesia, blood pressure, weight gain, adverse effects and plasmatic measurements of ions, glicemia, ACTH and cortisol. Twenty-three patients completed the study. The analgesic effect was higher when dexamethasone was used in the same patient ($p < 0.05$). Plasma cortisol and ACTH reduced on the 7th day after the block ($p < 0.05$). The plasmatic concentrations of the ions Na^+ , K^+ , Ca^{++} , control and post-prandial glicemia, blood pressure, weight were similar between groups and did no differ from initial control values ($p > 0.05$). Both groups reported relative insomnia in the first post-blockade days ($P < 0.05$). However, 3 patients that received dexamethasone and 2 that received betamethasone had ocular pressure increase ($p < 0.05$). As conclusions, both drugs resulted in still unaware increase in ocular pressure and sleep disturbance. Because dexamethasone analgesia was superior and there were no differences regarding adverse effects between either epidural betamethasone or dexamethasone, based on the literature, it would be more appropriate the utilization of dexamethasone.

Keywords: Lumbar pain. Dexamethasone. Betamethasone. Sacral. Ocular pressure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hipótese da patogênese da dor radicular na hérnia de disco lombar. CTS (-), inibição pelo corticosteroides; IL-1 α , β , interleucina-1 α e β ; IL-6, interleucina-6; TNF α , fator de necrose tumoral α ; NO, óxido nítrico; PLA2, fosfolipase A2; PGE2, prostaglandina E2; ICAM-1, molécula-1 de adesão intercelular; NSADs(-), inibição pelas drogas anti-inflamatórias não esteroidais.....	18
Figura 2 – Esquema da estimulação de produção de corticosteroides	19
Figura 3 – Características farmacológicas e potência relativa anti-inflamatória e mineralocorticoide dos principais glicocorticoides.....	21
Figura 4 – Estrutura molecular da hidrocortisona.....	22
Figura 5 – Estrutura molecular da dexametasona.....	22
Figura 6 – Estrutura molecular da betametasona.....	24
Figura 7 – Imagem microscópica 1000 X de dexametasona associada à lidocaína na concentração 10 mg/ml. Enquanto as células vermelhas do sangue apresentam diâmetro entre 7,5 – 7,8 μ m, as partículas de dexametasona apresentam diâmetro inferior a 0,5 μ m. Cada unidade da escala representa 2,45 μ m	27
Figura 8 – Imagem microscópica 1000 X de fosfato e acetato de betametasona a 6 mg/ml. Agregações são vistas (setas com pontas brancas), alguns com 100 μ m de diâmetro	28
Figura 9 – Fluxograma de pacientes.....	35
Figura 10 – Posicionamento da agulha no espaço epidural sacral.....	37
Figura 11 – Visão em perfil da punção do hiato sacral com agulha e administração de contraste não iodado.....	37
Figura 12 – Visão pósterio-anterior da punção do hiato sacral com agulha e administração de contraste não-iodado.....	38
Figura 13 – Organograma da realização dos bloqueios no período de estudo.....	39
Figura 14 – Medida da pressão ocular (PO) nos diferentes tempos de estudo.....	41
Figura 15 – Descrição temporal dos procedimentos e dia de avaliação da analgesia pela escala de ENV (0 –10 cm). ENV – Escala Numérica Visual de Dor.....	42
Figura 16 – Coleta sanguínea realizada antes de cada bloqueio.....	43

Figura 17 – Coleta sanguínea para avaliação da hemoglobina glicada realizada nos dias 1 e 35 do estudo.....	45
Figura 18 – Valores da Escala Numérica Visual (ENV) (0 – 10 cm) no 1º tempo.....	50
Figura 19 – Valores da Escala Numérica Visual (ENV) (0 – 10 cm) no 2º tempo.....	51
Figura 20 – Pressão arterial média avaliada nos diferentes dias do estudo, imediatamente antes da realização do bloqueio caudal.....	52
Figura 21 – Valores de pressão ocular (PO mmHg) medidos nos dias 1,7, 35, 42 do estudo.....	53
Figura 22 – Valores plasmáticos de cortisol (µg/dl), grupo dexametasona.....	59
Figura 23 – Valores plasmáticos de cortisol (µg/dl), grupo betametasona.....	59
Figura 24 – Valores plasmáticos de ACTH (pg/ml), grupo dexametasona.....	60
Figura 25 – Valores plasmáticos de ACTH (pg/ml), grupo betametasona.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Descrição de dados demográficos.....	48
Tabela 2.	Peso corporal (kg) nas quatro semanas de realização do bloqueio.....	49
Tabela 3.	Descrição de 23 pacientes dos valores de Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ , hemoglobina glicada, glicemia de jejum e 120 min após alimentação, cortisol plasmático e ACTH plasmático.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AP-1	Proteína Ativadora 1
NF-KB	Fator nuclear-KB
IKB	Proteína Inibitória-B
C	Carbono
P2Y	Purinérgico
ATP	Adenil Trifosfato
COX	Ciclooxigenase
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
RNA	Ácido Ribonucléico
PG	Prostaglandina
FGF2	Fator de Crescimento de Fibroblasto 2
MAPK	Proteína Quinase Ativador de Mitógeno
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
LH	Hormônio Luteinizante
mg	Miligrama
µm	Micrômetro
Na⁺	Sódio
K⁺	Potássio
Ca⁺⁺	Cálcio
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
USP	Universidade de São Paulo
µg	Micrograma
PO	Pressão Ocular
ENV	Escala Numérica Visual
KDa	kilodalton
PAM	Pressão Arterial Média
mmHg	Milímetro de Mercúrio
L	Lombar
CGB	Proteína Ligante de Cortisol

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Mecanismos de ação dos corticosteroides	19
1.1.1	Dexametasona	21
1.1.2	Betametasona	24
1.2	Efeitos adversos	25
1.3	Corticosteroides e formação de partículas	26
1.4	Administração de corticosteroide por via epidural transforaminal	28
2	OBJETIVOS	30
3	METODOLOGIA	32
3.1	Introdução	33
3.2	Casuística e Métodos	33
3.2.1	Definição do número amostral de pacientes e análise estatística	33
3.2.2	Critérios de inclusão e exclusão	35
3.2.3	Metodologia comum aos pacientes	36
3.2.4	O paciente como seu próprio controle	39
3.2.5	Avaliação demográfica	40
3.2.6	Avaliação dos parâmetros fisiológicos	40
3.2.7	Avaliação da dor	41
3.2.8	Avaliação plasmática da glicemia, Na ⁺ , K ⁺ e Ca ⁺⁺	42
3.2.9	Avaliação plasmática do cortisol e do ACTH	43
3.2.10	Avaliação plasmática da hemoglobina glicada	44
3.2.11	Efeitos adversos possíveis de ocorrerem	45
4	RESULTADOS	46
4.1	Avaliação demográfica	47
4.2	Avaliação do peso corporal	49
4.3	Avaliação da dor	50
4.4	Avaliação da qualidade do sono noturno	51
4.5	Avaliação dos parâmetros fisiológicos	52
4.5.1	Avaliação da pressão arterial	52

4.5.2	Avaliação da medida da pressão ocular (PO)-----	53
4.6	Avaliação dos valores de concentração plasmática da hemoglobina glicada, dos íons, glicemia de jejum e glicemia 120 minutos após primeira alimentação no hospital, na sala de recuperação-----	53
4.7	Avaliação dos valores de concentração plasmática de cortisol e ACTH-----	58
4.8	Efeitos adversos-----	61
5	DISCUSSÃO -----	62
5.1	Avaliação da analgesia-----	63
5.2	Avaliação das concentrações plasmáticas de cortisol e ACTH-----	64
5.3	Decisão da realização do bloqueio epidural por via sacral-----	65
5.4	Avaliação dos efeitos adversos-----	65
5.5	Capacidade intrínseca de formação de agregados dos corticosteroides-----	67
6	CONCLUSÕES -----	69
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	71

1 INTRODUÇÃO

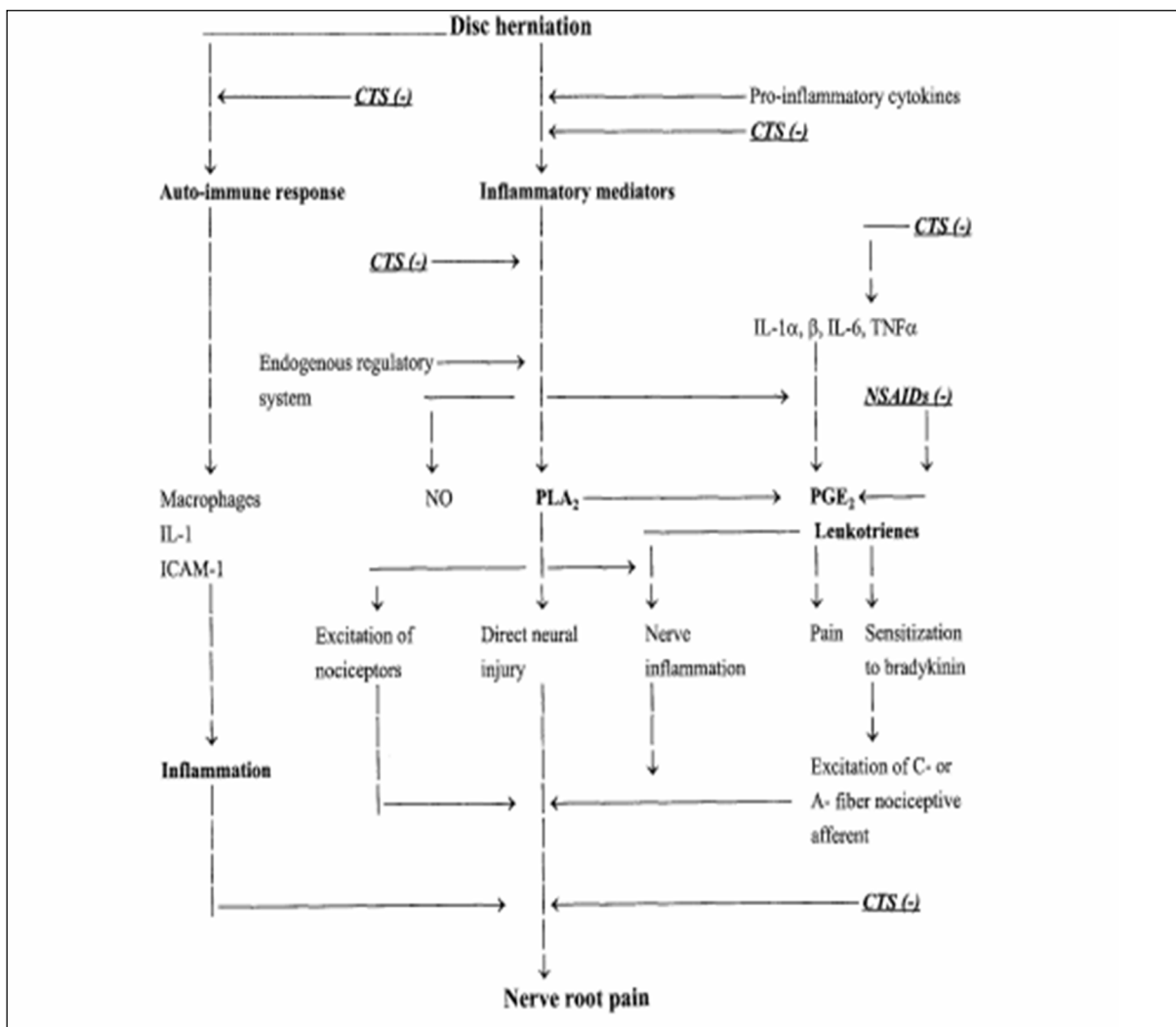
A dor lombar é uma das queixas mais comuns e aflige até 80% da população, e os corticosteroides têm sido utilizados desde a década de 50 como anti-inflamatórios e imunossuppressores para o tratamento de diferentes patologias, incluindo processo inflamatório das raízes do nervo ciático (MANCHIKANTI; HIRSCH, 2015, SCHÄFER; HALL; BRIFFA, 2007,). A radiculopatia lombo-sacra representa entre 23% - 57% dos casos de dor lombar (SCHÄFER; HALL; BRIFFA, 2007), e destes, aproximadamente 90% são causadas por hérnia de disco com compressão da raiz nervosa (KOES; VAN TULDER; PEUL, 2007), sendo que maioria dos pacientes apresentará melhora independente do tratamento (KREINER et al., 2014), no entanto 20%-30% terão persistência da dor após um ou dois anos (KOES; VAN TULDER; PEUL, 2007). O diagnóstico de neuralgia aguda é feito predominantemente baseado em história clínica e no exame físico (KOES; VAN TULDER; PEUL, 2007). Em relação ao tratamento cirúrgico, este apresenta uma melhora mais rápida, porém não parece apresentar benefícios no médio e longo prazo em relação ao tratamento conservador (GUGLIOTTA et al., 2016).

Em vista do crescente interesse na manutenção da qualidade de vida, existe um anseio para a determinação de fármacos potencialmente úteis e desprovidos de efeitos adversos graves ou limitantes para o controle da dor lombar em sua fase aguda, como por exemplo, dor oriunda das raízes do nervo ciático. O tratamento inicial é conservador e inclui repouso, modificações das atividades diárias, uso de anti-inflamatórios não-esteroides e fisioterapia (PATRICK; EMANSKI; KNAUB, 2016). Quando o tratamento conservador não é eficaz para a dor lombar associada à radiculopatia, a administração por via epidural de corticosteroide pode ser indicada (HOOTEN; COHEN, 2015; TAVEE; LEVIN, 2017), uma vez que a administração de corticosteroide por via oral não resultou em melhora da dor (GOLDBERG et al., 2015).

A administração por via epidural de anestésico local associada ao corticosteroide é parte da terapêutica em pacientes portadores de dor neuropática associada à radiculopatia (MANCHIKANTI et al., 2011; TAVEE; LEVIN, 2017). Outros autores sugerem que quando a dor neuropática é classificada pela escala analógica visual de zero a dez cm (EVA- 0-10 cm) com valores numéricos superiores ou iguais a 5 cm, o tratamento da mesma deverá ser idealmente iniciado com a administração de anestésico local associado ao corticosteroide por via epidural (GONCHAROV et al., 2014). Embora a fisiopatologia exata da dor lombar permaneça obscura, tem sido sugerido que ela ocorra a partir da compressão das raízes nervosas, estimulando um processo inflamatório local, que constitui a lógica para a administração dos corticoides, sugerindo que a diminuição de mediadores inflamatórios levaria à redução da dor

e inflamação (POUNTOS et al., 2016). Foi demonstrada a presença de mediadores bioquímicos da inflamação nas hérnias de disco lombar como fosfolipase A2 (PLA₂) (SAAL et al., 1990), interleucina-1 (IL1), interleucina-6 (IL6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (TAKAHASHI et al., 1996), prostaglandina E2 (PGE₂), óxido nítrico (KANG et al., 1996).

Figura 1 - Hipótese da patogênese da dor radicular na hérnia de disco lombar. CTS (-), inibição pelo corticosteroide; IL-1 α , β , interleucina-1 α e β ; IL-6, interleucina-6; TNF α , fator de necrose tumoral α ; NO, óxido nítrico; PLA₂, fosfolipase A2; PGE₂, prostaglandina E2; ICAM-1, molécula-1 de adesão intercelular; NSAIDs(-), inibição pelas drogas anti-inflamatórias não-esteroides.



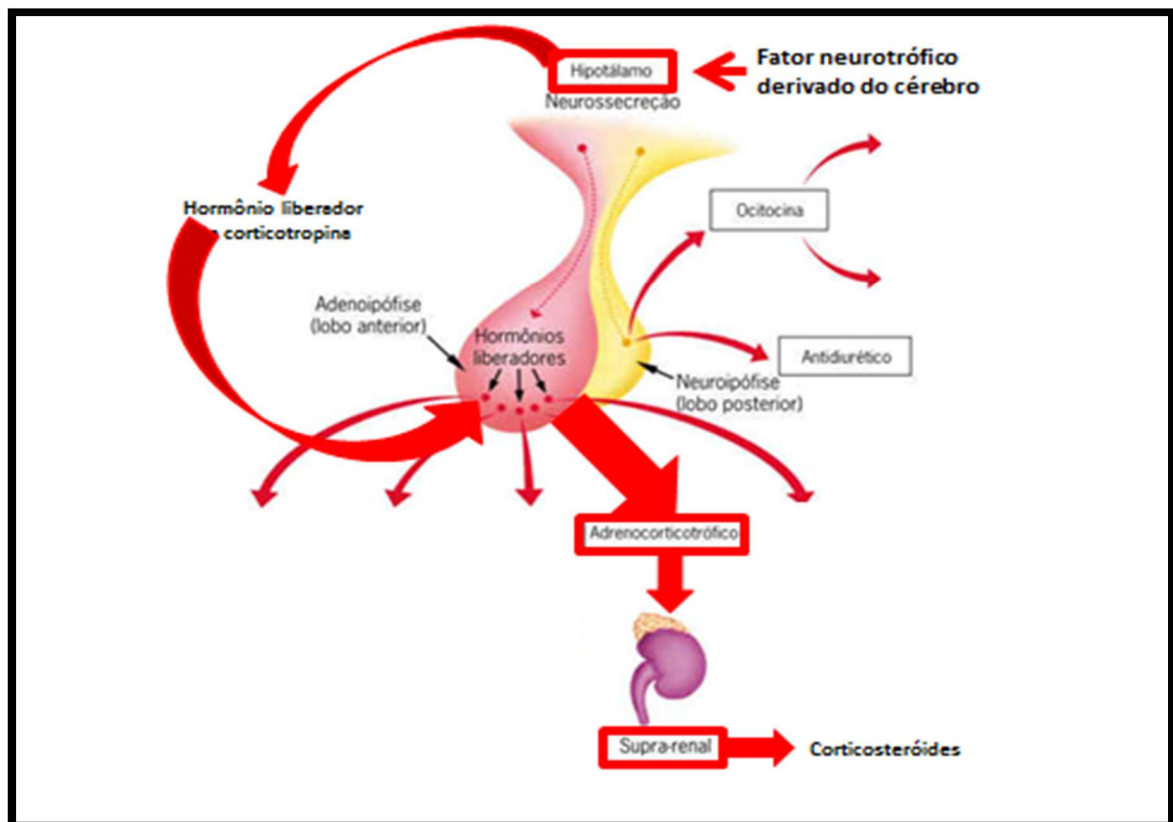
Fonte: GOUPILLE et al., 1998.

1.1 Mecanismos de ação dos corticosteroides

Desde que Addison descreveu as consequências da lesão adrenal para o organismo em 1849, os estudos da especialidade endocrinologia tomaram novos rumos, até o complexo entendimento da função dos hormônios esteroides que passaram a ocupar importante papel terapêutico no tratamento da artrite reumatoide e de outras patologias, até então de difícil controle (CHAST, 2012).

A homeostase da produção do cortisol envolve um equilíbrio entre a produção inicial do fator neurotrófico derivado do cérebro (NAERT et al., 2015), o qual estimularia o hipotálamo à produção de hormônio liberador de corticotropina, o qual por sua vez atuaria na adeno-hipófise, estimulando a liberação de ACTH para a circulação sistêmica (Figura 2). O alvo fisiológico da ACTH é a glândula suprarrenal (ou adrenal), onde causa a liberação de corticosteroides (SWAAB; BAO; LUCASSEN, 2005).

Figura 2 - Esquema da estimulação de produção de corticosteroides.



Fonte: WOŹNIAK, 1993.

O córtex da adrenal sintetiza duas classes de esteroides: os corticosteroides e os androgênios. Os efeitos dos esteroides são numerosos e disseminados, influenciando o metabolismo dos carboidratos, das proteínas, dos lipídios e do equilíbrio hidroeletrólítico, assim como as funções do sistema cardiovascular, rins, sistema nervoso, músculos esqueléticos e outros órgãos e tecidos entre inúmeros outros efeitos (SWAAB; BAO; LUCASSEN, 2005). Modificações químicas na molécula básica do cortisol têm permitido a síntese de muitos derivados ativos, hoje em dia bastante utilizados na terapêutica, em diversas formas de apresentação, oral, tópica e parenteral.

Exemplos de corticosteroides incluem a dexametasona e a betametasona. Os três principais mecanismos de ação dos corticosteroides são (STAHN; BUTTGEREIT, 2008):

- a) indução da transcrição gênica de proteínas anti-inflamatórias como Anexina A1 e Proteína Inibitória – B (IKB);
- b) inibição da síntese de proteínas inflamatórias através do bloqueio dos fatores de transcrição, como Fator de Necrose (NF-KB) e Proteína ativadora 1 (AP1);
- c) atuam através de ligação e ação rápidas em receptores de membrana e receptores intracelulares localizados no citoplasma celular.

A eficácia anti-inflamatória dos mesmos resulta de sua ligação com receptores glicocorticoide em diferentes vias. Os corticosteroides se difundem através da membrana celular para se ligarem com receptores intracelulares, os quais irão sofrer translocação para dentro do núcleo. Este complexo corticosteroide-receptor interage então com o ácido desoxirribonucleico (DNA), altera a transcrição de diferentes genes responsivos ao corticosteroide e isso resulta em efeitos fisiológicos, os quais regulam direta ou indiretamente células imunes e citocinas anti-inflamatórias (ORDONEZ et al., 2014).

Os corticosteroides apresentam um papel importante na modulação do estresse através do controle da função do sistema serotoninérgico no núcleo dorsal da rafe, inibindo a transmissão glutamatérgica (WANG; SHEN; HAJ-DAHMANE, 2012).

A participação de glicocorticoides em células da glia como os astrócitos também já foi descrita, prevenindo a neurotoxicidade induzida pelo glutamato pela diminuição do ativador do plasminogênio tissular- tPA e aumento do inibidor do ativador do plasminogênio tissular – PAI-1 (KWON et al., 2011), porém podendo inibir a neurogênese e a recuperação de células da glia (HEBERDEN et al., 2013).

Tanto a dexametasona quanto a betametasona são hormônios de longa-duração e efetivos no tratamento de diferentes tipos de neoplasia como o glioma (JIN et al., 2015).

Atuam transicionando células tumorais em células relativamente maduras, restaurando então a função das células e produzindo um efeito antitumoral (JIN et al., 2015).

1.1.1 Dexametasona

A dexametasona é um análogo sintético potente da hidrocortisona (cortisol) que tem uma longa história de uso na medicina para o tratamento de várias doenças metabólicas e inflamatórias. Esta gama terapêutica reflete o largo espectro de ação farmacológica dos hormônios corticosteroides. Eles têm ações importantes nos mecanismos bioquímicos e de transporte celular, incluindo o transporte celular de sódio, síntese de glicogênio e na resposta anti-inflamatória. Na figura 3 observam-se características farmacológicas e potência relativa anti-inflamatória e mineralocorticoide dos principais glicocorticoides.

Figura 3 - Características farmacológicas e potência relativa anti-inflamatória e mineralocorticoide dos principais glicocorticoides.

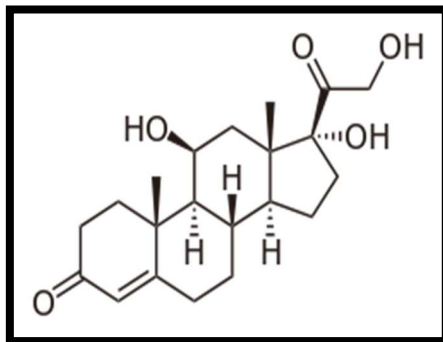
Glicocorticoide	Meia vida plasmática (minutos)	Meia vida biológica (horas)	Potência relativa *	
			Antiinflamatória	Mineralocorticoide
Hidrocortisona	80-120	8-12	1,0	1,0
Prednisona	200-210	12-36	3,5-4,0	0,8
Prednisolona	120-300	12-36	4,0	0,8
Deflazacort	120	24-36	2,5-3,5	0,25
Metilprednisolona	200	12-36	5,0	0-0,5
Triancinolona	0	12-36	5,0	0
Dexametasona	300	36-72	30	0
Betametasona	300	36-72	30	0

Fonte: adaptado de SCHIMMER; PAEKER, 1996; JACOBS; BIJLSMA, 2005.

Todos os hormônios esteroides têm na sua estrutura básica um anel ciclopentanoperidrofenantreno, derivado do colesterol que consiste em 3 anéis hexano e 1 anel pentano (Figura 4). Modificações químicas nos esteroides naturais levam às alterações essenciais nas atividades biológicas dos glicocorticoides sintéticos, como exemplos a metilação do C16, fluoração do C9 e introdução de ligação dupla entre C1 e C2 (HE et al., 2014).

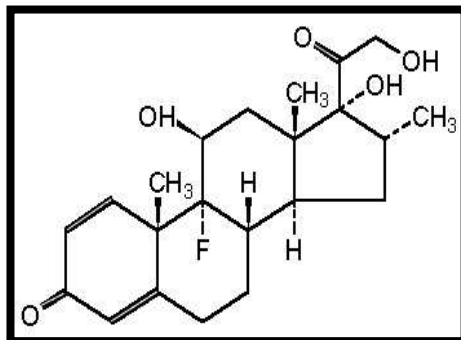
A dexametasona e a betametasona são epímeros, ou seja, a única diferença estrutural entre elas é a orientação do grupo metil no carbono-16 (ARTHUR; WOLFF; CARRIER, 2004) (Figuras 5 e 6).

Figura 4 -Estrutura molecular do cortisol.



Fonte: BLEDSOE; STEWART; PEARCE, 2004

Figura 5 -Estrutura molecular da dexametasona.



Fonte: ARTHUR; WOLFF; CARRIER, 2004.

A dexametasona suprime a transmissão do amino ácido excitatório glutamato dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe, através de ligação com receptores de membrana (WANG; SHEN; HAJ-DAHMANE, 2012). A inibição da transmissão glutamatérgica foi mediada pela ativação de proteína-G pós-sináptica vinculada a receptores para corticosteroides e sinalizada por mensageiros endocanabíoides. Os corticosteroides aumentariam a sinalização de endocanabioide pela inibição da enzima ciclooxigenase - 2 (COX-2) (WANG; SHEN; HAJ-DAHMANE, 2012). Em adição, altas concentrações de receptores glicocorticoides foram demonstrados na substância gelatinosa, apresentando interação complexa com mecanismos de analgesia (GU et al., 2011).

Os opioides endógenos agindo através de receptores opioides mu, delta e kappa, interagem com os hormônios liberados do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal em situações fisiológicas e patológicas. A dexametasona reduziu a ligação de receptores opioides mu, kappa, e delta no córtex adrenal (PIERZCHAŁA-KOZIEC et al., 2015).

Em células tratadas previamente com dexametasona, a indução da produção de interleucina-6 pelo ATP aumenta de forma dependente da dose e do tempo, provavelmente

através da ligação em receptores glicocorticoides (DING et al., 2010). O nucleotídeo purinérgico adenil trifosfato (ATP) é liberado de células sob estresse e está relacionado com a inflamação vascular.

Nas células inflamatórias houve indução da expressão de receptores purinérgicos P2Y (2), que quando estimulados pelo ATP aumenta a liberação de Ca^{++} e a expressão de interleucina-6. A dexametasona aumenta também a adesão molecular e a liberação de interleucina-8. A dexametasona leva a um aumento não previsto dos mediadores inflamatórios endoteliais por mecanismo dependente de receptores P2Y (2), via ATP. Isto reflete em “feedback” positivo entre inflamação induzida pelo ATP e pelo glicocorticoide (DING et al., 2010).

A dexametasona atenuou o efeito da endotoxina na expressão de interleucina-1 β , COX-2 e da produção de RNA mensageiro responsável pela formação de Prostaglandina (PG) - E, porém não interferiu com a expressão do RNA-m para PG-D lipoalina na medula espinal e no gânglio dorsal (Schuligoi et al., 2003). A administração por via intratecal de dexametasona resultou em diminuição da concentração de interleucina-8 e PG-2 (INADA, 2007).

O tratamento de culturas de células com dexametasona e estradiol reduziu a extensão da desmielinização e simultaneamente aumentou a remielinização, sugerindo um papel neuroprotetor dos dois agentes quando administrados de forma conjunta (ZHU; GALSER, 2008). Aparentemente o tempo de administração é crítico (YANG et al., 2011), podendo resultar em benefícios ou malefícios de um mesmo fármaco. A dexametasona administrada em nervos normais resultou em diminuição do fluxo sanguíneo (SHISHIDO et al, 2002), sugerindo que sua administração deveria ser realizada somente na presença de processo inflamatório.

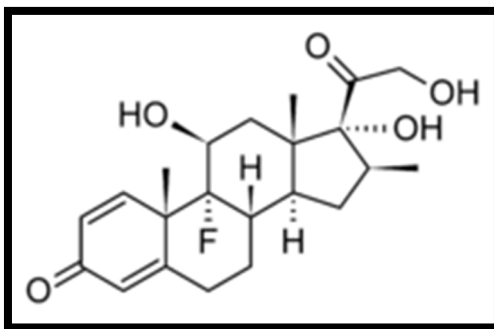
Os efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios da dexametasona resultam em parte pela formação de fator neurotrófico derivado do cérebro, que já se demonstrou estarem aumentados na medula espinal (LASTE et al., 2013). A administração por via epidural de dexametasona apresentou um efeito atenuante da hiperalgesia de tecido periférico, efeito este mediado pela inibição da expressão de fosfolipase A2, sendo que os sítios de ação primários seriam as lâminas I e II do corno dorsal da medula espinal (MIN et al., 2014). De forma interessante, a administração de dexametasona é associada com melhora da fadiga em pacientes portadores de dor neoplásica (YENNURAJALINGAM et al., 2013).

O tratamento com dexametasona demonstrou ser efetivo para proteção do tecido neural em modelos de hipóxia isquêmica em ratos neonatais (DARDZINSKI et al., 2000). A mesma foi demonstrada regular processos de neuroregeneração e apoptose através da atenuação da expressão dos receptores quimiocina-4 (FELSZEGBY et al., 2004).

1.1.2 Betametasona

A betametasona é um hormônio sintetizado de forma mais simples que a dexametasona, (BENZON et al., 2007), portanto, mais acessível financeiramente quando comparada à dexametasona.

Figura 6 -Estrutura molecular da betametasona.



Fonte: ARTHUR; WOLFF; CARRIER, 2004.

A administração por via epidural de betametasona em ratos revelou diminuição da hiperalgesia induzida em modelo de indução de neuropatia (HAYASHI et al, 1998). Já o uso tópico de betametasona inibiu o desenvolvimento de dor neuropática através da inibição da regulação da expressão de fator nuclear-Kappa B, fator de necrose tumoral- α , interleucina- $I\beta$ e interleucina-10 no cérebro (XIE et al., 2006); e diminuição da expressão de substância P no gânglio dorsal da medula espinal (WONG; TAN, 2002).

A administração de betametasona por via epidural caudal ou transforaminal em pacientes diabéticos do tipo-I ou -II foi associada com elevação dos níveis glicêmicos, efeito este com durabilidade de dois dias após administração do corticosteroide (valor médio 106 mg%) (GONZALEZ et al., 2009). Entretanto, a administração de betametasona por via intra-articular resultou em aumento significativo da glicemia em pacientes diabéticos, sendo a média 218,33 +/- 41,75 mg% e o valor máximo 322,5 +/- 67,75 mg% (HABIB; SAFIA, 2009). Comparada com a dexametasona por via epidural em cães, a administração de betametasona resultou em menor supressão adrenocortical (REEDER et al., 2008), o que seria vantajoso, associado à sugestão de menor efeito hiperglicemiante (GONZALEZ et al., 2009, HABIB; SAFIA, 2009).

1.2 Efeitos adversos

Os efeitos adversos da dexametasona administrada por via epidural transforaminal foram descritos transitórios e de fácil manuseio (EL ABD et al. 2015).

Após administração por via epidural de 15 mg de dexametasona, os níveis plasmáticos e urinários de cortisol e os níveis plasmáticos de ACTH diminuíram nos dias 2 e 7, porém já estavam normalizados no dia 21 após administração epidural (MAILLERFERT et al., 1995), sugerindo passagem por via sanguínea da dexametasona após administração epidural. Após a administração de 8 mg dexametasona por via venosa, os níveis de cortisol abaixaram em 24 horas para menos que 5% dos valores iniciais, porém retornaram a valores normais no dia subsequente (ELSTON et al., 2013). Consequentemente sua ação anti-inflamatória está associada a efeitos adversos como descritos a seguir (BERTHELOT; LE GOFF; MAUGARS, 2013, CIRIACO et al., 2013 MANCHIKANTI, 2002; RHEN; CIDLOWSKI, 2005):

- a) retardo do crescimento em crianças;
- b) hipertensão arterial;
- c) hiperglicemia (com duração de até dois dias mesmo em diabéticos (EVEN et al., 2012);
- d) inibição de cicatrização;
- e) distúrbios metabólicos;
- f) coriorretinopatia, necrose aguda da retina. A sinalização glucocorticoide da retina inibe a formação de células progenitoras derivadas da glia, denominadas células de Muller, pelo menos parcialmente pela interferência da sinalização do FGF2/MAPK (GALLINA; ZELINKA; FISCHER, 2014);
- g) glaucoma - a administração de 2 mg de betametasona associada a lidocaína por via epidural cervical resultou em aumento transitório da pressão ocular em ambos olhos saudáveis, com durabilidade de apenas alguns minutos (KANG et al, 2014);
- h) imunossupressão;
- i) osteoporose - a indução da perda da massa óssea secundária ao uso de glicocorticoide é a forma de osteoporose secundária mais prevalente. A perda óssea ocorre devido ao aumento da apoptose dos precursores osteoclastos e osteoblastos, devido à diminuição da expressão de survivina, essencial para a

sobrevivência de osteoblastos, após ligação de dexametasona com receptores glicocorticoides (RIPPO et al.; 2010);

- j) catarata;
- k) catatonia, agitação, insônia;
- l) diminuição da concentração mental;
- m) diminuição dos níveis de estradiol, FSH e LH;
- n) rubor mais comum em mulheres, descrita em 27% dos pacientes (KIM; ISSA; VAGLIENTI, 2010).

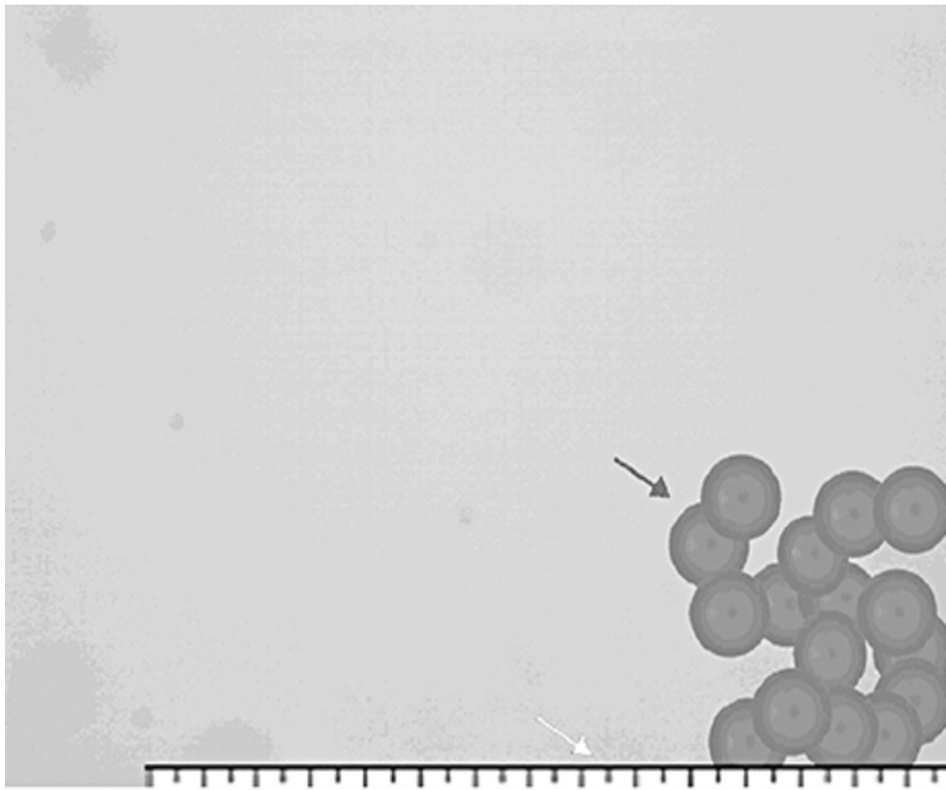
1.3 Costicosteroides e formação de partículas

A dexametasona tem sido recentemente descrita como preferível para administração por via epidural por sua alta solubilidade e baixa propriedade de formação de partículas, baixa tendência a agregação e baixa densidade (BENZON et al., 2007, DERBY et al., 2008;), seguida da betametasona (BENZON et al., 2007).

A visão microscópica de dexametasona misturada com o anestésico local lidocaína resultou em partículas com diâmetros inferiores a 0,5 μm , enquanto que o diâmetro das células vermelhas é de 7,5 μm a 7,8 μm (DERBY et al., 2008) (Figura 7), demonstrando que a administração de dexametasona associada à lidocaína não resultou em formação de agregados de partículas.

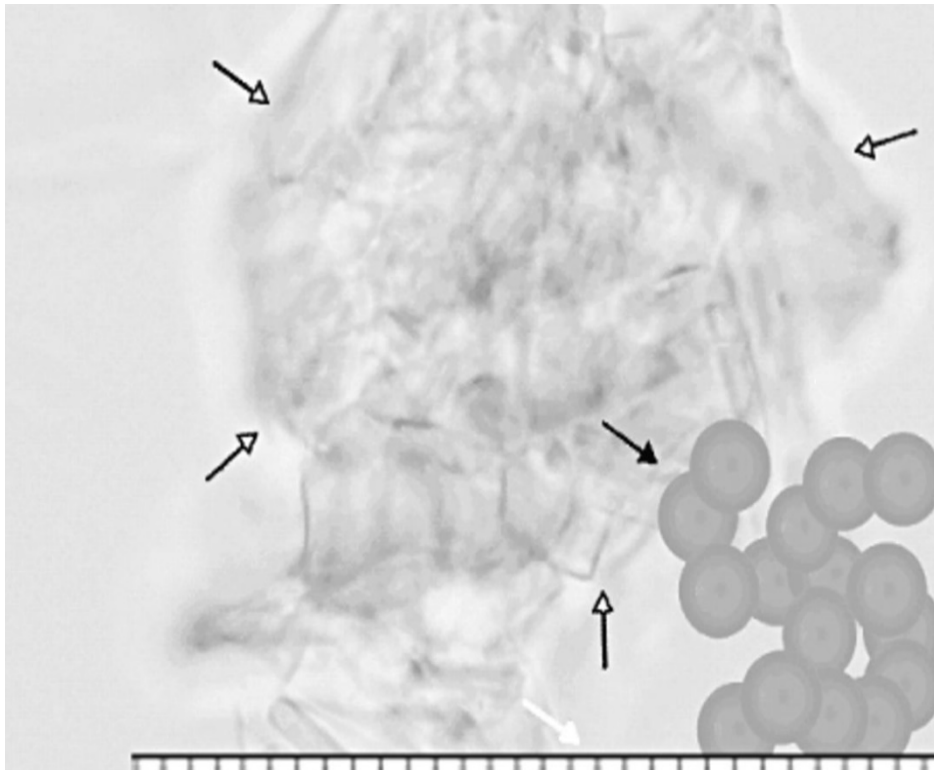
A dexametasona não apresenta partículas ou cristais, e não foi associada com acidentes neurológicos em diferentes modelos animais, mesmo depois da administração diretamente dentro das artérias carótídeas e vertebrais (BERTHELOT; LE GOFF; MAUGARS, 2013). A formação de partículas após administração de dexametasona foi menor que o tamanho celular da hemácia, inferindo que a dexametasona seria o corticoide de escolha, uma vez que outros testados como a betametasona acetato, betametasona fosfato, acetilprednisona e triancinolona apresentaram formação de cristais ou partículas com diâmetro superior ao da hemácia (DERBY et al., 2008) (Figura 8).

Figura 7 - Imagem microscópica de dexametasona associada à lidocaína na concentração 10 mg/ml. Enquanto as células vermelhas do sangue apresentam diâmetro entre 7,5-7,8 μm , as partículas de dexametasona apresentam diâmetro inferior a 0,5 μm . Cada unidade da escala representa 2,45 μm (DERBY et al., 2008).



Fonte: DERBY et al., 2008.

Figura 8 - Imagem microscópica de fosfato de betametasona e acetato de betametasona a 6 mg/ml. Extensas agregações são vistas (setas com pontas brancas), excedendo 100µm, maior que 12 vezes o tamanho das hemácias.



Fonte: DERBY et al. 2008.

1.4 Administração de corticosteroide por via epidural transforaminal

A administração de dexametasona diretamente no nervo ciático lesado em ratos resultou em melhor recuperação tissular quando comparada a administração de dexametasona por via venosa (SUSLU et al., 2013), demonstrando outro benefício da administração por via epidural próximos aos sítios de lesão radicular pré-ganglionar.

A administração por via transforaminal de 7,5 mg de dexametasona e 6 mg de betametasona em termos de avaliação de dor, função e efeitos adversos foi semelhante entre os 66 pacientes avaliados durante os três primeiros meses, porém mais favorável para o grupo dexametasona no sexto mês de avaliação (DENIS et al., 2015).

Já a avaliação de 2634 pacientes com 10 mg de dexametasona, 80 mg de triancinolona ou 12 mg de betametasona revelou a eficácia da dexametasona quando comparada aos demais corticosteroides (EL-YAHCHOUCI et al., 2013). Infarto da medula espinal seguida por paraplegia e disfunção vesical foi descrito em pacientes após administração transforaminal de

metilprednisolona e betametasona. Os corticosteroides eram particulados e foram administrados com auxílio de intensificador de imagem. A aparente embolização da artéria radicular Magna foi o mecanismo de injúria (KENNEDY et al., 2009).

2 OBJETIVOS

Este estudo visou avaliar a ação analgésica da dexametasona administrada por via peridural sacral comparada à ação da betametasona administrada por via peridural sacral como coadjuvantes no tratamento da dor lombar aguda (inferior a 3 meses de evolução) do tipo neuropática, irradiada para membro inferior, em relação à:

- a) eficácia analgésica (consumo de fármacos analgésicos de resgate, intensidade da dor);
- b) incidência de efeitos adversos (mudança de peso corporal, alteração da pressão ocular, alteração da qualidade do sono, alteração da pressão arterial);
- c) repercussões plasmáticas (Hemoglobina glicada, glicemia em jejum e após 120 min de alimentação, ACTH, cortisol, Na^+ , K^+ e Ca^{++}).

3 CASUÍSTICA e MÉTODO

3.1 Introdução

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-U.S.P. Após esclarecimento do protocolo de pesquisa, entendimento do mesmo pelos pacientes, e consentimento para participação, 26 pacientes com história de dor lombar neuropática secundária à hérnia de disco lombar ou lombo-sacra, com tempo inferior a 3 meses foram selecionados e prospectivamente avaliados de forma duplamente-encoberta.

Todos os pacientes foram informados e esclarecidos a respeito do tipo de procedimento (bloqueio peridural por via sacral) possíveis complicações, e da necessidade de permanência na sala de recuperação pós-anestésica até a sua alta, a qual foi baseada na estabilidade cardiovascular, avaliação da analgesia e possíveis efeitos adversos, os quais seriam tratados, se necessários.

3.2 Casuística e Métodos

3.2.1 Definição do número amostral de pacientes e análise estatística

O trabalho foi prospectivo, duplamente-encoberto, aleatório, sendo que cada paciente atuou como seu próprio controle para os fármacos dexametasona epidural e betametasona epidural. O intervalo entre cada grupo de estudo para cada paciente foi de pelo menos 3 semanas, baseado na literatura, para completa metabolização e excreção do corticosteroide em estudo (MAILLEFERT et al., 1995).

A descrição demográfica da população estudada está descrita na Metodologia. A normalidade das distribuições foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. A incidência de efeitos adversos foi avaliada pelo teste chi-quadrado. O consumo de analgésicos de resgate, a medida de pressão ocular, medida de pressão arterial, valores plasmáticos dos parâmetros quantificados no estudo foram inicialmente avaliados pelo teste de Friedman (+2 grupos pareados), teste de Wilcoxon, (2 grupos pareados) e teste de Mann-Whitney (2 grupos não pareados), sendo $p < 0,05$ considerado significativo.

O número de pacientes do estudo foi baseado em estudo piloto preliminar. Foi idealizada a hipótese de que a administração de dexametasona por via epidural resultaria em 100% de melhora da dor radicular aguda em 7 dias, e que essa melhora seria estatisticamente superior à administração por via epidural do corticosteroide betametasona (calculado em 40%).

Considerando-se o poder da análise 80% e o valor de alfa 5%, seriam necessários pelo menos 12 pacientes por grupo. Entretanto, foram selecionados 26 pacientes, devido risco de desistências e perda de dados, conforme fluxograma da figura 9.

Foram selecionados 26 pacientes, portadores de hérnia de disco lombar ou lombo-sacra, os quais foram recrutados diretamente no Ambulatório da Ortopedia para Dor Lombar e encaminhados para a Clínica para o Tratamento da Dor (CTDor) - do Hospital das Clínicas (HC)- da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Os pacientes foram atendidos de forma ambulatorial, pela CTDor-FMRP- USP, com história de dor lombar classificada como neuropática aguda (tempo inferior a 3 meses), irradiada para membro inferior, programados para a realização de bloqueios peridurais por via sacral com lidocaína, clonidina e corticosteroide. Os pacientes foram previamente esclarecidos em consulta no ambulatório da CTDor-HC-FMRP-USP, onde foram esclarecidos sobre os procedimentos, e solicitada autorização por escrito.

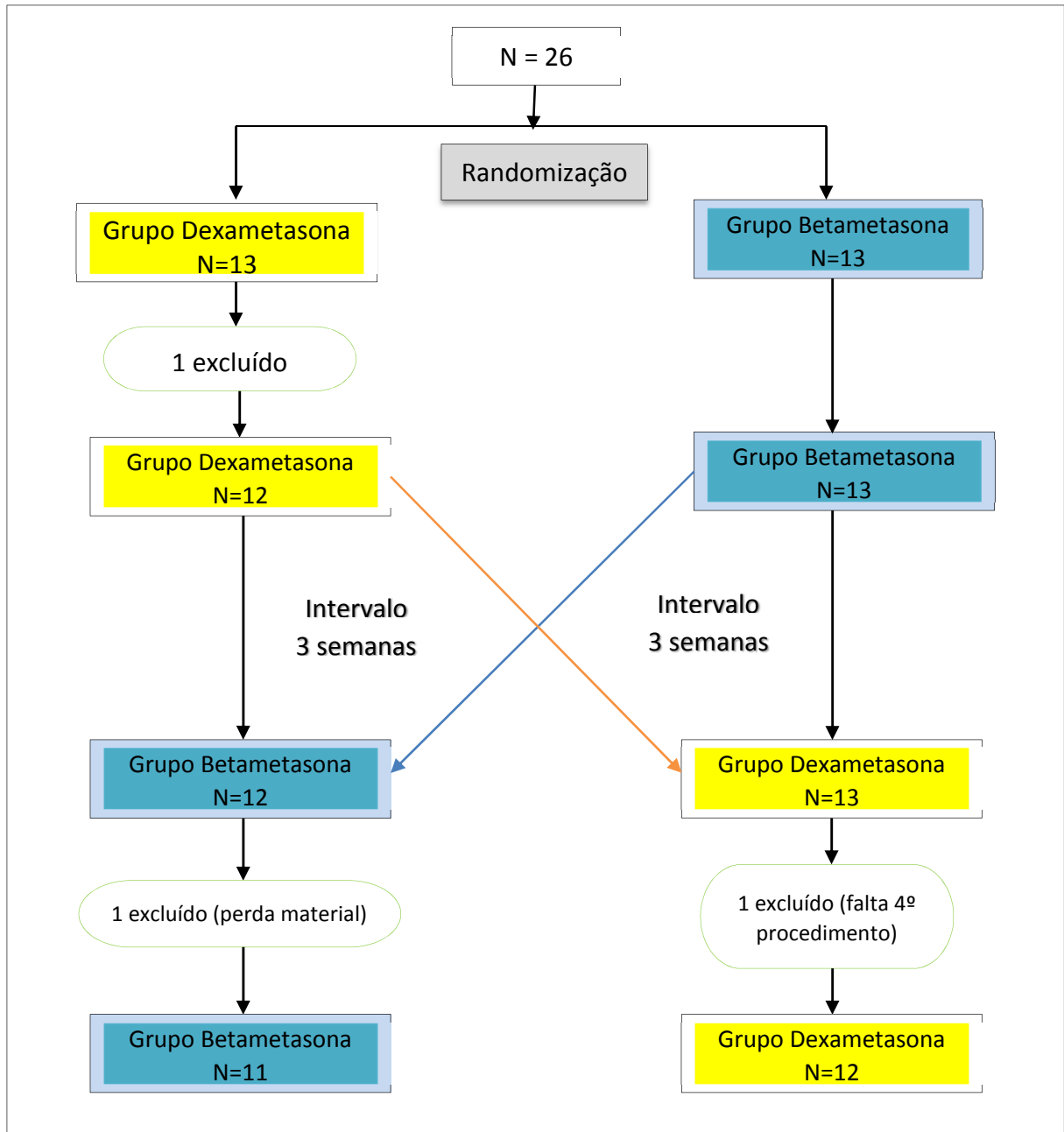


Figura 9 - Fluxograma de pacientes. Pacientes excluídos na 2º fase do estudo foram excluídos da 1º fase.

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: pacientes adultos, com idades entre 21 e 80 anos, ambos os sexos, portadores de dor lombar irradiada para o membro inferior, classificada como do tipo neuropática, com história de dor por tempo inferior a 3 meses de duração, não responsiva ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais, fisioterapia, antidepressivos ou tramadol.

Os critérios de exclusão foram: qualquer situação que contraindicasse o bloqueio, como infecção no local da punção, distúrbios de coagulação, alergia a qualquer um dos fármacos utilizados (clonidina, lidocaína ou corticosteroides em estudo), hipertensão arterial, diabetes, glaucoma ou recusa do paciente. A recusa do paciente em participar da pesquisa não redundou em nenhum prejuízo para ele. Os pacientes foram contatados em consulta no ambulatório, onde foram examinados, esclarecidos sobre os procedimentos e sobre o protocolo de estudo.

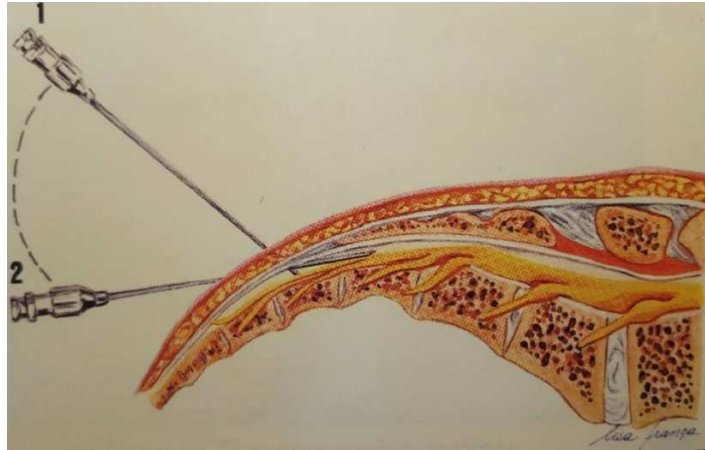
3.2.3 Metodologia comum aos pacientes

Todos os pacientes foram submetidos à administração por via caudal (peridural) da combinação dos fármacos descritos abaixo, sendo o volume final 10 ml:

- a) lidocaína 1% (40 mg) (Laboratório Cristália®) (frasco contendo 20 ml de lidocaína 1% sem vasoconstrictor);
- b) clonidina (30 µg) (Laboratório Cristália®) (ampola de 1 ml, contendo 150 µg de clonidina por ml). A ampola foi diluída em seringa de 5 ml para total de 5 ml com solução fisiológica estéril, sendo a concentração final de cada ml 30 µg/ml;
- c) dexametasona (Laboratório Aché®) (frasco-ampola de 1 ml, cada ml contém: fosfato dissódico de dexametasona, equivalente a 2 mg de dexametasona e acetato de dexametasona, equivalente a 8 mg de dexametasona), sendo o total de 10 mg de dexametasona;
- d) betametasona (laboratório Cristália®) (frasco ampola de 1 ml, cada ml contém dipropionato de betametasona equivalente a 8 mg de betametasona e fosfato dissódico de betametasona, equivalente a 2 mg de betametasona), sendo o total de 10 mg de betametasona;
- e) contraste Omnipaque 300 (Laboratório Sanofi®): 1 ml contém 0,647 g de Iohexol, contraste iodado não-iônico.

Todos os pacientes foram submetidos ao bloqueio peridural sacral no período da manhã, às terças ou quartas-feiras, após jejum de 8 horas e acompanhados, recebendo alta hospitalar no mesmo dia da internação, como parte da escala de rotina dos pacientes da CTDor-HC- FMRP-USP.

Figura 10 - Demonstra o correto posicionamento da agulha através do hiato sacral por via percutânea para alcançar o espaço epidural.



Fonte: Revista Brasileira de Anestesiologia, 1995.

Figura 11 - Imagem em perfil da punção por via sacral com a colocação da agulha através do hiato sacral e comprovação pela administração de 0.5 ml de contraste iodado não-iônico, com delimitação do espaço epidural.



Fonte: Produção do próprio autor.

Figura 12 - Visão póstero-anterior da punção do hiato sacral com agulha, administração de 0.5 ml de contraste iodado não-iônico.



Fonte: Produção do próprio autor.

Durante a primeira consulta no ambulatório, foram agendados os 4 procedimentos para cada paciente. Os pacientes foram orientados para chegar pela manhã de cada dia para realização do bloqueio peridural sacral. As drogas testes foram preparadas por um investigador independente, segundo sorteio pré-estabelecido por computador, sendo a aparência externa das seringas utilizadas idênticas para as duas drogas testes, o que impediu a identificação da mesma pelo pesquisador que realizava os procedimentos.

Foi obtido acesso venoso com venóclise número 20, conectado a uma torneirinha para facilitar a coleta de sangue para exames. Em sala cirúrgica, os pacientes foram sedados com midazolam, 2,5 mg por via venosa e 500 µg de alfentanil a critério médico, porém os pacientes foram mantidos sob sedação consciente. Foi mantido cateter nasal de oxigênio a 3 litros por minuto. Os pacientes foram monitorizados para medida da saturação de oxigênio e eletrocardiograma contínuos; e medidas a cada 3 minutos da pressão arterial de forma não-invasiva.

Foi colocado um travesseiro sob a crista ilíaca para retificação da lordose e outro sob a cabeça e braços para maior conforto do paciente. A punção por via caudal foi feita em decúbito ventral, com a utilização do intensificador de imagem na sala do centro cirúrgico, sendo

administrada a combinação de 40 mg de lidocaína, 30 µg de clonidina e 10 mg de dexametasona ou 10 mg de betametasona, diluídos para volume final 10 ml, com solução fisiológica a 0,9%, após comprovação com contraste não-iodado do perfeito posicionamento da agulha (BD Spinal, 22GX3,5, Quincke) no espaço epidural. Este procedimento foi repetido uma vez por semana por 2 semanas seguidas, e após um intervalo de 3 semanas foi realizado mais duas vezes, uma vez por semana, sendo o total de 4 procedimentos por paciente.

Bloqueios (Figura 13):

- a) semana 1 do estudo- (primeiro procedimento caudal);
- b) semana 2 do estudo- (segundo procedimento caudal);
- c) intervalo de 3 semanas;
- d) semana 6 do estudo- (terceiro procedimento caudal);
- e) semana 7 do estudo- (quarto e último procedimento caudal).

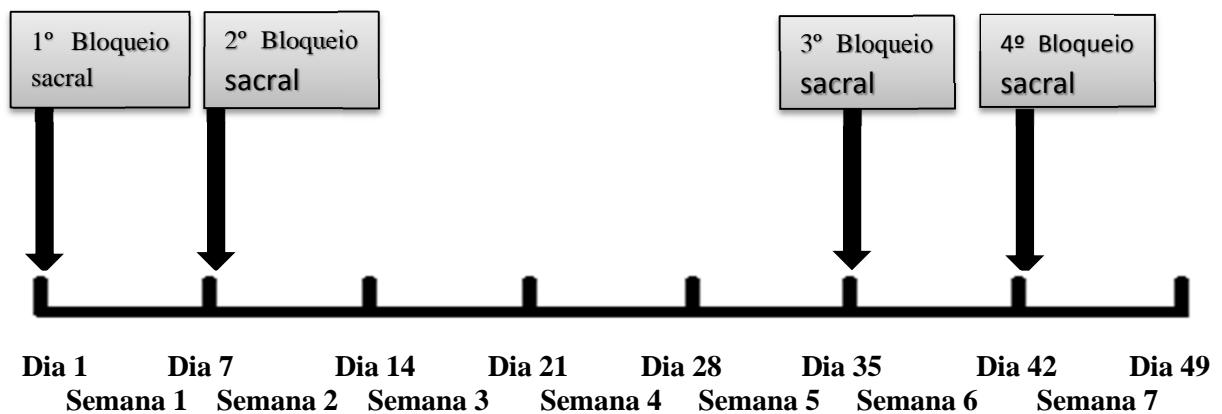


Figura 13 - Organograma da realização dos bloqueios no período de estudo.

3.2.4 O paciente como seu próprio controle

Cada paciente atuou como seu próprio controle, pois todos receberam 10 mg de dexametasona como coadjuvante do bloqueio peridural por duas semanas, seguido de 10 mg de betametasona como coadjuvante nas duas outras semanas, quando foram feitos os procedimentos. Treze dos 26 pacientes receberam dexametasona (2 semanas consecutivas) seguida de betametasona (2 semanas consecutivas após o intervalo de 3 semanas). Os outros treze pacientes iniciaram com betametasona (2 semanas seguidas), seguida da dexametasona (2 semanas consecutivas após o intervalo de 3 semanas).

3.2.5 Avaliação demográfica

Foram anotados: patologias de base, medicamentos em uso, tempo de dor lombar, sexo, idade, peso corporal e altura. O ganho de peso corporal e a qualidade do sono (insônia, sono leve, excesso de sono ou sonolência, sono adequado) foram avaliados e anotados antes de cada procedimento.

3.2.6 Avaliação dos parâmetros fisiológicos

- a) as medidas da pressão arterial foram realizadas e coletadas antes de cada procedimento peridural pelo anestesista responsável nos dias 1, 7, 35 e 42 do estudo. Estas medidas, assim como a saturação de oxigênio foram avaliadas de forma contínua durante o procedimento realizado sob sedação leve no centro cirúrgico.
- b) a medida da pressão ocular foi realizada por um médico oftalmologista, com o Tonômetro de Perkins antes de cada bloqueio realizado no centro cirúrgico. Esta medida é indolor e foi realizada em menos de 2 minutos, com o paciente sentado. Antes de cada leitura foi instilada uma gota de anestésico nos dois olhos pelo oftalmologista. O Oftalmologista de forma independente pode comunicar-se com o paciente para qualquer orientação sobre controle e seguimento no Setor de Glaucoma do Hospital das Clínicas- FMRP-USP.

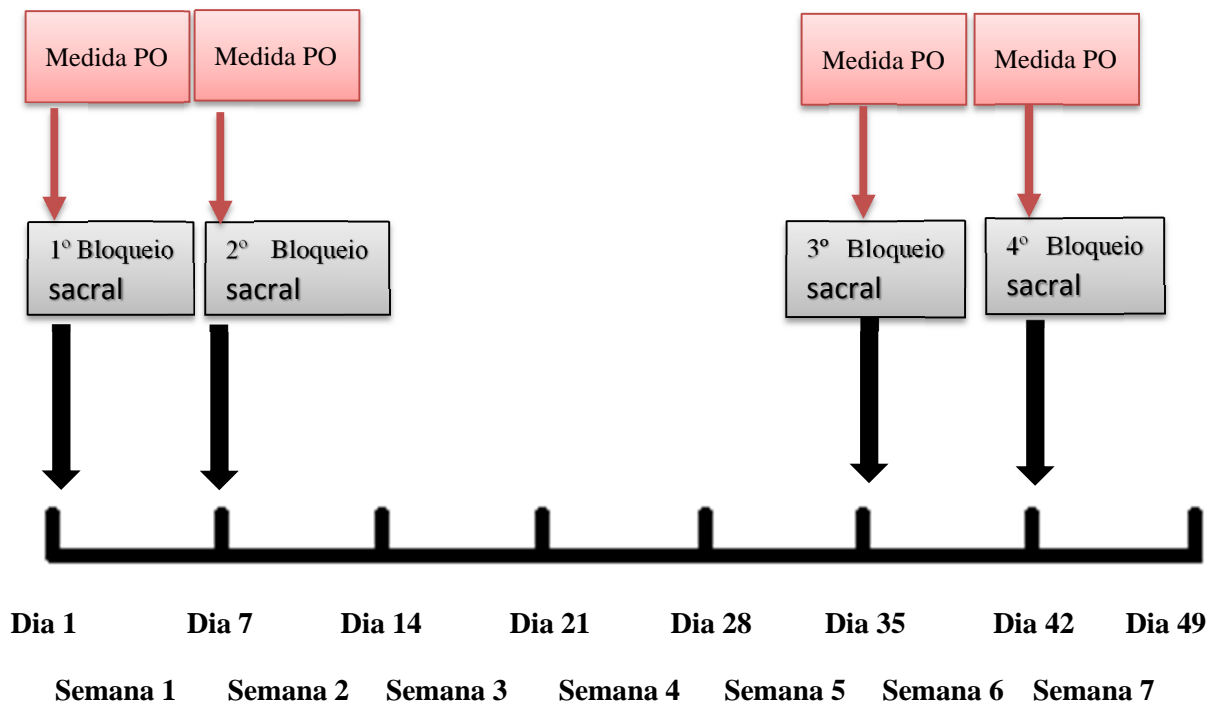


Figura 14 - Medidas da Pressão Ocular (PO) nos diferentes tempos.

3.2.7 Avaliação da dor

A dor foi avaliada:

- a) intensidade da dor - inicialmente avaliada utilizando-se a Escala Numérica Visual de Dor de 10 cm, sendo o extremo “zero cm” correspondente a “ausência de dor”, variando até “dez cm”, correspondente a “pior dor imaginável”;
- b) consumo diário de comprimidos de diclofenaco - avaliado pelo consumo médio descrito pelo paciente no dia 14 com dexametasona e com betametasona (Figura 15).

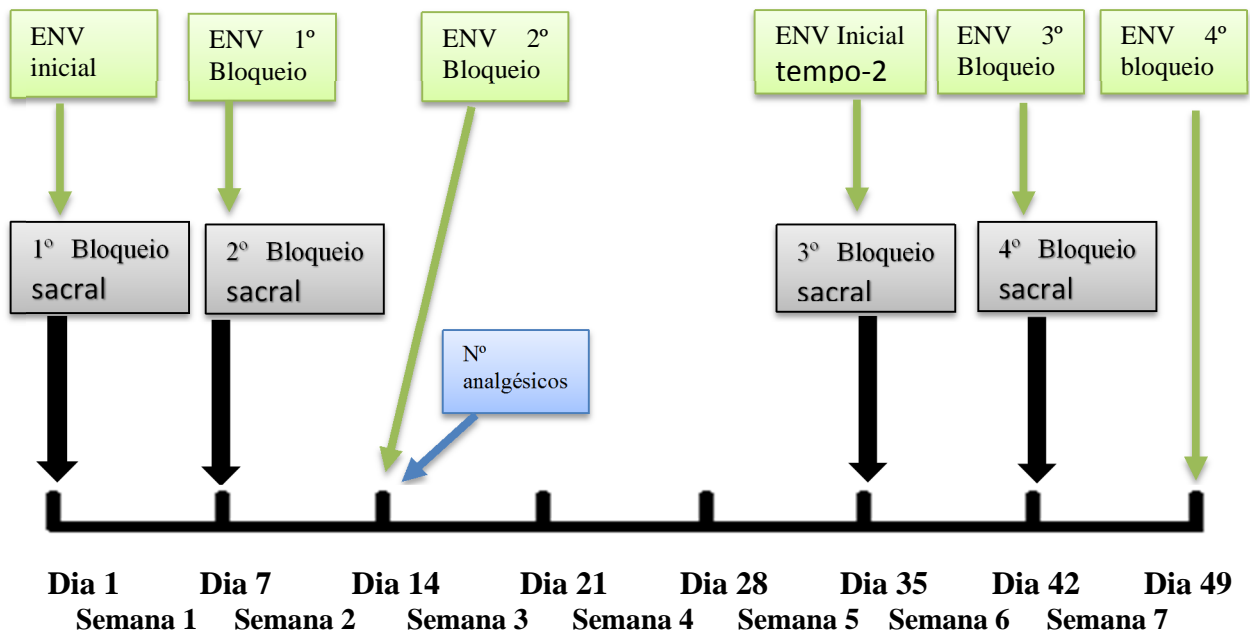


Figura 15 - Descrição temporal dos procedimentos e dia de avaliação da analgesia pela escala de ENV (0-10 cm). ENV- escala numérica visual de dor.

Fica rotineiramente prescrita medicação analgésica de resgate, diclofenaco (50 mg) por via oral a intervalos mínimos diários de oito horas, se a dor diária persistir numericamente maior que 4 cm.

3.2.8 Avaliação plasmática da glicemia, Na⁺, K⁺ e Ca⁺⁺

Antes de cada procedimento peridural foi colhido 5 ml de sangue para mensuração de:

- glicemia - avaliada como glicemia de jejum, sendo a coleta de sangue realizada antes de cada bloqueio, e 120 minutos após o paciente ter se alimentado com chá e bolachas na recuperação do centro cirúrgico nos tempos determinados na Figura 16;
- Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺- avaliados nos tempos determinados na Figura 16.

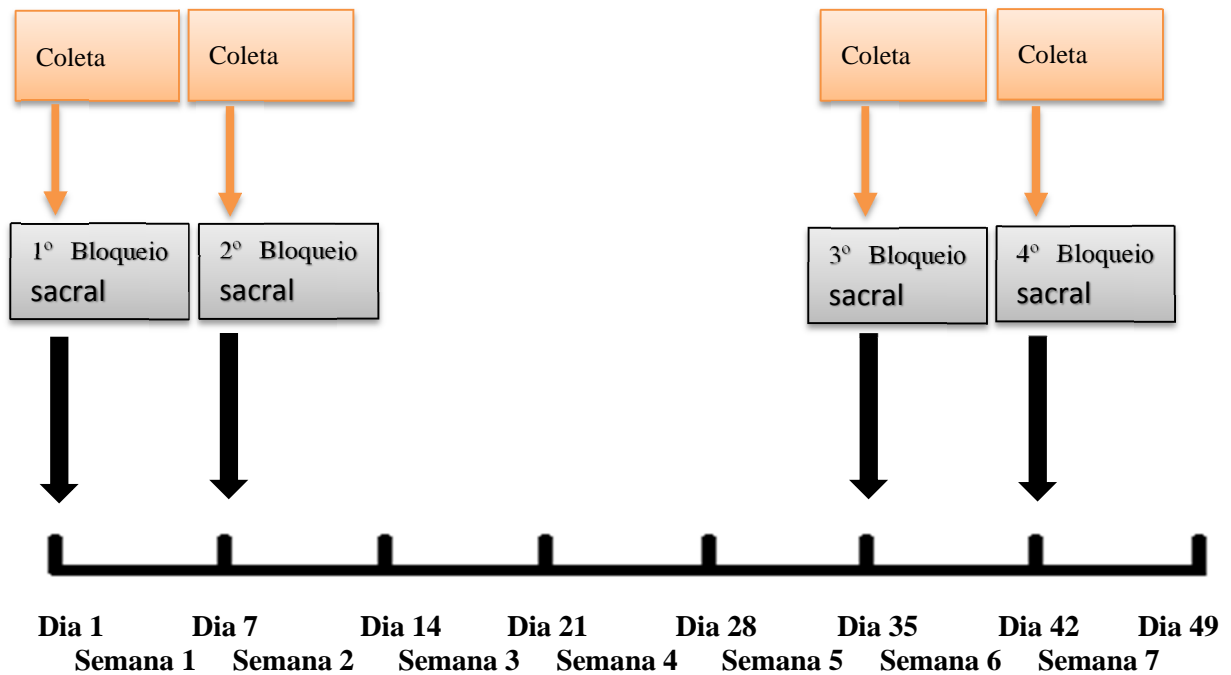


Figura 16 - Coleta sanguínea realizada antes de cada bloqueio.

3.2.9 Avaliação plasmática do cortisol e do ACTH

A avaliação de 11 pacientes que inicialmente receberam dexametasona epidural no dia 1 e 7; inclui igualmente a avaliação de 12 pacientes que receberam dexametasona epidural sacral no dia 35 e 42 do estudo. O controle do grupo dexametasona foi realizado no dia 1, antes do bloqueio sacral e no dia 35, com os pacientes que receberam dexametasona epidural sacral no dia 1 e 7 do estudo. A avaliação de 12 pacientes que inicialmente receberam betametasona epidural no dia 1 e 7; inclui igualmente a avaliação de 11 pacientes que receberam betametasona epidural sacral no dia 35 e 42 do estudo. O controle do grupo betametasona foi realizado no dia 1, antes do bloqueio e no dia 35, com os pacientes que receberam betametasona epidural sacral no dia 1 e 7 do estudo.

- a) ACTH - Os hormônios reguladores da função adrenocortical apresentam concentrações plasmáticas da ordem de picomoles por mililitro e são proteínas de pesos moleculares maiores (ACTH 4,5 kDa) que os dos esteroides. O radioimunoensaio do ACTH exige maior volume de plasma, além de extração e concentração prévias das amostras. Por estas razões vem sendo substituído por ensaios imunométricos, imunofluorométricos e imunoquimioluminométricos. O ACTH é sensível ao calor e instável no plasma, levando às dificuldades técnicas para sua detecção, ainda hoje

observadas em todos os imunoenaios. Estas dificuldades seriam, em parte, secundárias à adsorção do ACTH ao vidro e à suscetibilidade à inativação por enzimas proteolíticas à temperatura ambiente. Estes inconvenientes podem ser contornados utilizando-se seringas e tubos plásticos, manutenção dos tubos em gelo com imediata centrifugação em centrífugas refrigeradas, além da necessidade de adição de inibidores de enzimas proteolíticas (CASTRO; MOREIRA, 2002).

- b) Cortisol - Os esteroides adrenais são geralmente determinados por radioimunoensaios específicos; são moléculas de pequeno peso molecular (250-350 Da) com estruturas químicas muito semelhantes, não são espécie-específicas, são resistentes ao calor e, portanto, estáveis à temperatura ambiente. As concentrações plasmáticas, da ordem de nanomoles ou micromoles por litro, não exigem ensaios muito sensíveis. Por outro lado, a semelhança estrutural dos esteroides exigem anticorpos altamente específicos ou a necessidade de extração de cromatografia prévias. O cortisol circula no sangue ligado a proteínas transportadoras, a transcortina - a principal proteína transportadora de corticoides (CBG), e a albumina. Apenas uma pequena fração (5-10%) encontra-se na forma livre, isto é na fração biologicamente ativa do hormônio (CASTRO; MOREIRA, 2002).

3.2.10 Avaliação plasmática da hemoglobina glicada

A coleta sanguínea para avaliação da hemoglobina glicada foi realizada antes de cada grupo Dexametasona ou Betametasona, ou seja, nos dias 1 e 35 (Figura 17), havendo portanto intervalo de 28 dias entre cada avaliação, sendo o n total de 25 (12-dexa e 13-beta) pacientes avaliado por grupo.

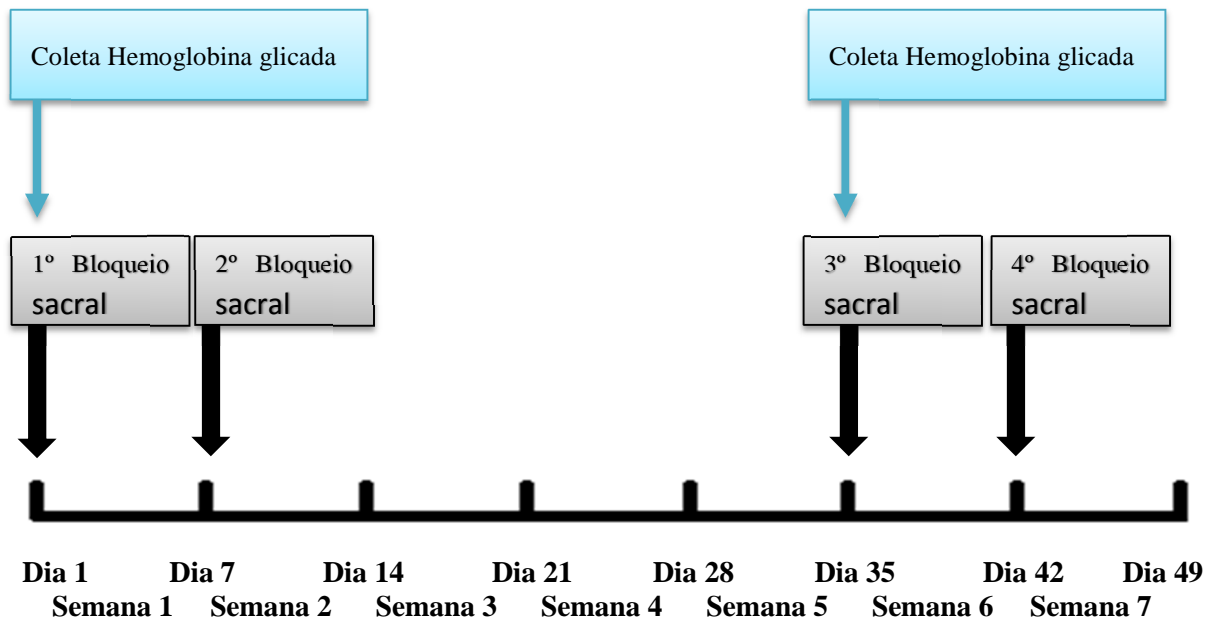


Figura 17 - Coleta sanguínea para avaliação da hemoglobina glicada, realizada nos dias 1 e 35 do estudo.

3.2.11 Efeitos adversos possíveis de ocorrer

- a) caso ocorresse retenção hídrica, esta seria tratada com furosemida por via oral, 40 mg por dia por três dias consecutivos;
- b) ocorrendo gastrite, dor epigástrica, seria prescrito omeprazol, 20 mg por dia, em jejum pela manhã

Não eram esperados outros efeitos adversos com as doses e técnicas propostas neste estudo.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação demográfica

Vinte e seis pacientes participaram do estudo. Um paciente foi excluído devido a perda do material de coleta sanguínea, outro por faltar no 4º procedimento agendado no centro cirúrgico, e finalmente outra por se recusar após sensação de prurido vaginal intenso após o primeiro procedimento. Dos 23 pacientes que completaram o estudo, 12 apresentavam dor neuropática lombar com irradiação para membro inferior, associado a hérnia de disco L4-L5 protusa, 8 apresentaram hérnia de disco lombo-sacra L5-S1 e 3 pacientes apresentavam hérnias de disco em L4-L5 e L5-S1 protusas associadas. Os pacientes excluídos foram 2 do Grupo Dexametasona e 1 do Grupo Betametasona.

Todos os pacientes utilizavam como medicação de base amitriptilina 25 mg por via oral antes de dormir, conforme protocolo da CTD-HC-FMRP-USP. Nenhum paciente havia utilizado corticosteroide nos últimos 6 meses antes do início do estudo. Em caso de dor, os pacientes utilizavam previamente diclofenaco 50 mg associado a dipirona 500 mg, ou tramadol se necessário. Os pacientes eram normotensos e desconheciam familiares com história de glaucoma na família. Dos 23 pacientes que participaram do estudo, 13 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino e o tempo médio de dor referente a queixa antes da inclusão no estudo foi de 2 a 6 semanas.

Os dados demográficos de religião, escolaridade, tabagismo e etilismo estão descritos na Tabela 1, para o total de 23 pacientes, os quais participaram da avaliação final do estudo.

Tabela 1. Descrição de dados demográficos, número e porcentagem de pacientes.

Variável		
	N	(%)
Sexo		
Feminino	10	43,4
Masculino	13	56,6
Religião		
Católica	17	73,9
Evangélica	6	26,1
Escolaridade		
1º grau incompleto	14	60,9
2º grau	5	21,7
3º grau	4	17,4
Tabagismo		
Não	18	78,3
Sim	5	21,7
Etilismo		
Não	22	95,7
Sim	1	4,3
Nível da Hérnia		
L4 – L5	12	52,2
L5 – S1	8	34,8
L4 – L5/L5 – S1	3	13,0
Total de pacientes	23	100

4.2 Avaliação do peso corporal

A análise demográfica dos 23 pacientes está descrita na Tabela 2. Não houve alteração significativa do peso corporal avaliado antes de cada realização do procedimento (semana 1, 2, 6 e 7 ($p>0,05$)).

A Tabela 2 descreve individualmente cada paciente participante da avaliação final do estudo, sua estatura (descrita em metros, cor vermelha) e a variação do peso corporal (kg) antes de cada bloqueio peridural caudal realizado nos dias 1, 7, 35 e 42 do estudo. Não houve variação do peso corporal durante o período de estudo ($p>0,05$).

Tabela 2. Variação do peso corporal nas quatro semanas de realização de bloqueio e descrição da altura medida no primeiro dia antes de realização do primeiro bloqueio por paciente. Cada quadrado representa dados individuais de cada paciente. Não houve alteração do peso corporal durante todo período de estudo ($p>0,05$).

1,58 m 69 Kg Dia 7 66 Kg Dia 35 66,6 kg Dia 42 67,4 kg	1,80 m 74,1 KG Dia 7 72,9 Kg Dia 35 74,1 Kg Dia 42 74 Kg	1,77 m 79,6 Kg Dia 7 80,1 Kg Dia 35 79,6 Kg Dia 42 78,6 Kg	1,58 m 88,1 Kg Dia 7 86,8 Kg Dia 35 87,6 kg Dia 42 88,6 kg
1,70m 75,6 kg Dia 7 75,7 kg Dia 35 72,9 Kg Dia 42 75,1 kg	1,68 m 82,6 Kg Dia 7 82,6 Kg Dia 35 78,8 Kg Dia 42 78,9 Kg	1,56 m 61,1 Kg Dia 7 61,8 Kg Dia 35 62 kg Dia 42 61,5 Kg	1,68 m 95 Kg Dia 7 96,5Kg Dia 35 97,5 kg Dia42 96 kg
1,73 m 75,8 Kg Dia 7 76,9 Kg Dia 35 77,2 Kg Dia 42 76,8 Kg	1,62 m 100,5 Kg Dia 7 100,8 Kg Dia 35 100,3 Kg Dia 42 97,4 Kg	1,56 m 66 kg Dia 7 65kg Dia 35 66 kg Dia 42 66,4 kg	
1,67 m 80 Kg Dia 7 80,6 Kg Dia 35 80,9 Kg Dia 42 79,3 Kg	1,56 m 93,4 Kg Dia 7 92,3 Kg Dia 35 94,6 Kg Dia 42 93,5 Kg	1,64 m 76,1 Kg Dia 7 77,6 Kg Dia 35 78,2 Kg Dia 42 77,2 Kg	
1,56 m 110,3 Kg Dia 7 108,3 Kg Dia 35 110,2 Kg Dia 42 107,2 Kg	1,53 m 63,1 Kg Dia 7 62,7 Kg Dia 35 63,4 Kg Dia 42 63 Kg	1,66 m 60,4 kg Dia 7 59,4 kg Dia 35 59,6 kg Dia 42 58,2 kg	

1,71 m	79 Kg	1,64 m	66,700 Kg	1,60 m	64,8 Kg
Dia 7	76,6 Kg	Dia 7	66,900 Kg	Dia 7	64 Kg
Dia 35	76,8 Kg	Dia 35	67,600 Kg	Dia 35	63,9 Kg
Dia 42	78,8 Kg	Dia 42	65,900 Kg	Dia 42	63,4 Kg
1,55 m	57,3 kg	1,65 m	87 kg	1,72 m	65,5 kg
Dia 7	57,3 kg	Dia 7	86,6 kg	Dia 7	64,3 kg
Dia 35	56,3 kg	Dia 35	88,9 kg	Dia 35	64 kg
Dia 42	57,4 kg	Dia 42	86,4 kg	Dia 42	68,6 kg

4.3 Avaliação da dor

A intensidade da dor antes da realização dos procedimentos para cada um dos 23 pacientes foi de 8 ± 2 cm. Na primeira e segunda semana de avaliação após a realização do bloqueio, o grupo Dexametasona apresentou menor valor numérico de ENV comparado ao grupo Betametasona (Dia 7- 3 ± 1 cm; versus 5 ± 1 cm; $p < 0,05$) (Dia 14- 2 ± 1 cm; versus 3 ± 2 cm; $p < 0,05$) (Figura 18).

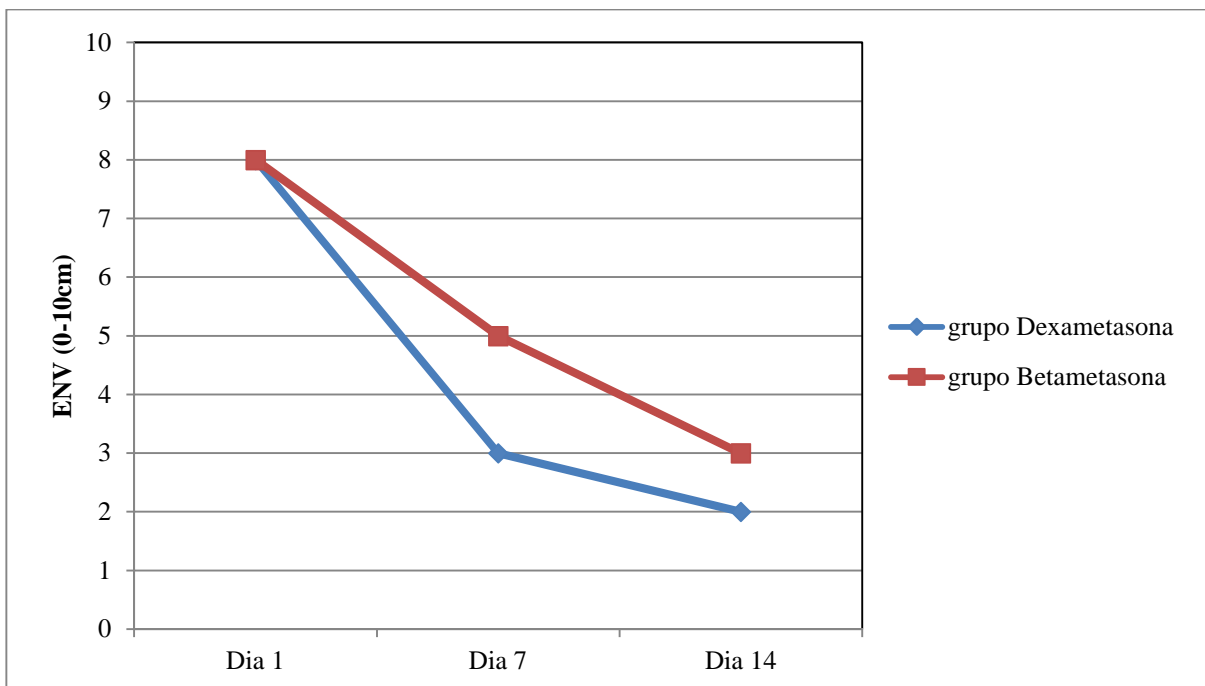


Figura 18 - Valores de Escala Numérica Visual (ENV). O Grupo Dexametasona apresentou valores menores de ENV no dia 7 e 14 de avaliação comparados ao Grupo Betametasona ($p < 0,05$). Os dias 1, 7 e 14 correspondem à primeira fase do estudo.

A Figura 19 descreve a mesma evolução da ENV durante a segunda fase do estudo, 14 dias de estudo, porém iniciando no dia 35. Na primeira e segunda semana do segundo período de avaliação corresponde aos dias 35, 42 e 49 do estudo, o grupo Dexametasona apresentou menor valor numérico de ENV comparado ao grupo Betametasona (Dia 35- 5 ± 1 cm; versus 4 ± 1 cm; $p < 0,05$); (Dia 42- 2 ± 1 cm; versus 3 ± 1 cm; $p < 0,05$) (Dia 49- 1 ± 1 cm; versus 2 ± 1 cm; $p < 0,05$).

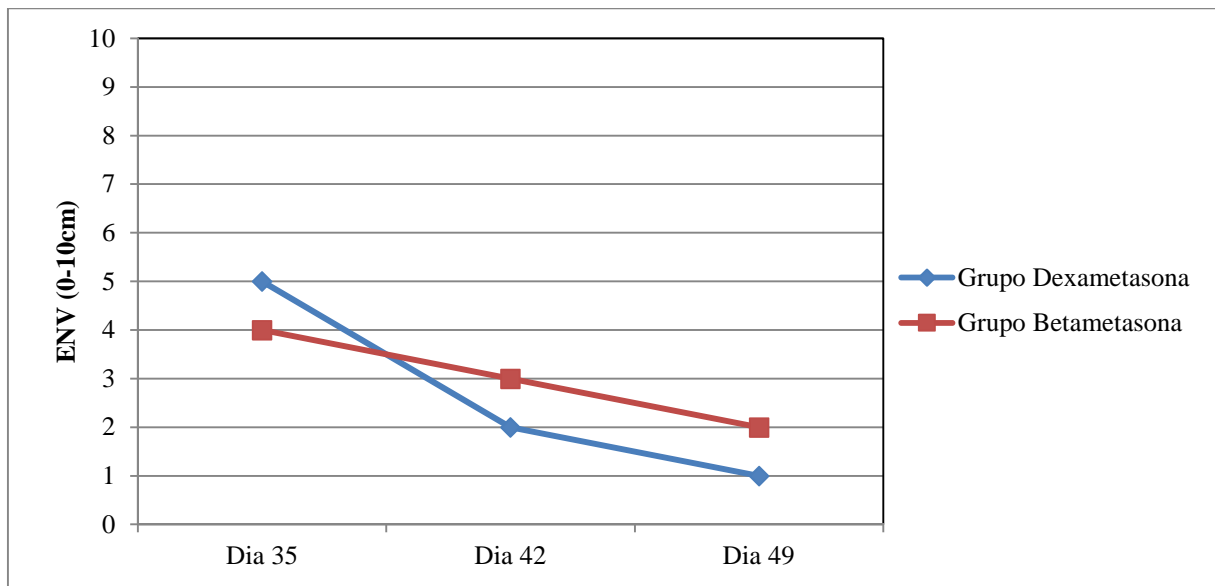


Figura 19 - Valores de Escala Numérica Analógica (ENV) (0-10 cm). O Grupo Dexametasona apresentou valores menores de ENV no dia 42 e 49 de avaliações, comparados ao Grupo Betametasona ($p < 0,05$). Os dias 35, 42 e 49 correspondem à segunda fase do estudo.

Em relação ao consumo de analgésicos, os pacientes apresentaram menor consumo do analgésico de resgate diclofenaco 1(0-1) comprimidos (25% a 75%) (Grupo Dexametasona); e 2(2-3) (Grupo Betametasona) ($p < 0,05$), quando avaliados no Dia 14 após realização do bloqueio com dexametasona, comparado com a realização de bloqueio com betametasona.

4.4 Avaliação da qualidade do sono noturno

A qualidade de sono noturno após cada procedimento resultou em dificuldade de indução do sono durante 1 a 3 dias logo após o procedimento para 16 dos 23 pacientes avaliados, sendo semelhantes tanto para a dexametasona quanto para a betametasona ($p > 0,05$), quando comparado dexametasona com betametasona. Entretanto, apesar da dificuldade de indução de sono, estes mesmos pacientes não apresentaram cansaço diurno, apresentando-se inclusive mais dispostos e animados para as atividades diárias. Esta dificuldade não foi relatada como

inadequada para nenhum dos pacientes. Ou seja, apesar de menor tempo de sono noturno, o mesmo foi considerado adequado por todos os pacientes, sendo que esta alteração do sono foi semelhante para a dexametasona e betametasona, independente da semana da realização do procedimento ($p>0,05$).

4.5 Avaliação dos parâmetros fisiológicos

4.5.1 Avaliação da pressão arterial

As medidas da pressão arterial foram realizadas antes de cada procedimento peridural pelo anestesista responsável. Estas medidas, assim como a saturação de oxigênio e o eletrocardiograma foram avaliadas de forma contínua durante o procedimento, e o consumo de midazolam e alfentanil foram semelhantes entre os grupos (dados não demonstrados; $p>0,05$). Os valores de pressão arterial média (Figura 20) (dias 1, 7, 35 e 42) estão demonstrados para os grupos Dexametasona e Betametasona ($p>0,05$).

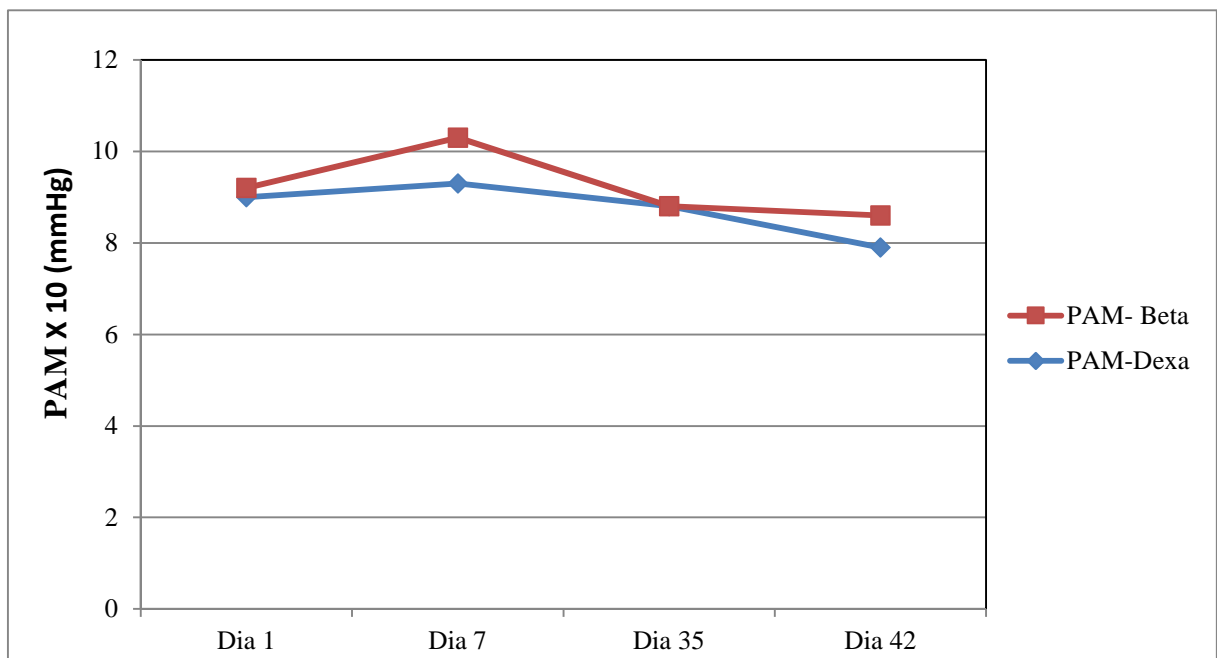


Figura 20 - Pressão arterial média avaliada nos diferentes dias do estudo, imediatamente antes da realização do bloqueio caudal ($p>0,05$). Dexa- Grupo Dexametasona; Beta- Grupo Betametasona.

4.5.2 Avaliação da medida da pressão ocular (PO)

Todos os pacientes apresentaram valor de pressão ocular dentro de valores normais (8-20 mmHg). Entretanto, três pacientes que iniciaram o estudo com dexametasona e dois que iniciaram com betametasona apresentaram aumento da PO, porém assintomáticos no dia 7 do estudo, sendo já indicado seguimento com especialista em Glaucoma no mesmo hospital por início de Glaucoma Cortisônico. Estes pacientes iniciaram no sétimo dia do estudo utilização de colírios beta-bloqueadores oculares (gotas oculares) e mantiveram seguimento com oftalmologista, e no 35º dia e 42º dia do estudo mantiveram PO dentro de valores normais sob tratamento. A Figura 21 descreve a evolução dos cinco pacientes que apresentaram Glaucoma cortisônico.

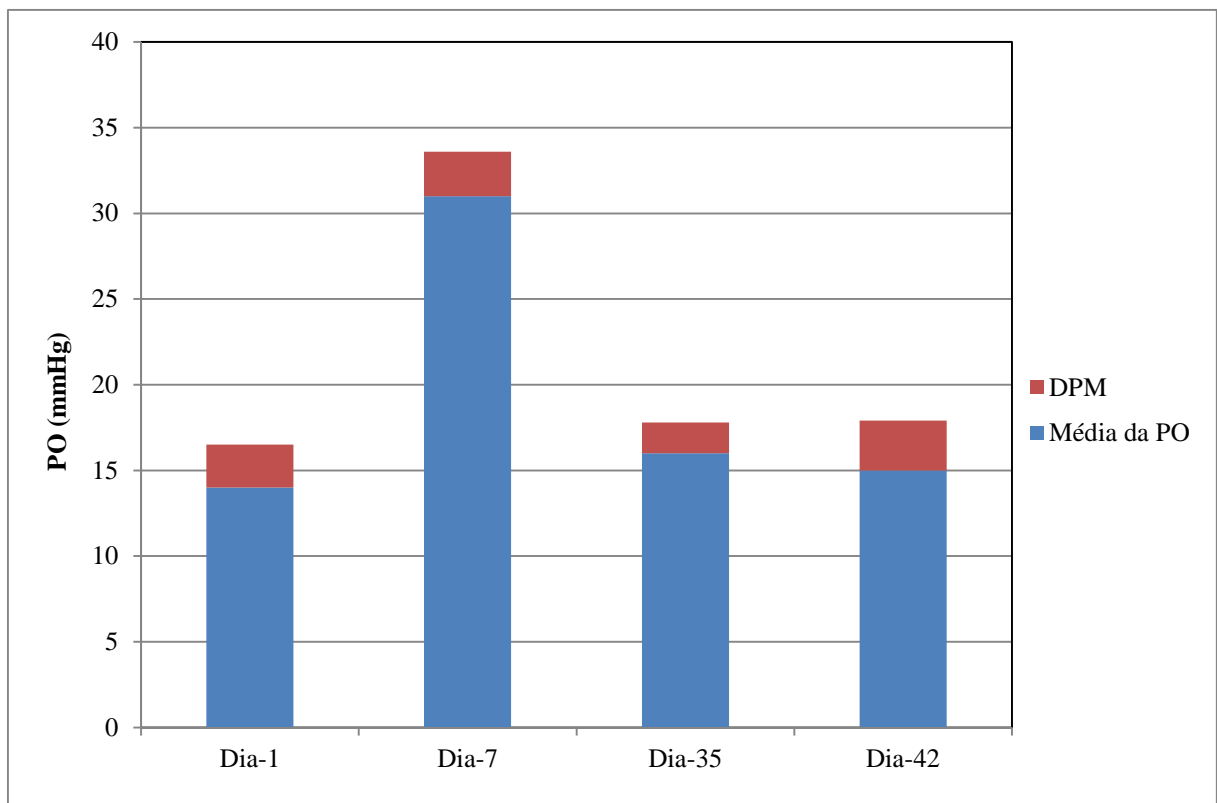


Figura 21 - Valores de Pressão Ocular (PO mmHg) medidos nos dias 1, 7, 35 e 42 do estudo para os cinco pacientes que apresentam aumento da PO no dia 7 do estudo. No dia 7 do estudo, os valores de PO foram maiores comparados aos demais períodos do estudo ($p < 0,001$).

4.6 Avaliação dos valores de concentração plasmática da hemoglobina glicada, dos íons, glicemia de jejum e glicemia 120 minutos após primeira alimentação no hospital, na sala de recuperação.

Os valores das concentrações plasmáticas de Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, glicemia em jejum e glicemia 120 min após a primeira alimentação foram idênticos quando comparados entre os grupos Dexametasona e Betametasona e semelhantes dentro de um mesmo grupo (nas duas diferentes semanas do grupo Dexametasona ou do grupo Betametasona) (p>0,05). Os valores estão descritos na Tabela 3. Os valores de hemoglobina glicada foram avaliados somente nos dias 1 e 35 do estudo, ou seja antes de cada início de um novo grupo de estudo, e foram semelhantes entre os grupos (p>0,05).

Tabela 3. Tabela descritiva de 23 pacientes, dos valores de Na⁺(mEq/l), K⁺(mEq/l), Ca⁺⁺(mEq/l), hemoglobina glicada (%), glicemia de jejum e 120 min após alimentos (mg/dl), cortisol plasmático (ug/dl), nível plasmático de ACTH (pg/ml), nas diferentes semanas nos diferentes pacientes do estudo. Cada 4 linhas correspondem a um paciente individual nos dias 1, 7, 35 e 42 do estudo.

Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Hemoglobina glicada	Glicemia inicial/ glicemia após 120 min de ingestão de alimentos	Cortisol $\mu\text{g/dL}$ $p<0,01$	ACTH pg/ml $p<0,01$	Grupo
140	4,1	12,11	5,5	102/96	14	36,7	BETA- dia 1
142	4,5	10,2		83/84	5,2	16,2	BETA- dia 7
143	4,1	9,7	5,6	93/86	16	34,1	DEXA- dia 35
141,3	4	9,5		90/103	5,3	17,4	DEXA- dia 42
142	4,4	9,7	5	63/88	22	43,3	BETA- dia 1
134,4	4,1	10,1		89/86	9,9	24,7	BETA- dia 7
143	4,3	10,7	5	90/99	21,4	36,7	DEXA- dia 35
137,5	4	10,5		79/97	12	19	DEXA- dia 42
141	4,5	9,6	5,3	81/84	12,7	22,8	BETA- dia 1
139,5	4,9	10		91/90	5,2	19	BETA- dia 7
142	4,3	9,6	5,4	81/81	14,3	25,8	DEXA- dia 35
138,9	4,6	10,4		93/92	5,2	16,7	DEXA- dia 42

Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Hemoglobina glicada	Glicemia inicial/ glicemia após 120 min de ingestão de alimentos	Cortisol $\mu\text{g/dL}$ $p<0,01$	ACTH pg/ml $p<0,01$	Grupo
141	4,2	9,3	5,2	88/88	15	24,1	BETA- dia 1
137,6	4	9,5		96/90	8,5	20,8	BETA- dia 7
140,4	3,8	9,1	5,1	87/92	13,1	27	DEXA- dia 35
136,2	4,4	9,9		92/89	7,2	15,1	DEXA- dia 42
141	4,3	8,4	5	85/89	20,7	30,2	BETA- dia 1
142	4,7	8,6		85/89	13,6	23,2	BETA- dia 7
141	4,2	9,1	4,8	116/97	25,4	31,1	DEXA- dia 35
138,2	4,5	10,2		99/97	11	16,1	DEXA- dia 42
138	4,4	9,9	5,8	97/104	19,6	23,5	BETA- dia 1
138	4,2	11		108/117	6,6	14,3	BETA- dia 7
141	4,4	9,5	6,2	102/107	20,6	16,3	DEXA- dia 35
137	4,3	10,4		118/107	5,8	13,3	DEXA- dia 42
138,6	4,2	9,3		99/94	19,4	16	BETA- dia 1
146	4,5	9,1	5,8	83/89	8,7	10,8	BETA- dia 7
144	4,7	9,3		89/84	14,7	19	DEXA- dia 35
144	4,4	9,6	5,8	89/105	9,3	12,8	DEXA- dia 42
142	4,5	10,2	5,2	95/120	25	49	BETA- dia 1
139	4,4	10,4		93//94	14,4	22,7	BETA- dia 7
141	4,2	9,7	5,3	89/82	28,2	41,9	DEXA- dia 35
140	4,5	9,1		85/101	15,3	31	DEXA- dia 42
40	4,2	9,7	5,4	97/97	28,9	25,7	BETA- dia 1
139,1	4	10,2		103/101	19,4	13,6	BETA- dia 7
141,4	4,2	9,4	5,5	98/95	26,3	27,3	DEXA- dia 35
142	4,1	9,8		87/91	15,9	18,8	DEXA- dia 42

Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Hemoglobina <u>glicada</u>	Glicemia inicial/ glicemia após 120 min de ingestão de alimentos	Cortisol µg/dL p<0,01	ACTH pg/ml p<0,01	Grupo
141	4,2	9,4	5,7	88/85	17,7	22	BETA- dia 1
137,6	4,7	9,5		97/87	12	16	BETA- dia 7
137,8	3,9	9,2	5,9	105/110	17,3	27,2	DEXA- dia 35
139,3	5	9,9		100/104	12,8	17,6	DEXA- dia 42
142	4,3	9,6	5,4	95/109	26,8	20,7	BETA- dia 1
141	4,5	10		101/108	16,6	13,4	BETA- dia 7
140	4	9,3	5,4	101/91	27,9	23,1	DEXA- dia 35
140	4,2	9,2		103/95	18,2	12,1	DEXA- dia 42
138	5,4	10,1	6,1	116/105	23,6	21,9	BETA- dia 1
142	4,2	9,4		93/100	11,2	15,7	BETA- dia 7
139,5	4,3	10,2	6,2	93/94	18,9	27,6	DEXA- dia 35
138,3	4	9,8		97/93	12	12	DEXA- dia 42
140,8	4,8	9,5	5,6	118/108	21,4	27,3	DEXA- dia 1
136,1	4,3	9,6		125/108	14,8	17,4	DEXA- dia 7
135	4,7	9,6	5,3	103/98	28,7	19,9	BETA- dia 35
142	4,2	9		102/101	10,7	12,8	BETA- dia 42
141	4,5	9,9	5,8	109/103	13	25,4	DEXA- dia 1
146	4,4	9,6		113/104	9,7	12,8	DEXA- dia 7
141,3	4,1	9,4	6	101/98	10,1	25,2	BETA- dia 35
134,9	4,1	10,5		104/105	10,2	11	BETA- dia 42
140	4,8	9,4	6	103/93	29,7	26	DEXA- dia 1
141	4,5	8,7		92/95	11,2	11	DEXA- dia 7
139,2	4,3	10	6	92/90	26	20,9	BETA- dia 35
136,5	4,4	9,3		94/88	11,2	13	BETA- dia 42

Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Hemoglobina glicada	Glicemia inicial/ glicemia após 120 min de ingestão de alimentos	Cortisol $\mu\text{g/dL}$ $p<0,01$	ACTH pg/ml $p<0,01$	Grupo
40	4,8	10,3	5,5	87/87	33,1	27	DEXA- dia 1
143	5,3	9,3		83/71	12,8	12,4	DEXA- dia 7
139,1	4,7	9,2	5,5	88/84	29,2	22,1	BETA- dia 35
139,3	4,7	10		98/86	19,8	14	BETA- dia 42
140	4,5	9,7	5,5	106/93	25,9	26,5	DEXA- dia 1
141	4,2	9,5		101/101	11,2	15	DEXA- dia 7
139,3	4,2	8,9	5,4	93/92	28,8	25,1	BETA- dia 35
138,1	4,6	9,9		97/96	17,5	10,7	BETA- dia 42
139	4,2	9,2	5,7	97/81	25,7	26,3	DEXA- dia 1
139	4,7	8,7		101/102	12,7	20,6	DEXA- dia 7
147	4,9	9,6	5,8	118/93	29,8	25,2	BETA- dia 35
136,5	4,3	8,9		102/95	12,5	11,6	BETA- dia 42
140	4	9,2	4,8	101/97	10,8	21	DEXA- dia 1
142	3,9	8,9		92/85	8,9	12	DEXA- dia 7
141	3,7	9	5,1	112/101	12,2	26	BETA- dia 35
138,2	3,8	9		109/100	8,9	8,7	BETA- dia 42
143	4,5	9,5	5,2	91/99	24	24	DEXA- dia 1
140	4,4	10		92/96	11,2	15	DEXA- dia 7
140	3,8	9,7	5,3	93/97	16,2	24,2	BETA- dia 35
137,3	4,2	10,2		97/94	13,5	11,7	BETA- dia 42
138,9	4	9,5	5,2	101/103	21,2	25	DEXA- dia 1
143	4,3	10,1		96/99	13,9	12,3	DEXA- dia 7
139	3,9	9,8	5,2	93/89	25,6	26,4	BETA- dia 35
139	4,3	9,7		101/103	12	11,5	BETA- dia 42

Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Hemoglobina glicada	Glicemia inicial/ glicemia após 120 min de ingestão de alimentos	Cortisol $\mu\text{g/dL}$ $p<0,01$	ACTH pg/ml $p<0,01$	Grupo
137,7	4,4	9,7	6,5	126/118	21,6	29,4	DEXA dia 1
141	5	9,7		118/102	11,2	16,3	DEXA- dia 7
142	4,5	9,1	6,4	111/10	18,6	25,5	BETA- dia 35
140	4,5	9,2		105/100	8,3	15,6	BETA- dia 42
138,6	4,2	9,2	5,8	96/98	21,5	28,5	DEXA- dia 1
136,1	4,3	9,7		99/99	11,2	16,3	DEXA- dia 7
138	4,1	9,4	5,6	91/87	18,9	28,2	BETA- dia 35
141	4	9,5		95/97	8,5	16,2	BETA- dia 42

Os valores de Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, hemoglobina glicada e glicemias de jejum e 120 min após ingestão de alimentos foram semelhantes entre os tempos avaliados e entre os grupos Dexametasona (DEXA) ou Betametasona (BETA) ($p>0,05$).

Os valores de cortisol e ACTH foram menores no dia 7 comparado ao dia 1; e menores no dia 42 comparado ao dia 35 do estudo para ambos grupos DEXA e BETA ($P<0,01$).

4.7 Avaliação dos valores de concentração plasmática de cortisol e ACTH

Os valores de cortisol e ACTH estão descritos na Tabela 3 para os pacientes participantes do estudo. Para a avaliação de valores plasmáticos de ACTH e cortisol, incluiu-se:

- avaliação de 11 pacientes que inicialmente receberam dexametasona epidural no dia 1 e 7; inclui igualmente a avaliação de 12 pacientes que receberam dexametasona epidural no dia 35 e 42 do estudo. O controle do grupo dexametasona foi realizado no dia 1 antes do bloqueio peridural sacral com dexametasona e no dia 35, antes de iniciar a segunda fase do estudo com betametasona.
- avaliação de 12 pacientes que inicialmente receberam betametasona epidural no dia 1 e 7; inclui igualmente a avaliação de 11 pacientes que receberam betametasona epidural no dia 35 e 42 do estudo. O controle do

grupo betametasona foi realizado no dia 1 antes do bloqueio peridural sacral com betametasona e no dia 35, antes de iniciar a segunda fase do estudo com dexametasona.

As Figuras 22 e 23 abaixo demonstram os valores de cortisol plasmático durante o estudo.

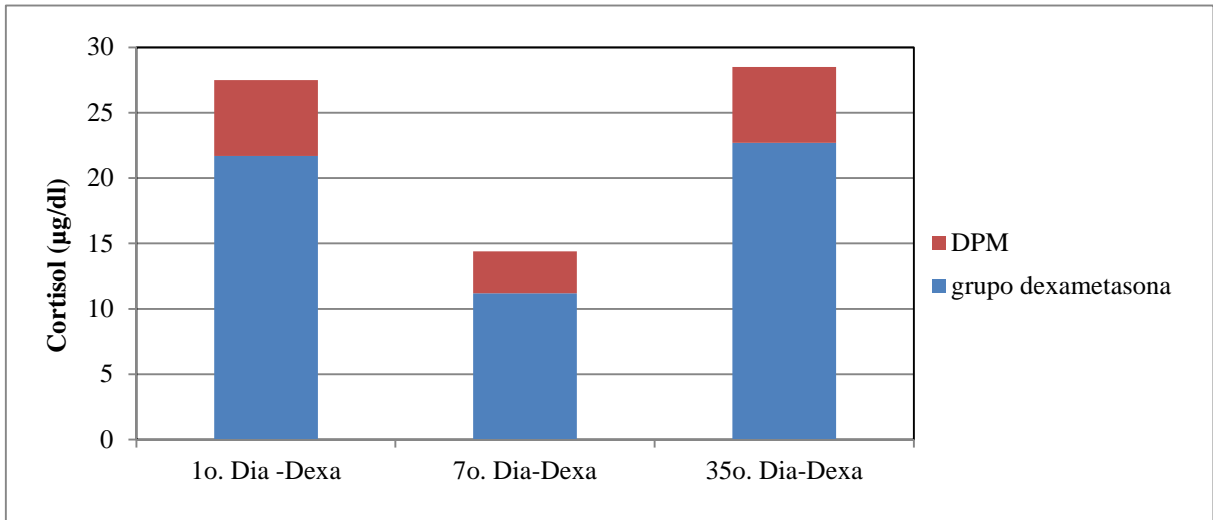


Figura 22 - Grupo Dexametasona. Valores plasmáticos de cortisol ($\mu\text{g/dl}$). Os valores de cortisol plasmático no sétimo dia após avaliação quando todos pacientes receberam dexametasona epidural (dias 7 e 42 do estudo). Na coluna do 35º. Dia, foram incluídos 11 pacientes, os quais funcionaram como controle dos valores iniciais do 1º Dia. Concentração de cortisol no dia 7 < dia 1 = dia 35 ($p < 0,01$). DPM- desvio padrão da média.

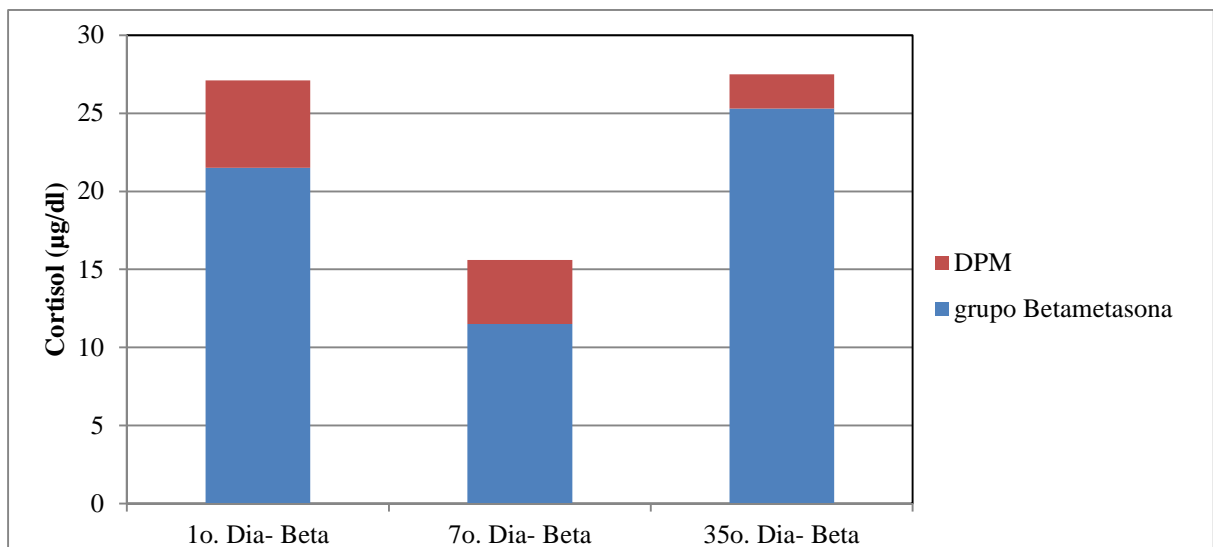


Figura 23 - Grupo Betametasona. Valores plasmáticos de cortisol ($\mu\text{g/dl}$). Os valores de cortisol plasmático no sétimo dia após avaliação quando todos pacientes receberam betametasona epidural (dias 7 e 42 do estudo). Na coluna do 35º. Dia, foram incluídos 12 pacientes, os quais funcionaram como controle dos valores iniciais do 1º Dia. Concentração de cortisol no dia 7 < dia 1 = dia 35 ($p < 0,01$). DPM- desvio padrão da média.

As Figuras 24 e 25 demonstram os valores de ACTH plasmático durante o período do estudo.

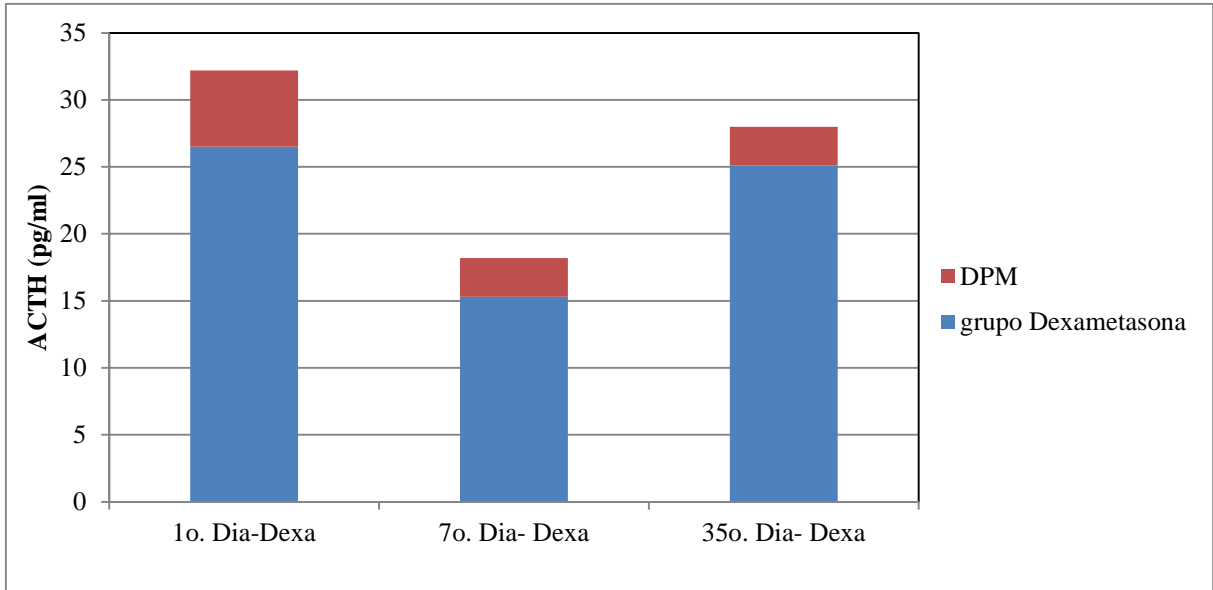


Figura 24 - Grupo Dexametasona. Valores plasmáticos de ACTH (pg/ml). Os valores de ACTH plasmáticos no sétimo dia após avaliação quando todos pacientes receberam dexametasona epidural (dias 7 e 42 do estudo). Na coluna do 35º. Dia, foram incluídos 11 pacientes, os quais funcionaram como controle dos valores iniciais do 1º Dia. ACTH no dia 7 < dia 1 = dia 35 ($p < 0,01$). DPM- desvio padrão da média

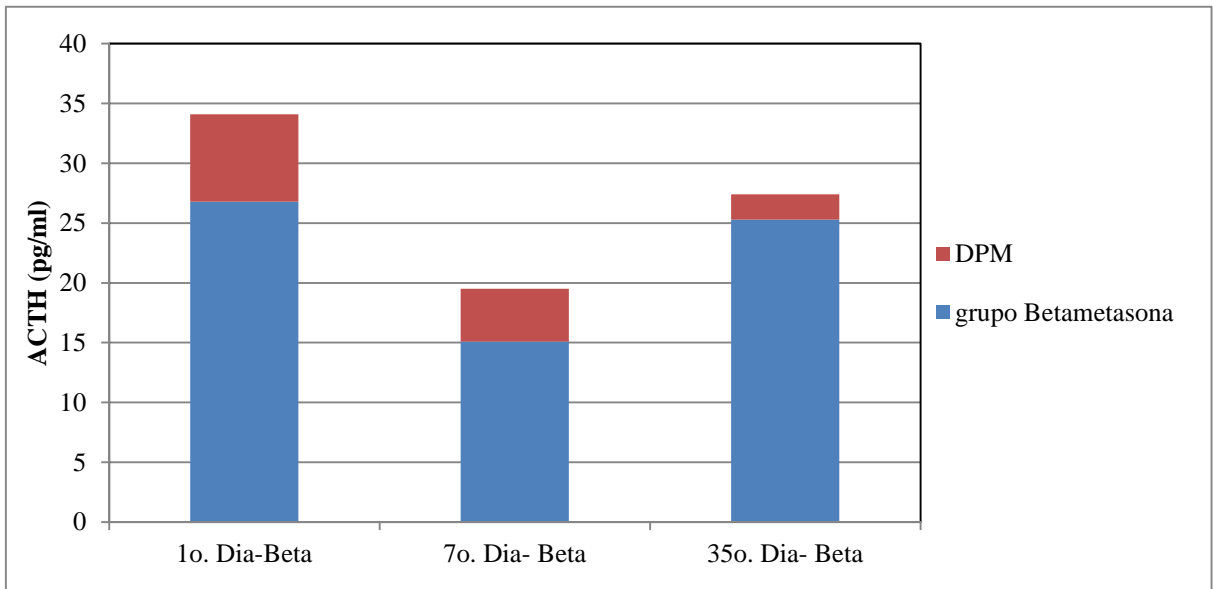


Figura 25 - Grupo Betametasona. Valores plasmáticos de ACTH (pg/ml). Os valores de ACTH plasmáticos no sétimo dia após avaliação quando todos pacientes receberam betametasona epidural (dias 7 e 42 do estudo). Na coluna do 35º. Dia, foram incluídos 12 pacientes, os quais funcionaram como controle dos valores iniciais do 1º Dia. ACTH no dia 7 < dia 1 = dia 35 ($p < 0,05$). DPM- desvio padrão da média.

4.8 Efeitos adversos

Foi observado prurido vaginal intenso em uma das pacientes, sendo que a mesma se recusou a continuar o estudo, sendo excluída da avaliação final. Dois pacientes relataram dor epigástrica, porém não fizeram uso de tratamento medicamentoso. Não foram observados outros efeitos adversos.

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram melhor eficácia analgésica de 10 mg de dexametasona administrada por via epidural, quando comparada com 10 mg de betametasona, sendo os efeitos adversos de ambos fármacos semelhantes. No trabalho atual, os pacientes receberam associação de anestésico local, corticosteroide e clonidina. Apesar da administração isolada de anestésico local ter sido demonstrada eficaz para o controle da dor lombo-sacra crônica, a associação de corticosteroides se mostrou mais eficaz (GHAI et al., 2015).

5.1 Avaliação da analgesia

Os resultados demonstraram que o efeito analgésico de 10 mg de dexametasona epidural sacral foi superior quando comparado à 10 mg de betametasona epidural sacral, no mesmo paciente ($p < 0,05$) como coadjuvante no controle da dor neuropática aguda secundária à hérnia de disco lombar. Nas primeiras e segundas semanas de avaliação após a realização do bloqueio, o grupo Dexametasona apresentou menor valor numérico de ENV (0-10 cm) comparado ao grupo Betametasona (Dia 7 - 3 ± 1 cm versus 5 ± 1 cm; $p < 0,05$) (Dia 14 - 2 ± 1 cm versus 3 ± 2 cm; $p < 0,05$) (Dia 42 - 2 ± 1 cm versus 3 ± 1 cm; $p < 0,05$) (Dia 49 - 1 ± 1 cm versus 2 ± 1 cm; $p < 0,05$) e menor consumo do fármaco de resgate diclofenaco no 14º dia de avaliação ($p < 0,05$).

Apesar da vasta literatura, ainda existem conflitos e discordâncias em relação à injeção de corticosteroides no manejo de pacientes com dor lombar com radiculopatia. Embora vários estudos mostrem igual eficácia do anestésico local comparada ao anestésico local mais corticoide para dor lombar, para hérnia de disco parece haver superioridade do anestésico local mais corticoide (MANCHIKANTI; HIRSCH, 2015). No curto período, a administração de corticoides epidural reduziu a necessidade de cirurgia (BICKET et al., 2015)

No presente estudo, foi associado dexametasona ao anestésico local por via epidural, sendo que esta associação foi recentemente demonstrada eficaz para o controle da dor aguda pós-operatória (JEBARAJ et al., 2016). Como parte do protocolo do CTDor - HC, FMRP-USP, foi também associado 30 µg de clonidina, um agonista do receptor α_2 - adrenérgico a todos os bloqueios, uma vez que nosso serviço funciona de forma ambulatorial, esta dose foi demonstrada ser segura para pacientes ambulatoriais. A associação de clonidina (1 µg/kg) com metilprednisolona foi descrita mais eficaz como analgésico para a radiculopatia secundária à hérnia de disco, comparada com a metilprednisolona isolada (TAUHEED; USMANI; SIDDIQUI, 2014).

O anestésico local foi utilizado para proporcionar alívio temporário da dor, pelo efeito analgésico exercido pelo bloqueio da condução nervosa pelo bloqueio dos canais de Sódio,

interrompendo o ciclo espasmo – isquemia – dor, favorecendo o relaxamento muscular, além de ajudar na confirmação do depósito correto do corticosteroide (MANCHIKANTI, 2002). Canais de sódio voltagem dependente (NaV), são proteínas transmembranares que conduzem a corrente responsável pela despolarização rápida. O canal de sódio sensível à tetrodotoxina (NaV 1.7) emergiu como um alvo analgésico, podendo influenciar a suscetibilidade à dor (DIB HAJJ et al., 2007). MUKAI et al (2014), em um modelo de hérnia de disco com inflamação e lesão nervosa compressiva, demonstraram aumento da expressão de NaV 1.7 em raiz do gânglio dorsal de ratos. O bloqueio de NaV 1.7 pode ser uma estratégia futura no manejo de pacientes com hérnia de disco lombar.

5.2 Avaliação das concentrações plasmáticas de cortisol e ACTH

As medidas das concentrações plasmáticas de cortisol, e adrenocorticotrofina foram menores no sétimo dia após a realização do bloqueio em cada grupo, mostrando valores normais no 35º. dia, em acordo com outros trabalhos (MAILLEFERT et al., 1995; MOON et al., 2014). Os íons Na^+ , K^+ , Ca^{++} , glicemia inicial e pós-prandial foram semelhantes entre os grupos, e sem alteração quando comparados com valores iniciais dos pacientes antes do início do estudo ($p>0.05$). Em acordo com outros autores, a glicemia retornou aos valores normais após o terceiro dia de administração de corticosteroide peridural, o que poderia explicar nossos resultados normais de glicemia avaliados no sétimo dia após a realização do bloqueio e após dois (GONZALEZ et al., 2009) a quatro dias em pacientes diabéticos (KIM et al, 2013).

Outros autores demonstraram que a sedação por via venosa, o midazolam potencializou o efeito do corticosteroide triancinolona no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (KAY; FINDLING; HAFF, 1994), entretanto, este dado não foi avaliado no presente estudo, pois a metodologia não incluiu pacientes sem sedação para a realização do bloqueio. O intervalo de pelo menos 28 dias entre o início do estudo e a troca para o segundo corticosteroide foi respeitado, em acordo com outros autores (CHON; MOON, 2012; HABIB et al., 2013), os quais demonstraram que o intervalo de 4 semanas é seguro, uma vez que houve normalização dos resultados iniciais plasmáticos de ACTH, e outros autores demonstraram que após o sétimo dia de administração do corticosteroide epidural, os valores de cortisol retornaram aos valores basais iniciais (MON et al., 2014).

A realização de bloqueio peridural com administração de anestésico local e corticosteroide foi descrita como a indicação de escolha para tratamento da dor neuropática secundária à hérnia de disco (BENYAMIN et al, 2012; SIVAGANESAN et al., 2016), tendo

sido realizada desde 1952 (ABRAM, 1997; MANCHIKANTI, 2002) de forma empírica, inicialmente. O uso de corticosteroides não-particulados tem sido enfatizado, associado à realização do bloqueio com uso de fluoroscopia (RATHMELL et al., 2015). Entre os corticosteroides não-particulados, a dexametasona seria o mais indicado, seguido da betametasona (DERBY et al, 2008).

5.3 Decisão da realização do bloqueio epidural por via sacral

Ainda não há resultados significativos quanto à abordagem epidural mais eficaz entre a caudal e a transforaminal para dor radicular lombossacra (LIU et al., 2016).

Em relação à decisão de realização de bloqueio por via caudal se deve ao fato de ser considerada de mais fácil execução tecnicamente, portanto, mais segura, porém necessitando de volumes maiores (POUNTOS et al., 2016), no entanto no presente estudo as hérnias se localizavam no espaço L4-L5 e L5-S1, não necessitando de grandes volumes da medicação para alcançar o sítio de ação. O volume de 10 ml foi administrado por via caudal, entretanto o volume ideal não é conhecido. A administração de 10 ml de lidocaína a 0,5% com ou sem esteroide via epidural caudal se mostrou eficaz para dor lombar crônica (MANCHIKANTI et al., 2012) sugerindo que esse volume pode ser efetivo. A associação de clonidina, um fármaco lipossolúvel, seria mais lógico a administração do mesmo próximo ao sítio de ação, uma vez que a região sacral apresenta maior concentração de receptores α_2 -adrenérgicos, quando comparados com a região lombar (SMITH et al., 1995). Ambas formas de administração de corticoide por via epidural, interlaminar ou transforaminal, foram descritas eficazes e seguras (EL-YAHCHOUCI et al, 2016). Porém em relação à via de administração peridural transforaminal, aparentemente o volume de 8 ml foi superior em termos de analgesia comparado a 3 ml, com a mesma dose final de 10 mg de dexametasona (CHUN; PARK, 2015).

5.4 Avaliação dos efeitos adversos

Aumento da PO

Em relação à incidência de efeitos adversos, 3 pacientes que receberam dexametasona e 2 que receberam betametasona apresentaram medida da PO aumentada ($p < 0,001$) no sétimo dia após realização do primeiro procedimento. O aumento da PO foi relevante e os pacientes apesar de desconhecerem história pregressa de glaucoma na família, os mesmos foram seguidos

no Ambulatório de Glaucoma desde então. Os valores de pressão ocular aferidos pelo Tonômetro de Perkins são considerados normais na faixa de 8-20 mmHg (BREMER, 2007). Aumentos da PO da ordem de 30 mmHg são considerados clinicamente como Glaucoma Cortisônico, o qual pode se desenvolver em 7 a 30 dias após a realização do bloqueio com corticosteroide. A literatura é escassa sobre este assunto e descreve 12,8% de incidência de Glaucoma Cortisônico após uso de corticosteroides sistêmicos (FEL; ASLANGUL; LE JEUNNE, 2012).

Dos cinco pacientes que apresentaram Glaucoma Cortisônico (22%), todos apresentaram aumento da PO na avaliação do sétimo dia após a realização do primeiro procedimento com corticosteroide por via epidural. Entretanto, todos foram tratados e seguidos com controle da PO no ambulatório de Glaucoma, sob uso medicamentoso com colírios. Uma das pacientes, que mais tarde revelou lembrança de um caso familiar de avó com perda visual por glaucoma, foi necessária a realização de trabeculectomia para controle da PO no terceiro mês de seguimento pelo oftalmologista. O exato mecanismo do glaucoma induzido por uso do corticosteroides não é bem elucidado, porém postula-se que ocorra diminuição da saída do humor aquoso, além do aumento da produção e diminuição da destruição das proteínas trabeculares com acúmulo de debris dentro do canal de drenagem (RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012). Pacientes susceptíveis, que já apresentavam um aumento da PO, parecem apresentar maior aumento da PO com uso de corticosteroides. Entre os fatores de risco podemos citar: pacientes com glaucoma diagnosticado, história familiar de glaucoma primário de ângulo aberto, diabetes mellitus tipo I e doença do tecido conjuntivo como artrite reumatoide (URBAN; DREYER, 1993). A identificação dos pacientes susceptíveis pode predizer quais pacientes teriam maior risco de desenvolver complicações oftálmicas induzidas pelos corticosteroides. Um caso foi descrito por aumento súbito da pressão ocular, associado ao borramento visual e perda visual para perto, e que requereu seguimento especializado com oftalmologista. Neste caso descrito, o paciente recuperou-se após 95 dias de seguimento (MANJIANI; SAID; KAYE, 2015).

Insônia

Dezesseis dos 23 pacientes relataram insônia após os bloqueios. A administração por via epidural do corticosteroide triancinolona demonstrou que a vida média foi de 523 horas, sendo o pico da concentração plasmática em 24 horas de 4,1 ng/ml, e a vida média estava relacionada com os efeitos adversos observados (HOOTEN et al, 2016). A insônia não foi

considerada relevante para os pacientes, uma vez que não resultou em cansaço diurno para os pacientes. Pelo fato dos pacientes desconsiderarem a insônia, pela sensação associada de disposição, justificaria a baixa incidência descrita por outros autores (PLASTARAS et al., 2015). Talvez esta sensação de disposição poderia estar vinculada ao fato do sistema estimulador de ACTH, igualmente resultaria em estimulação do sistema serotoninérgico endógeno (POPOVA et al., 2017). Os efeitos adversos mais comuns após administração de corticosteroide por via epidural lombo-sacra foram restritos a três dias e foram: reação vasovagal (4,2%), punção venosa com interrupção de procedimento (1,7%), cefaléia (3,9%), rubor facial e sudorese (1,8%) e insônia (1,6%) (PLASTARAS et al., 2015).

Prurido vaginal

Foi observado prurido vaginal intenso em uma das pacientes, iniciando se alguns minutos após administração da solução contendo dexametasona e apresentou melhora alguns minutos após, espontaneamente, sendo que a mesma se recusou a continuar o estudo, sendo excluída da avaliação final. Dois pacientes relataram gastrite, porém não fizeram uso de tratamento medicamentoso e resolveram continuar o estudo. Prurido perineal após corticosteroide por via sistêmica principalmente com dexametasona é bem conhecido, porém com administração epidural a literatura é bastante escassa, reportando a alguns artigos como prurido generalizado após dexametasona administrada por via transforaminal (EL ABD; PIMENTEL; AMADERA, 2014) e após hidromorfona epidural (RUAN et al, 2015). O mecanismo de ação do prurido após administração de corticosteroides é pouco conhecido; uma das hipóteses é a capacidade que o fosfato éster do corticosteroide de estimular a neurotransmissão causando a reação (PERRON et al., 2003).

Não houve alteração de peso corporal e da pressão arterial durante o tratamento entre os fármacos avaliados ($p > 0,05$).

5.5 Capacidade intrínseca de formação de agregados dos corticosteroides

Após a descrição de casos catastróficos de sequelas ou óbitos após uso de corticosteroides por via epidural transforaminal cervical, a procura do corticosteroide ideal vem sendo amplamente avaliada (WAHEZI et al., 2015). O simples contato da molécula de betametasona e de metilprednisolona com o plasma humano foi demonstrado resultar em agregados de partículas grandes e significativas para a metilprednisolona, enquanto que

betametasona sozinha ou associada ao anestésico bupivacaína 0,5% resultou em poucas e pequenas partículas, sem risco significativo de infarto embólico (WAHEZI et al., 2015). Entretanto, quando a dexametasona e a betametasona foram associadas ao sangue humano, combinadas ou não à lidocaína 1% ou ao contraste não-iodado, o tamanho final das partículas de dexametasona foram dez vezes menores que o tamanho do glóbulo vermelho, enquanto a betametasona sozinha ou associada à lidocaína 1% ou ao contraste não-iodado, resultou em formação de diversos tamanhos de partículas, e algumas delas foram de tamanho superior ao do glóbulo vermelho do sangue, além de certa agregação também demonstrada (DERBY et al., 2008).

Porém, recentemente houve descrição de um caso clínico onde dexametasona foi administrada por via transforaminal e aparentemente resultou em infarto local. Os autores sugerem que não somente a possibilidade de formação de partículas seria a responsável pela obstrução de vasos sanguíneos (GHARIBO et al, 2016).

Existem hipóteses de que esses catastróficos eventos ainda podem ser devido ao aumento de pressão mecânica decorrente do volume injetado, vasoespasmo, formação de trombo e dissecação do vaso.

6 CONCLUSÕES

Este estudo visou avaliar a ação analgésica da dexametasona administrada por via peridural caudal comparada a betametasona peridural caudal como coadjuvantes no tratamento da dor lombar do tipo neuropática, irradiada para membro inferior, onde foi demonstrado que:

- a) dexametasona epidural caudal resultou em menor requerimento de analgésicos de resgate e menor intensidade de dor (ENV) comparada à betametasona epidural caudal;
- b) em relação à incidência de efeitos adversos, não foi demonstrada mudança de peso corporal e da alteração da pressão arterial, entretanto, houve aumento da pressão ocular e alteração da qualidade do sono;
- c) em relação às repercussões plasmáticas não houve alteração da hemoglobina glicada, glicemia, e íons, enquanto no sétimo dia houve diminuição da concentração plasmática de cortisol e ACTH.

Finalmente, uma vez que a dexametasona foi superior à betametasona em relação à analgesia e demonstrada previamente ser mais segura em relação à formação de agregados (DERBY et al, 2008; WAHEZI et al, 2015), seria a droga de escolha.

7 REFERÊNCIAS

Abram SE. Epidural steroid injections for the treatment of lumbosacral radiculopathy. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 1997 Jan 1;8(2):135-49.

Arthur KE, Wolff JC, Carrier DJ. Analysis of betamethasone, dexamethasone and related compounds by liquid chromatography/electrospray mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2004;18(6):678-84.

Benyamin RM, Manchikanti L, Parr AT, Diwan S, Singh V, Falco FJ, Datta S, Abdi S, Hirsch JA. The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain. *Pain Physician.* 2012 Jul-Aug;15(4):E363-404.

Benzon HT, Chew TL, McCarthy RJ, Benzon HA, Walega DR. Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution: a review of the relative neurotoxicities of the steroids. *Anesthesiology.* 2007;106(2):331-8.

Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Side effects of corticosteroid injections: what's new? *Joint Bone Spine.* 2013;80(4):363-7.

Bicket MC, Horowitz JM, Benzon HT, Cohen SP. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J.* 2015 Feb 1;15(2):348-62. doi: 10.1016/j.spinee.2014.10.011. Epub 2014 Oct 13. Review.

Bledsoe RK, Stewart EL, Pearce KH. Structure and function of the glucocorticoid receptor ligand binding domain. *Vitam Horm.* 2004;68:49-91.

Bremer F. Origin of corticosteroid glaucoma. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2007;(304):111-6.

Castro M, Moreira A. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. On-line version ISSN 1677-9487 *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.46 no.1 São Paulo Feb. 2002.

Chast F. History of corticotherapy. *Rev Med Interne,* 2012;34(5):258-63.

Chon JY, Moon HS. Salivary cortisol concentration changes after epidural steroid injection. *Pain Physician.* 2012;15(6):461-6.

Chun EH, Park HS. Effect of High-Volume Injectate in Lumbar Transforaminal Epidural Steroid Injections: A Randomized, Active Control Trial. *Pain Physician.* 2015 Nov;18(6):519-25.

Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, Scicchitano M, Mazzitello G, Scicchitano F, Russo E. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(Suppl1):S94–S98.

Dardzinski BJ, Smith SL, Towfighi J, Williams GD, Vannucci RC, Smith MB. Increased plasma beta-hydroxybutyrate, preserved cerebral energy metabolism, and amelioration of brain damage during neonatal hypoxia ischemia with dexamethasone pretreatment. *Pediatr Res.* 2000; 48(2):248-55.

Denis I, Claveau G, Filiatrault M, Fugère F, Fortin L. Randomized Double Blind Controlled Trial Comparing the Effectiveness of Lumbar Transforaminal Epidural Injections of Particulate and Nonparticulate Corticosteroids for Lumbosacral Radicular Pain. *Pain Med.*2015.

Derby R, Lee SH, Date ES, Lee JH, Lee CH. Size and aggregation of corticosteroids used for epidural injections. *Pain Med.* 2008;9(2):227-34.

Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. From genes to pain: Na v 1.7 and human pain disorders. *Trends Neurosci.* 2007 Nov;30(11):555-63. Epub 2007 Oct 22. Review.

Ding Y, Gao ZG, Jacobson KA, Suffredini AF. Dexamethasone enhances ATP-induced inflammatory responses in endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335(3):693-702.

El Abd O, Amadera J, Pimentel DC, Gomba L. Immediate and acute adverse effects following transforaminal epidural steroid injections with dexamethasone. *Pain Physician.* 2015;18(3):277-86.

El Abd O, Pimentel DC, Amadera JE. Generalized pruritus as an unusual side effect after epidural injection with dexamethasone. *PM R.* 2015 Feb;7(2):206-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.09.012. Epub 2014 Oct 5.

Elston MS, Conaglen HM, Hughes C, Tamatea JA, Meyer-Rochow GY, Conaglen JV. Duration of cortisol suppression following a single dose of dexamethasone in healthy volunteers: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41(5):596-601.

El-Yahchouchi C, Geske JR, Carter RE, Diehn FE, Wald JT, Murthy NS, Kaufmann TJ, Thielen KR, Morris JM, Amrami KK, Maus TP. The noninferiority of the nonparticulate steroid dexamethasone vs the particulate steroids betamethasone and triamcinolone in lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Med.* 2013;14(11):1650-7.

El-Yahchouchi CA, Plataras CT, Maus TP, Carr CM, McCormick ZL, Geske JR, Smuck M, Pingree MJ, Kennedy DJ. Adverse Event Rates Associated with Transforaminal and Interlaminar Epidural Steroid Injections: A Multi-Institutional Study. *Pain Med.* 2016 Feb;17(2):239-49.

Even JL, Crosby CG, Song Y, McGirt MJ, Devin CJ. Effects of epidural steroid injections on blood glucose levels in patients with diabetes mellitus. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(1):E46-50.

Fel A, Aslangul E, Le Jeune C. Eye and corticosteroid's use. *Presse Med.* 2012;41(4):414-21.

Felszeghy K, Banisadr G, Rostène W, Nyakas C, Haour F. Dexamethasone downregulates chemokine receptor CXCR4 and exerts neuroprotection against hypoxia/ischemia-induced brain injury in neonatal rats. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11(6):404-13.

Gallina D, Zelinka C, Fischer AJ. Glucocorticoid receptors in the retina, Müller glia and the formation of Müller glia-derived progenitors. *Development.* 2014;141(17):3340-51.

Ghai B, Kumar K, Bansal D, Dhatt SS, Kanukula R, Batra YK. Effectiveness of Parasagittal Interlaminar Epidural Local Anesthetic with or without Steroid in Chronic Lumbosacral Pain: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Pain Physician.* 2015;18(3):237-48.

Gharibo CG, Fakhry M1, Diwan S, Kaye AD2. Conus Medullaris Infarction After a Right L4 Transforaminal Epidural Steroid Injection Using Dexamethasone. *Pain Physician*. 2016 Nov-Dec;19(8):E1211-E1214.

Goldberg H, Firtch W, Tyburski M, Pressman A, Ackerson L, Hamilton L, Smith W, Carver R3, Maratukulam A, Won LA, Carragee E, Avins AL. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(19):1915-23.

Goncharov DI, Zagorul'ko OI, Medvedeva LA, Gnezdilov AV, Samoïlova NV. Epidural blockades use in low back pain treatment. *Anesteziol Reanimatol*. 2014;(3):72-6.

Gonzalez P, Laker SR, Sullivan W, Harwood JE, Akuthota V. The effects of epidural betamethasone on blood glucose in patients with diabetes mellitus. *PM R*. 2009;1(4):340-5.

Goupille P, Jayson MI, Valat JP, Freemont AJ. The role of inflammation in disk herniation-associated radiculopathy. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Aug;28(1):60-71. Review.

Gugliotta M, da Costa BR, Dabis E, Theiler R, Jüni P, Reichenbach S, Landolt H, Hasler P. Surgical versus conservative treatment for lumbar disc herniation: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016 Dec 21;6(12):e012938.

Gu X, Peng L, Yang D, Ma Q, Zheng Y, Liu C, Zhu B, Song L, Sun X, Ma Z. The respective and interaction effects of spinal GRs and MRs on radicular pain induced by chronic compression of the dorsal root ganglion in the rat. *Brain Res*. 2011;1396:88-95.

Habib G, Jabbour A, Salman J, Hakim G, Haddad H. The effect of epidural methylprednisolone acetate injection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Anesth*. 2013;25(8):629-33.

Habib G, Safia A. The effect of intra-articular injection of betamethasone acetate/betamethasone sodium phosphate on blood glucose levels in controlled diabetic patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):85-7.

Hayashi N, Weinstein JN, Meller ST, Lee HM, Spratt KF, Gebhart GF. The effect of epidural injection of betamethasone or bupivacaine in a rat model of lumbar radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(8):877-85.

Heberden C, Meffray E, Goustard-Langelier B, Maximin E, Lavialle M. Dexamethasone inhibits the maturation of newly formed neurons and glia supplemented with polyunsaturated fatty acids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;138:395-402.

He Y, Yi W, Suino-Powell K, Zhou XE, Tolbert WD, Tang X, Yang J, Yang H, Shi J, Hou L, Jiang H, Melcher K, Xu HE. Structures and mechanism for the design of highly potent glucocorticoids. *Cell Res*. 2014 Jun;24(6):713-26.

Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699-718.

Hooten WM, Nicholson WT, Gazelka HM, Reid JM, Moeschler SM, Lamer TJ. Serum Triamcinolone Levels Following Interlaminar Epidural Injection. *Reg Anesth Pain Med*. 2016 Jan-Feb;41(1):75-9. doi: 10.1097/AAP.0000000000000333

Inada T, Kushida A, Sakamoto S, Taguchi H, Shingu K. Intrathecal betamethasone pain relief in cancer patients with vertebral metastasis: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(4):490-4.

Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Glucocorticoid therapy. In: Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. v.1, p. 859-76.

Jebaraj B, Khanna P, Baidya DK, Maitra S. Efficacy of epidural local anesthetic and dexamethasone in providing postoperative analgesia: A meta-analysis. *Saudi J Anaesth.* 2016 Jul-Sep;10(3):322-7.

Jin T, Wang YX, Fan K, Tao DB, Dong X, Shen JS. Differentiation-inducing effects of betamethasone on human glioma cell line U251. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):7841-9.

Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Donaldson WF 3rd, Evans CH. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996 Feb 1;21(3):271-7.

Kang SS, Kim IS, Park JH, Hong SJ, Shin HK, Song CG, Yoo YC, Shin KM. Short-term changes of intraocular pressure after cervical interlaminar epidural injection: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014;113(5):865-8.

Kay J, Findling JW, Raff H. Epidural triamcinolone suppresses the pituitary-adrenal axis in human subjects. *Anesth Analg.* 1994;79(3):501-5.

Kennedy DJ, Dreyfuss P, Aprill CN, Bogduk N. Paraplegia following image-guided transforaminal lumbar spine epidural steroid injection: two case reports. *Pain Med.* 2009;10(8):1389-94.

Kim CH, Issa MA, Vaglienti RM. Flushing following interlaminar lumbar epidural steroid injection with dexamethasone. *Pain Physician.* 2010;13(5):481-4.

Kim WH, Sim WS, Shin BS, Lee CJ, Jin HS, Lee JY, Roe HJ, Kim CS, Lee SM. Effects of two different doses of epidural steroid on blood glucose levels and pain control in patients with diabetes mellitus. *Pain Physician.* 2013;16(6):557-68.

Koes BW, van Tulder MW, Peul WC. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ.* 2007 Jun 23;334(7607):1313-7. Review.

Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, Resnick DK, Baisden JL, Bess S, Cho CH, DePalma MJ, Dougherty P 2nd, Fernand R, Ghiselli G, Hanna AS, Lamer T, Lisi AJ, Mazanec DJ, Meagher RJ, Nucci RC, Patel RD, Sembrano JN, Sharma AK, Summers JT, Taleghani CK, Tontz WL Jr, Toton JF; North American Spine Society. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J.* 2014 Jan;14(1):180-91. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.003. Review.

Kwon KJ, Cho KS, Lee SH, Kim JN, Joo SH, Ryu JH, Ignarro LJ, Han SH, Shin CY. Regulation of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 by hydrocortisone in rat primary astrocytes. *J Neurosci Res.* 2011;89(7):1059-69.

Laste G, Ripoll Rozisky J, de Macedo IC, Souza Dos Santos V, Custódio de Souza IC, Caumo W, Torres IL. Spinal cord brain-derived neurotrophic factor levels increase after dexamethasone treatment in male rats with chronic inflammation. *Neuroimmunomodulation*. 2013;20(2):119-25.

Liu J, Zhou H, Lu L, Li X, Jia J, Shi Z, Yao X, Wu Q, Feng S. The Effectiveness of Transforaminal versus Caudal Routes for Epidural Steroid Injections in Managing Lumbosacral Radicular Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3373. doi: 10.1097/MD.0000000000003373.

Maillefert JF, Aho S, Huguenin MC, Chata C, Peere T, Marquignon MF, Lucas B, Tavernier C. Systemic effects of epidural dexamethasone injections. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Jun;62(6):429-32.

Manchikanti L. Role of neuraxial steroids in interventional pain management. *Pain Physician*. 2002;5(2):182-99.

Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Damron KS, Boswell MV. A randomized, controlled, double-blind trial of fluoroscopic caudal epidural injections in the treatment of lumbar disc herniation and radiculitis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(23):1897-905.

Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, Pampati V. Fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic axial low back pain without disc herniation, radiculitis, or facet joint pain. *Journal of pain research*. 2012;5:381-90.

Manchikanti L, Hirsch JA. Clinical management of radicular pain. *Expert Rev Neurother*. 2015 Jun;15(6):681-93. doi: 10.1586/14737175.2015.1048226. Epub 2015 May 17. Review.

Manjiani D, Said S, Kaye AD. Transient glaucoma after an epidural steroid injection: a case report. *Ochsner J*. 2015 Spring;15(1):79-82.

Min SH, Soh JS, Park JY, Choi SU, Lee HW, Lee JJ, Kim JH. Epidural dexamethasone decreased inflammatory hyperalgesia and spinal cPLA₂ expression in a rat formalin test. *Yonsei Med J*. 2014;55(6):1631-9.

Moon HJ, Choi KH, Lee SI, Lee OJ, Shin JW, Kim TW. Changes in blood glucose and cortisol levels after epidural or shoulder intra-articular glucocorticoid injections in diabetic or nondiabetic patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(5):372-8.

Mukai M, Sakuma Y, Suzuki M, Orita S, Yamauchi K, Inoue G, Aoki Y, Ishikawa T, Miyagi M, Kamoda H, Kubota G, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Sato J, Nakamura J, Takaso M, Toyone T, Takahashi K, Ohtori S. Evaluation of behavior and expression of NaV1.7 in dorsal root ganglia after sciatic nerve compression and application of nucleus pulposus in rats. *Eur Spine J*. 2014 Feb;23(2):463-8. doi: 10.1007/s00586-013-3076-y. Epub 2013 Nov 20.

Naert G, Zussy C, Tran Van Ba C, Chevallier N, Tang YP, Maurice T, Givalois L. Involvement of Endogenous Brain-Derived Neurotrophic Factor in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(11):850-60.

Ordonez AA, Maiga M, Gupta S, Weinstein EA, Bishai WE, Jain SK. Novel Adjunctive Therapies for the Treatment of Tuberculosis *Curr Mol Med*. 2014 Mar; 14(3): 385–395.

Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and Chronic Low Back Pain. *Med Clin North Am*. 2016;100(1):169-81.

Perron G, Dolbec P, Germain J, Bécharard P. Perineal pruritus after i.v. dexamethasone administration. *Can J Anaesth*. 2003 Aug-Sep;50(7):749-50.

Pierzchała-Koziec K, Dziedzicka-Wasylewska M, Oeltgen P, Zubel-Łojek J, Latacz A, Ocłon E. The Effect of CRH, Dexamethasone and Naltrexone on the Mu, Delta and Kappa Opioid Receptor Agonist Binding in Lamb Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Folia Biol (Krakow)*. 2015;63(3):187-93.

Plastaras C, McCormick ZL, Garvan C, Macron D, Joshi A, Chimes G, Smeal W, Rittenberg J, Kennedy DJ. Adverse events associated with fluoroscopically guided lumbosacral transforaminal epidural steroid injections. *Spine J*. 2015 Oct 1;15(10):2157-65.

Popova NK1, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(3):308-317.

Pountos I, Panteli M, Walters G, Bush D, Giannoudis PV. Safety of Epidural Corticosteroid Injections. *Drugs R D*. 2016 Mar;16(1):19-34. doi: 10.1007/s40268-015-0119-3. Review.

Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012;47(2):66-80. doi: 10.1159/000328630. Epub 2011 Jul 13. Review.

Rathmell JP, Benzon HT, Dreyfuss P, Huntoon M, Wallace M, Baker R, Riew KD, Rosenquist RW, Aprill C, Rost NS, Buvanendran A, Kreiner DS, Bogduk N, Fourney DR, Fraifeld E, Horn S, Stone J, Vorenkamp K, Lawler G, Summers J, Kloth D, O'Brien D Jr, Tutton S. Safeguards to prevent neurologic complications after epidural steroid injections: consensus opinions from a multidisciplinary working group and national organizations. *Anesthesiology*. 2015 May;122(5):974-84.

Reeder CJ, Griffin CE, Polissar NL, Neradilek B, Armstrong RD. Comparative adrenocortical suppression in dogs with otitis externa following topical otic administration of four different glucocorticoid-containing medications. *Vet Ther*. 2008; 9(2):111-21.

Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711–23.

Rippo MR, Villanova F, Tomassoni Ardori F, Graciotti L, Amatori S, Manzotti S, Fanelli M, Gigante A, Procopio A. Dexamethasone affects Fas- and serum deprivation-induced cell death of human osteoblastic cells through survivin regulation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(4):1153-65.

Revista Brasileira de Anestesiologia. Atlas de Técnicas de Bloqueios Regionais. 1995 Nov; Vol 45; Sup 20-Edição Especial.

Ruan X, Ma L, Couch JP, Chen T, Bumgarner GW. Intractable pruritus during outpatient epidural hydromorphone infusion: a case report and a focused review of the literature. *J Opioid Manag.* 2015;11(2):184-90.

Saal JS, Franson RC, Dobrow R, Saal JA, White AH, Goldthwaite N. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990 Jul;15(7):674-8.

Schäfer A, Hall T, Briffa K. Classification of low back-related leg pain—a proposed patho-mechanism-based approach. *Man Ther.* 2007;14(2):222-30.

Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adrenocorticotrófico: esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais hormonais. In: Hardman GJ, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's: as bases farmacológicas da terapêutica.* 9a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1996. p.1082-1102.

Schuligoi R, Ulcar R, Peskar BA, Amann R. Effect of endotoxin treatment on the expression of cyclooxygenase-2 and prostaglandin synthases in spinal cord, dorsal root ganglia, and skin of rats. *Neuroscience.* 2003;116(4):1043-52.

Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(6):581-6.

Sivaganesan A, Chotai S, Parker SL, Asher AL, McGirt MJ, Devin CJ. Predictors of the efficacy of epidural steroid injections for structural lumbar degenerative pathology. *Spine J.* 2016 Aug;16(8):928-34.

Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, Page SO, Hulette C, Light AR, Schwinn DA. Alpha 2-Adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha2-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995 Dec 1;34(1):109-17.

Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008 Oct;4(10):525-33.

Suslu H, Altun M, Erdivanli B, Turan Suslu H. Comparison of the effects of local and systemic dexamethasone on the rat traumatic sciatic nerve model. *Turk Neurosurg.* 2013;23(5):623-9.

Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2005;4(2):141-94.

Takahashi H, Suguro T, Okazima Y, Motegi M, Okada Y, Kakiuchi T. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996 Jan 15;21(2):218-24.

Tauheed N, Usmani H, Siddiqui AH. A comparison of the analgesic efficacy of transforaminal methylprednisolone alone and with low doses of clonidine in lumbo-sacral radiculopathy. *Saudi J Anaesth.* 2014 Jan;8(1):51-8.

Tavee JO, Levin KH. Low Back Pain. *Continuum (Minneap Minn).* 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):467-486.

- Urban RC Jr, Dreyer EB. Corticosteroid-induced glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 1993 Spring;33(2):135-9. Review.
- Xie W, Luo S, Xuan H, Chou C, Song G, Lv R, Jin Y, Li W, Xu J. Betamethasone affects cerebral expressions of NF-kappaB and cytokines that correlate with pain behavior in a rat model of neuropathy. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(1):39-46.
- Yang JT, Lee TH, Lee IN, Chung CY, Kuo CH, Weng HH. Dexamethasone inhibits ICAM-1 and MMP-9 expression and reduces brain edema in intracerebral hemorrhagic rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Nov;153(11):2197-203. doi: 10.1007/s00701-011-1122-2.
- Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, Tannir NM, Litton JK, Reddy A, Hui D, Dalal S, Massie L, Reddy SK, Bruera E. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3076-82.
- Wahezi SE, Lederman A, Algra J, Kim SY, Sellars R. Human Serum Modifies Aggregation Properties of Commonly Used Epidural Steroids. *Pain Physician*. 2015 Nov;18(6):E1131-8.
- Wang J, Shen RY, Haj-Dahmane S. Endocannabinoids Mediate the Glucocorticoid-induced Inhibition of Excitatory Synaptic Transmission to Dorsal Raphe Serotonin Neurons. *J Physiol*. 2012. Nov 15;590(22):5795-808.
- Wong HK, Tan KJ. Effects of corticosteroids on nerve root recovery after spinal nerve root compression. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(403):248-52.
- Woźniak W. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): role in neuronal development and survival. *Folia Morphol (Warsz)*. 1993;52(4):173-81. Review.
- Zhu TS, Glaser M. Neuroprotection and enhancement of remyelination by estradiol and dexamethasone in cocultures of rat DRG neurons and Schwann cells. *Brain Res*. 2008;1206:20-32.