

# **CONTRIBUTOS DA EPIDUROSCOPIA EM DOENTES COM FIBROSE EPIDURAL LOMBAR**

PAULO MIGUEL DA SILVA PEREIRA

TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA  
À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO EM  
MEDICINA

PORTO 2015

ORIENTADOR:

**Prof. Doutor Rui Manuel Cardoso Vaz**

Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Medicina do Porto

Chefe de Serviço de Neurocirurgia

Diretor do Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar São João

COORIENTADOR:

**Prof. Doutor José Manuel Pereira Dias Castro Lopes**

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto

Diretor do Departamento de Biologia Experimental

Professor Titular da Cátedra de Medicina da Dor

## JÚRI DA PROVA DE DOUTORAMENTO

### PROGRAMA DOUTORAL EM MEDICINA

**Presidente:** Diretora da Faculdade de Medicina (por delegação do Reitor da Universidade do Porto)

**Vogais:**

Doutor Vítor César Ferreira de Moura Gonçalves, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;

Doutor José Alberto de Castro Guimarães Consciência, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa;

Doutor Rui Manuel Cardoso Vaz, Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Doutora Maria Carolina Lobo Almeida Garrett, Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho, Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Doutor António Luís do Carmo Cerejo, Docente Voluntário da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Especialista.

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor  
apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

“A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação”  
Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto  
Decreto nº 19337, de 29 de janeiro de 1931 – Art.º 48º § 3º

CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Professores Catedráticos Efetivos

Doutor Alberto Manuel Barros da Silva  
Doutor Altamiro Manuel Rodrigues Costa Pereira  
Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira  
Doutor António Carlos Freitas Ribeiro Saraiva  
Doutor Daniel Filipe Lima Moura  
Doutora Deolinda Maria Valente Alves Lima Teixeira  
Doutor Francisco Fernando Rocha Gonçalves  
Doutora Isabel Maria Amorim Pereira Ramos  
Doutor João Francisco Montenegro Andrade Lima Bernardes  
Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira  
Doutor José Agostinho Marques Lopes  
Doutor José Carlos Neves da Cunha Areias  
Doutor José Eduardo Torres Eckenroth Guimarães  
Doutor José Henrique Dias Pinto de Barros  
Doutor José Manuel Lopes Teixeira Amarante  
Doutor José Manuel Pereira Dias de Castro Lopes  
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões  
Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos  
Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira  
Doutora Maria Dulce Cordeiro Madeira  
Doutora Maria Fátima Machado Henriques Carneiro  
Doutora Maria Leonor Martins Soares David  
Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva  
Doutora Raquel Ângela Silva Soares Lino  
Doutor Rui Manuel Almeida Mota Cardoso  
Doutor Rui Manuel Lopes Nunes

## Professores Catedráticos Jubilados ou Aposentados

Doutor Abel Vitorino Trigo Cabral  
Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto  
Doutor Álvaro Jerónimo Leal Machado de Aguiar  
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares  
Doutor António Augusto Lopes Vaz  
Doutor António Carvalho Almeida Coimbra  
Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga  
Doutor António José Pacheco Palha  
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira  
Doutor Belmiro dos Santos Patrício  
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis  
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão  
Doutor Cassiano Pena de Abreu e Lima  
Doutor Daniel Santos Pinto Serrão  
Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira  
Doutor Fernando Tavarela Veloso  
Doutor Francisco de Sousa Lé  
Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Menezes  
Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares  
Doutor José Carvalho de Oliveira  
Doutor José Fernando Barros Castro Correia  
Doutor José Luís Medina Vieira  
Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães  
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra  
Doutor Luís Alberto Martins Gomes de Almeida  
Doutor Manuel António Caldeira Pais Clemente  
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira  
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes  
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa  
Doutor Maria da Conceição Fernandes Marques Magalhães  
Doutor Maria Isabel Amorim de Azevedo  
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga  
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães  
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso  
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

À Cristina



À Inês e à Marta

À minha mãe  
Ao meu pai, *in memoriam*

## Agradecimentos

A história deste projeto de investigação mistura-se com a da minha vida na Neurocirurgia. E com a do meu relacionamento com o principal responsável pela vinda à luz desta publicação: o Professor Doutor Rui Vaz. Desde bem cedo no meu Internato de Especialidade incentivou-me de forma entusiasta a desenvolver um projeto de investigação que pudesse levar a uma tese de doutoramento. No dia das suas provas públicas de doutoramento recomendou-me vivamente que não deixasse para tão tarde a conclusão do meu projeto. Na altura o Doutor Rui Vaz tinha 44 anos; eu tenho 46... Ao longo dos anos seguintes reavivou inúmeras vezes esse repto, sugeriu temas, apontou estratégias. A partir do momento em que, finalmente, delinee um projeto foi sempre um entusiasta orientador e um rigoroso crítico do trabalho realizado e tudo o que com ele se relacionou. Encorajou, facilitou, contribuiu, apoiou, comentou e avaliou. Esta dissertação não teria existido sem o seu contributo. Por tudo isto e, ainda mais, pela Amizade, o meu muito, muito obrigado.

Ao Professor Doutor Castro Lopes agradeço reconhecidamente a coorientação desta tese, as recomendações e diligências que tornaram possível a investigação laboratorial, a disponibilidade permanente para analisar o trabalho realizado, as críticas e sugestões e o rigor científico na apresentação e publicação dos resultados. Muito obrigado em especial pela partilha dos vastos conhecimentos na área da dor e pelo imprescindível contributo na revisão dos trabalhos científicos.

Fico em dívida para com o Professor Doutor António Avelino pela altruísta colaboração na componente de investigação laboratorial deste projeto. Pelo tempo despendido na otimização dos métodos e na observação e interpretação das lâminas, pelas sugestões que permitiram consolidar os resultados, pela paciência nas elucidações sobre os fundamentos das técnicas e pela disponibilidade demonstrada para a discussão de todos os assuntos relacionados com esta componente do projeto.

Aos colegas do Serviço de Neurocirurgia agradeço toda a colaboração durante os anos em que decorreu este projeto, quer nas tarefas com ele relacionadas, quer nas atividades clínicas e assistenciais. O meu agradecimento especial ao Dr. Pedro Alberto Silva e ao Dr. Pedro Monteiro pela contribuição para o desenvolvimento da técnica de

epiduroscopia e na avaliação clínica e registos dos doentes incluídos. Ao Dr. Jorge Picallos, pela sobrecarga da atividade assistencial que me permitiu uma maior disponibilidade na fase de preparação desta dissertação e pela constante colaboração na orientação dos doentes com patologia raquidiana. Aos Drs. Pedro Santos Silva e Osvaldo Sousa, pelo excelente contributo no ensino pré-graduado, em especial durante o último ano.

Aos regentes da disciplina de Neurologia e Neurocirurgia desde a minha contratação como Assistente Convidado, o Professor Doutor António Saraiva e a Professora Doutora Carolina Garrett, pela confiança que em mim depositaram para colaborar no ensino pré-graduado e pelo estímulo contínuo para o desenvolvimento de um projeto doutoral.

À Dra. Virgínia Rebelo, da Clínica de Psiquiatria e Saúde Mental e da Unidade de Dor Crónica do Centro Hospitalar São João, pela disponibilidade permanente para a avaliação seriada parametrizada do estado de saúde dos doentes incluídos neste projeto de investigação, contribuindo para o rigor e independência dos resultados.

Ao Professor Doutor Milton Severo, do Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, pelos ensinamentos e imprescindível contributo para a interpretação e análise estatística dos dados decorrentes do trabalho de investigação.

À Família sei que não se agradece... Em verdade, não saberia fazê-lo na proporção devida e com a veemência que desejaria. A Família também não se ressarce. Porque cada momento é único e irrepetível, também cada ausência, cada indisponibilidade, cada desatenção, cada falta e cada desalento foram definitivos e inalteráveis. Por isso, também por isso, há muito de cada um deles nesta tese. Em especial da Cristina. Muitos dos *“todos os dias da nossa vida”* que consagramos reciprocamente estão aqui. Permita Deus que os votos possam ser renovados em novos desafios. E que a Inês e a Marta um dia compreendam o que significaram, significam e significarão neste projeto, como na nossa vida. E que não desistam de tentar ensinar-me a ser pai.

Aos doentes que participaram neste estudo.

Os meus muitos “muito obrigado”...

# Índice

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	15
Lista das figuras	16
Lista das tabelas	17
<b>Resumo</b>	<b>18</b>
<b><i>Abstract</i></b>	<b>21</b>
<b>Introdução</b>	<b>24</b>
- Dor persistente ou recorrente após cirurgia da coluna lombar – “Síndrome da cirurgia lombar falhada”	26
- Fibrose epidural e “Síndrome da cirurgia lombar falhada”	28
- Fibrose epidural e osteopontina	31
- Epiduroscopia	32
- Epiduroscopia em doentes com fibrose epidural sintomática	34
<b>Objetivos e Metodologia</b>	<b>36</b>
- Parte I – Investigação clínica	37
- Parte II – Investigação laboratorial	40
<b>Artigos publicados</b>	<b>41</b>
- Parte I (Artigo 1) – <i>“Results of lumbar endoscopic adhesiolysis using a radiofrequency catheter in patients with postoperative fibrosis and persistent or recurrent symptoms after discectomy”</i>	42
- Parte II (Artigo 2) – <i>“New insights from immunohistochemistry for the characterization of epidural scar tissue”</i>	56
<i>“In Response: Osteopontin Induces the Extension of Epidural Fibrosis into the Spinal Canal”</i>	67
<b>Discussão</b>	<b>72</b>
<b>Conclusões e Perspetivas futuras</b>	<b>94</b>

<b>Referências bibliográficas</b>	<b>97</b>
-----------------------------------	-----------

<b>Anexos</b>	<b>112</b>
---------------	------------

- Anexo I – Informações destinadas aos doentes participantes no estudo	113
--	-----

- Anexo II – Declaração de consentimento	117
--	-----

- Anexo III – Epiduroscopia – Técnica cirúrgica	118
---	-----

- Anexo IV – Tabelas com os dados individuais dos participantes no estudo	121
---	-----

- Anexo V – Resumo da técnica laboratorial	126
--	-----

## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CGRP – *calcitonin gene-related peptide*

DRAM – *Distress and Risk Assessment Method*

IFN- $\gamma$  – interferção gama

IL – interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

LASER – *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

MIC – *minimal important change*

MSPQ – *Modified Somatic Perception Questionnaire*

mZDI – *Modified Zung Depression Index*

ODI – *Oswestry Disability Index*

OPN – osteopontina

PESS – potenciais evocados somatossensoriais

RM – Ressonância Magnética

SCLF – Síndrome da cirurgia lombar falhada

SF-36 – *Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey*

SP – substância P

TGF-  $\beta$ 1 – *transforming growth factor beta 1*

TNF- $\beta$  – *tumor necrosis factor beta / lymphotoxin-alpha*

VAS – *Visual Analogue Scale*

VIP – *vasoactive intestinal peptide*

## Lista das figuras

**Figura 1** – Evolução da intensidade da dor no membro inferior do doente nº5 [página 83]

**Figura 2** – Evolução da intensidade da dor no membro inferior do doente nº10 [página 84]

**Figura 3** – Evolução da intensidade da dor lombar e no membro inferior e do “*Oswestry Disability Index*” (ODI) no doente nº3 [página 86]



## Lista das tabelas

**Tabela 1** - Dados demográficos e clínicos dos doentes incluídos no estudo à data da intervenção [página 121]

**Tabela 2** - Evolução da intensidade da dor lombar (VAS) [página 122]

**Tabela 3** - Evolução da intensidade da dor no(s) membro(s) inferior(es) (VAS) [página 122]

**Tabela 4** - Evolução da incapacidade de acordo com o “*Oswestry Disability Index*” (ODI) [página 123]

**Tabela 5** - Avaliação de resultados de acordo com o “*Stanford score*” [página 124]

**Tabela 6** - Avaliação de resultados de acordo com o “*Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey*” (SF-36) [página 125]

**RESUMO**

Os doentes com persistência ou recorrência das queixas após uma cirurgia raquidiana lombar constituem, para além de um amargo dissabor, um desafio diagnóstico e terapêutico para o cirurgião. Embora na maioria destes casos seja possível compreender, de forma satisfatória, as razões do insucesso, persiste, mesmo após uma investigação exaustiva, um conjunto de doentes para os quais não se obtém uma explicação clara para a sintomatologia. A implicação da fibrose epidural nestes quadros clínicos de dor persistente ou recorrente pós-operatória é assunto de regular controvérsia na literatura científica desde há décadas.

O presente trabalho de investigação visou contribuir para o conhecimento sobre a fibrose epidural e a sua correlação com a clínica numa população de doentes com antecedentes de discectomia lombar, que apresentavam dor lombar crónica, com ou sem irradiação para os membros inferiores, enquadrável num diagnóstico clínico-imagiológico de fibrose epidural sintomática.

O componente clínico do projeto incluiu 24 doentes, selecionados ao longo de 28 meses de acordo com critérios estritos, que foram submetidos a epiduroscopia, adesiólise epidural com meios mecânicos (manipulação com a ponta do endoscópio e com balão de cateter Fogarty) e cateter de radiofrequência, e instilação de soro fisiológico, betametasona e bupivacaína no espaço epidural.

Em todos os doentes foi visualizado tecido fibroso epidural e foram identificadas áreas deste tecido que, à estimulação mecânica, despertaram dor semelhante à habitual, o que sustenta o papel da epiduroscopia no diagnóstico da fibrose epidural e a implicação deste tecido no processo nocicetivo.

Após os procedimentos terapêuticos efetuados durante a epiduroscopia, 83% dos doentes apresentaram uma redução superior a 50% na intensidade da dor predominante. Esta proporção de alívio mantinha-se em 71% dos doentes no final do primeiro mês, em 63% aos 3 e 6 meses e em 38% um ano após a intervenção. A funcionalidade, avaliada através do "*Oswestry Disability Index*", acompanhou a melhoria na intensidade da dor. O índice médio de satisfação dos doentes com o resultado do procedimento foi de 80% no final do primeiro mês, 75% aos 3 meses, 70% aos 6 e 67% aos 12 meses, que representam valores

cl clinicamente relevantes numa população com dor crónica resistente a múltiplos tratamentos prévios.

Em 15 dos doentes submetidos a epiduroscopia foram realizadas, durante o processo de adesiólise, biópsias de tecido fibroso epidural, em locais onde a estimulação mecânica despertou dor concordante com a habitual. A pesquisa de fibras nervosas nestas amostras, utilizando imunofluorescência com anticorpo anti-beta 3-tubulina, foi negativa, pelo que este resultado não apoia a hipótese de que a dor nestes doentes resulte da estimulação de fibras nociceptivas presentes no tecido fibroso epidural.

Secções adjacentes do material de biópsia foram incubadas com anticorpo primário anti-osteopontina e identificou-se imunorreatividade punctiforme na vizinhança das fibras de colagénio, confirmando a presença de osteopontina no tecido de fibrose epidural. Em contrapartida, não se identificou esta proteína em amostras de anel fibroso e ligamento amarelo obtidas de outros doentes submetidos a cirurgia lombar. Estes dados sugerem que a osteopontina possa ter um papel específico na formação da fibrose epidural e, eventualmente, nos sintomas com ela relacionados, e abrem perspectivas de investigação nos campos da prevenção e tratamento da fibrose epidural centradas nesta proteína.

## **ABSTRACT**

Patients with persistent or recurrent symptoms after lumbar spine surgery, in addition to a disappointment, are a diagnostic and therapeutic challenge to the surgeon. Although in most of these cases the reasons for the failure can be fairly understood, in a number of patients, even after an exhaustive investigation, a clear explanation for the symptoms is difficult to achieve. The implication of epidural fibrosis in these cases with persistent or recurrent postoperative pain has been a regular subject of controversy in the scientific literature for decades.

The present research intends to improve knowledge about epidural fibrosis and its correlation with clinical symptoms in a population of patients with prior lumbar discectomy, presenting chronic low back pain with or without radiation to the lower limbs, falling into a diagnosis of symptomatic epidural fibrosis.

The clinical component of the project included 24 patients, selected over 28 months according to strict criteria, who underwent epiduroscopy, epidural adhesiolysis with mechanical methods (manipulation with the tip of the endoscope and the inflated balloon of a Fogarty catheter) and a radiofrequency catheter, and instillation of saline, betamethasone and a bupivacaine into the epidural space.

In every patient epidural fibrous tissue was visualized and areas within this tissue were identified where mechanical stimulation triggered a concordant pain response, thus supporting the role of epiduroscopy as a diagnostic tool for epidural fibrosis and the implication of this tissue in nociception.

After the therapeutic procedures performed during epiduroscopy, 83% of the patients had a reduction of over 50% in the intensity of their predominant pain. This pain relief rate remained in 71% of patients after the first month, in 63% at 3 and 6 months and in 38% one year after the intervention. Patients' functional status, as assessed by the Oswestry Disability Index, was in line with the improvement in pain scores. The mean patient satisfaction with the outcome of the procedure was 80% at the end of the first month, 75% at 3 months, 70% at 6 and 67% at 12 months, reflecting clinically relevant improvements in a population with chronic pain resistant to multiple prior treatments.

In 15 of the patients who underwent epiduroscopy, epidural fibrous tissue biopsies were performed during adhesiolysis, in locations where mechanical stimulation triggered a concordant pain response. No nerve fibers were identified in these samples, using immunofluorescence with antibody against beta3-tubulin. Thus, this result does not support the hypothesis that pain in these patients results from stimulation of nociceptive fibers in the epidural fibrous tissue.

Adjacent sections from biopsy specimens were incubated with primary antibody against osteopontin and punctate immunoreactivity was identified in the vicinity of the collagen fibers, thus confirming the presence of osteopontin in the epidural fibrosis tissue. By contrast, this protein was not identified in samples of *annulus fibrosus* or *ligamentum flavum* obtained from other patients who underwent lumbar spine surgery. These data suggest that osteopontin may have a specific role in the formation of epidural fibrosis and, eventually, in the related symptoms, and open up new horizons for research in the fields of prevention and treatment of epidural fibrosis focused on this protein.

## **INTRODUÇÃO**



A dor lombar é uma das principais causas de incapacidade. Surge em todas as culturas, interferindo com a qualidade de vida e capacidade de trabalho e é a razão mais comum para consultas médicas, de acordo com a Organização Mundial de Saúde [1]. O *Global Burden of Disease Study 2010* calculou, a nível mundial, o número de anos vividos com incapacidade devido a lombalgias em 1206 por 100000 habitantes e concluiu que este quadro clínico era o que mais contribuía, de entre as 1160 condições estudadas, para o total de anos de incapacidade, representando 10,7% do total [2].

De acordo com van Tulder e colaboradores, a lombalgia é a terceira maior causa de intervenções cirúrgicas e a quinta de internamentos hospitalares [3].

Uma revisão sistemática recentemente publicada calculou a média da prevalência pontual da lombalgia a nível mundial em 18,7% e a média da prevalência ao longo da vida em 38,9% [4]. Os autores do artigo referem ainda que o cálculo da média da prevalência ao longo da vida foi influenciado, principalmente, pelas baixas taxas dos estudos realizados em países com economias de rendimento médio e baixo, como a China, o Nepal, Cuba e o Paquistão. Além disso, os artigos apresentam metodologia muito diversa e resultados muito díspares, com valores de prevalência de lombalgia ao longo da vida publicados nas últimas duas décadas variando entre 11 e mais de 80% [4-13]. Nas sociedades ocidentais estima-se que se cifre nos limites superiores deste intervalo [14]. A prevalência é maior no sexo feminino em todos os grupos etários e apresenta uma curva de distribuição com um pico entre a quinta e a sétima décadas de vida, embora a prevalência de dor intensa demonstre uma correlação linear positiva com a idade [15].

O relatório de 2011 do *Institute of Medicine "Relieving Pain in America"* indica que o encargo financeiro anual associado à dor crónica nos Estados Unidos da América atinge 560 a 635 mil milhões de dólares, considerando os custos diretos de tratamento médico e perda de produtividade. Refere ainda que a lombalgia é o quadro clínico mais frequente de dor crónica [16].

Em Portugal, os custos indiretos da dor crónica na região lombar e articulações foram estimados para o ano de 2010 em mais de 700 milhões de euros [17]. Num estudo epidemiológico realizado na população portuguesa, a região lombar foi a localização mais

frequente de dor crónica, indicada por 42% dos inquiridos que referiram manter dor desde há, pelo menos, 3 meses [18].

Os doentes com dor lombar crónica tendem a apresentar comorbilidades orgânicas e psicopatológicas que dificultam o tratamento e contribuem para a incapacidade [19-22].

### **Dor persistente ou recorrente após cirurgia na coluna lombar – “Síndrome da cirurgia lombar falhada”**

A discectomia lombar é o procedimento cirúrgico raquidiano mais frequente [23]. Sherman e colaboradores calcularam que em 2008 só nos Estados Unidos da América terão sido operadas mais de 480 mil hérnias discais lombares e, aplicando a mesma metodologia de cálculo, em 2015 este número será superior a 675 mil [24]. Apesar das tentativas de sistematização e uniformização de critérios para os diversos tipos de intervenção cirúrgica raquidiana por parte de diferentes sociedades científicas, as taxas de cirurgia variam substancialmente entre países e regiões, mesmo no seio de comunidades desenvolvidas com bom acesso a cuidados de saúde [25, 26].

Geralmente a discectomia lombar é considerada uma operação com elevada taxa de sucesso e de baixo risco [23, 27-29]. No entanto, a persistência ou recorrência de dor, similar ou distinta da pré-operatória, é um acontecimento frequente após a cirurgia lombar, encontrando-se estimativas na literatura entre 20 a 50% dos doentes operados [30]. Embora a frequência seja maior em procedimentos cirúrgicos mais complexos, especialmente com artrodese e instrumentação, 3 a 40% dos doentes operados a hérnias discais lombares podem apresentar sintomatologia persistente ou recorrente [31-36] e mais de um terço não retomam a atividade laboral [37, 38]. Muitas vezes, estes doentes apresentam padrões de dor mistos, com componentes axial, radicular, somático referido e neuropático, com intensidade variável [36, 39, 40].

É usual enquadrar-se na “síndrome da cirurgia lombar falhada” (SCLF) um conjunto heterogéneo de situações nas quais o resultado final ficou aquém das expectativas do doente e do cirurgião, embora haja discordâncias entre os autores em relação ao significado do termo [41-43]. A *International Association for the Study of Pain* define-o como dor

raquidiana lombar, isolada ou associada a dor referida ou radicular, de etiologia desconhecida, que persiste após uma intervenção cirúrgica raquidiana ou que ressurge na mesma topografia [44]. A inexistência de uma definição uniforme reflete-se na variabilidade entre publicações das situações clínicas que são enquadradas nesta síndrome e, conseqüentemente, na epidemiologia, etiologia e resultados dos tratamentos propostos.

Taylor estimou que anualmente 30 a 40 mil novos casos de SCLF seriam diagnosticados na Europa [39]. Talbot refere que só no Reino Unido haveria cerca de 20 mil novos casos por ano [45].

As causas desta sintomatologia são múltiplas e variadas, incluindo falhas na avaliação pré-operatória e na indicação cirúrgica, complicações da cirurgia (lesão nervosa ou dural, infecção, hematoma pós-operatório), recidiva ou desenvolvimento de nova patologia (hérnia discal, estenose canalar, degenerescência de níveis adjacentes, espondilolistese e instabilidade, dor com origem nas facetas articulares ou sacroilíacas) e formação de fibrose epidural [33-36]. Sistematizando, podemos agrupar as causas para a falência do tratamento cirúrgico em quatro grandes grupos, com base na sugestão de Mavrocordatos e Cahana [40]:

1. Cirurgia tecnicamente correta e sem complicações, mas diagnóstico incorreto ou incompleto;
2. Diagnóstico correto, mas cirurgia incorretamente realizada ou com complicações intraoperatórias ou pós-operatórias;
3. Diagnóstico errado e cirurgia incorreta ou com complicações;
4. Diagnóstico correto e cirurgia adequada.

É precisamente neste último grupo que surgem as maiores dificuldades na compreensão das causas do problema e adequação da proposta terapêutica. Em muitos destes doentes os exames complementares de diagnóstico não permitem formular uma explicação clara para a sintomatologia persistente ou recorrente [33-35].

Durante uma reintervenção cirúrgica a taxa de complicações é muito superior à da cirurgia primária, com valores na literatura na ordem dos 20% [36]. Menos de um terço dos doentes reoperados apresentam um resultado clínico satisfatório sustentado [36, 46].

## **Fibrose epidural e “Síndrome da cirurgia lombar falhada”**

Designa-se por fibrose epidural a formação de um tecido fibroso denso, cicatricial, que ocupa o espaço peridural e/ou perirradicular e adere às estruturas vizinhas, em resultado da invasão do hematoma pós-operatório por fibroblastos com origem no periósteo e musculatura profunda paravertebral ou transportados pela corrente sanguínea [47-49].

Descrita pela primeira vez em 1948 por Key e Ford [50, 51], a fibrose epidural é referida na literatura como uma causa frequente de dor após a cirurgia da coluna lombar, tendo-lhe sido atribuídos 8 a 60% dos casos de SCLF [35, 36, 52-57]. Contudo, a contribuição deste tecido de fibrogranulação para a persistência ou recorrência de sintomas é assunto de acesa controvérsia na literatura científica [58-63]. Embora alguns autores defendam uma correlação entre a presença de mais fibrose epidural e piores resultados clínicos [35, 64-68], outros negam esta associação [59, 60, 69-72]. Um dos argumentos dos defensores desta última posição é o diagnóstico habitual de fibrose epidural em imagens de Ressonância Magnética (RM) pós-operatória [35, 59, 60], mesmo em indivíduos assintomáticos.

Dados recentes da bibliografia sugerem que a RM poderá ser um método pouco sensível para o diagnóstico de fibrose epidural [43]. Com efeito, utilizando a epiduroscopia como instrumento diagnóstico, Bosscher e Heavner encontraram uma incidência de 83% de fibrose grave em doentes submetidos a cirurgia lombar e com sintomatologia persistente ou recorrente e Richardson e colaboradores constataram a presença de fibrose em todos os doentes com lombalgia crónica e radiculopatia submetidos a epiduroscopia [73]. Este valor é apontado como sendo cerca de 5 vezes superior ao encontrado em estudos usando Ressonância Magnética com contraste [35]. Esta discrepância poderá justificar parte dos resultados contraditórios relativamente à associação entre fibrose epidural e sintomatologia pós-operatória, uma vez que doentes cuja RM é interpretada como não apresentando fibrose poderão ter aderências epidurais evidenciáveis na epiduroscopia. Em adição, não existe um limiar entre o que é considerado normal e patológico nos meios complementares de diagnóstico relativamente à presença de tecido de fibrogranulação pós-operatório no espaço epidural.

Investigações animais recentes demonstraram uma correlação positiva entre a fibrose epidural e alterações da condução nervosa detetadas por estudos eletrofisiológicos [74, 75], apoiando a tese de que a fibrose poderá contribuir para sintomas pós-operatórios.

O tecido fibroso substitui a gordura epidural e os mecanismos fisiopatológicos mais frequentemente invocados para justificar a contribuição destas aderências para a persistência ou recorrência de dor lombar e radicular após a cirurgia são a compressão, estiramento ou limitação da mobilidade da *dura mater* e raízes nervosas [35, 55, 68, 76, 77].

A fibrose perineural interfere com a nutrição das raízes através do líquido cefalorraquidiano, que constitui o principal meio de aporte de nutrientes [14, 78, 79]. Outros mecanismos potencialmente envolvidos são alterações na microcirculação perineural [80, 81], indução de edema intraneural e focos de desmielinização [82] e síntese de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-1 $\beta$ , IL-6 e TGF- $\beta$ 1, pelas células envolvidas no processo de fibrose, que podem desencadear respostas nociceptivas no gânglio raquidiano [83-87].

Kobayashi e colaboradores reportaram recentemente, num estudo de microscopia eletrónica, a presença de pequenas fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas no tecido adesivo perirradicular em 9 de 32 doentes com hérnias discais lombares [88]. O tecido biopsado nesse estudo localizava-se no espaço epidural anterior, entre o fragmento discal herniado e a raiz nervosa comprimida, na vizinhança do anel fibroso e do ligamento longitudinal comum posterior, que são estruturas ricamente inervadas [89, 90]. Os autores do trabalho não propõem qualquer explicação para este achado nem o incluem na discussão do artigo.

A possibilidade de existirem fibras nervosas no tecido de cicatrização epidural, cuja estimulação fosse responsável pela dor despertada por um impulso térmico emitido por um LASER durante a epiduroscopia, tinha sido já levantada por Schuetze [91]. Tal como sucede com a dor proveniente dos discos intervertebrais e das articulações zigapofisárias e sacroilíacas, que resulta da estimulação de nociceptores localizados nestas estruturas por mediadores inflamatórios endógenos, como a bradicinina, a prostaglandina E2 e a serotonina [92, 93], a estimulação de nociceptores no tecido fibroso poderia ser um mecanismo alternativo para relacionar a presença de fibrose epidural com a sintomatologia pós-operatória.

Em adição a uma técnica microcirúrgica meticulosa e a uma hemostase cuidada, múltiplas estratégias foram ensaiadas ao longo das últimas décadas no sentido de tentar reduzir a formação de fibrose epidural pós-operatória. As primeiras foram a colocação de enxertos autólogos de gordura ou hemostáticos no local da intervenção, com resultados globalmente pouco satisfatórios [94-98]. Seguiu-se a aplicação de derivados do ácido hialurónico, de tecidos biológicos como a membrana amniótica e de polímeros sintéticos, sob a forma de gel ou de membrana, de forma a dificultar a aderência do tecido fibroso à *dura mater* e às raízes nervosas, com resultados variáveis nos estudos experimentais, mas cuja utilização nunca se generalizou na prática clínica [83, 99-109]. O aparecimento na literatura científica de relatos relacionados com problemas na cicatrização pós-operatória e a manifestação de fístulas de líquido [110-113], dados sugestivos de uma menor taxa de fusão [114] e efeitos sistémicos associados a um destes polímeros [115] – o ADCON-L® Gel [116] –, bem como a indução de inflamação crónica em reação ao corpo estranho [49], levaram os investigadores a desenvolverem novos compostos e formulações, profusamente representados em publicações recentes [117-123]. Diversos fármacos foram também utilizados em estudos de investigação, com o intuito de mitigar o desenvolvimento de fibrose epidural, incluindo anti-inflamatórios [124-130], antineoplásicos [109, 131-136], fibrinolíticos e imunomoduladores [49, 85, 137-146], citicolina [147], azul de metileno [148] e derivados de produtos naturais com propriedades anti-inflamatórias, antifibróticas e antiproliferativas [86, 149-151]. Doses baixas de radioterapia pós-operatória [152-154], oxigenoterapia hiperbárica [87, 155] e terapia génica com o objetivo de reduzir a proliferação de fibroblastos e a síntese de colagénio [84] integram ainda o rol de intervenções testadas neste contexto.

Do ponto de vista terapêutico, diversas abordagens são habitualmente combinadas em doentes com fibrose epidural sintomática. O tratamento conservador constitui o pilar fundamental e inclui, em regra, politerapia medicamentosa e um programa de reabilitação ativa multimodal [156-158]. Nos casos de falência, as opções terapêuticas mais utilizadas são os procedimentos percutâneos de intervenção na dor, nomeadamente, infiltrações epidurais, técnicas terapêuticas facetárias e intradiscais, adesiólise e neuroestimulação medular e periférica [159-164]. A neuroestimulação medular demonstrou, em alguns estudos randomizados, melhores resultados que uma reintervenção cirúrgica [165] e que a

manutenção do tratamento médico conservador [160]. Contudo, esta técnica controla melhor a dor irradiada aos membros inferiores do que a dor axial lombar [166-168]. Uma nova intervenção cirúrgica, na ausência de patologia relevante para além da fibrose epidural (como uma recidiva herniária, instabilidade vertebral, ou para tratamento de uma complicação) tem uma baixa probabilidade de sucesso [46, 64-66] e um maior risco de efeitos adversos, em particular, laceração dural, lesão nervosa, hemorragia na loca cirúrgica e aracnoidite [147, 169, 170].

### **Fibrose epidural e osteopontina**

Do ponto de vista histológico, a fibrose epidural caracteriza-se pela acumulação excessiva de fibroblastos, deposição de componentes de matriz extracelular (especialmente colagénio, mas também fibronectina e sulfato de dermatano) e distorção da arquitetura tecidual normal, acompanhada de inflamação [49, 141]. Macrófagos, mastócitos, monócitos e fibrócitos surgem no tecido fibroso epidural adjacente a hérnias discais [88].

Uma explicação para a variabilidade da reação fibrosa epidural após uma cirurgia baseia-se no padrão específico de citocinas gerado pelas células do sistema imunológico (em especial linfócitos T CD4<sup>+</sup>) e células estruturais. Quando surge uma resposta T *helper* 1 (Th1), que inclui o interferão gama (IFN- $\gamma$ ), a interleucina-2 (IL-2), IL-12, IL-18 e o fator de necrose tumoral beta (TNF- $\beta$ ), apesar de uma reação inflamatória exuberante, a tendência é para a reparação da arquitetura tecidual normal, com pouca fibrose. Pelo contrário, quando predomina uma resposta T *helper* 2 (Th2), que inclui IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, há uma marcada ativação e proliferação de fibroblastos, deposição de proteínas da matriz extracelular e fibrogénese [141, 171].

A osteopontina (OPN) é uma proteína da matriz extracelular envolvida numa multiplicidade de processos biológicos, incluindo inflamação, cicatrização, resposta imunológica, aterosclerose, oncobiologia e mineralização óssea e extraóssea [75, 172]. Embora tenha sido identificada pela primeira vez no osso cortical [173], sabe-se atualmente que é sintetizada por uma grande variedade de células, incluindo os fibroblastos [174, 175].

Após uma ferida cutânea, a OPN promove a migração de células inflamatórias, nomeadamente macrófagos e linfócitos, para o local da ferida e modula a resposta imunológica, favorecendo uma expressão de citocinas com padrão Th1 [172]. Contudo, a OPN regula também a organização da matriz extracelular. Mori e colaboradores mostraram que a inibição local da ação da OPN se traduz numa menor infiltração de macrófagos e uma cicatrização mais rápida, com menos formação de tecido de granulação e fibrose [175]. Resultados semelhantes tinham sido previamente obtidos por Liaw e colaboradores em murganhos sem o gene funcional da OPN [176].

Uma publicação recente mostrou que a osteopontina desempenha um papel importante no processo de fibrose epidural [75]. Nesse estudo experimental, realizado em ratos Wistar, os animais submetidos a laminectomia apresentaram um aumento da expressão da OPN não só no tecido fibroso epidural, mas também nas meninges e nos neurónios dos gânglios raquidianos, o que se correlacionou com uma diminuição das amplitudes dos potenciais evocados somatossensoriais em relação ao grupo controlo. Este estudo identifica a OPN como um marcador da resposta ganglionar à formação de fibrose epidural e apoia a tese de que o gânglio raquidiano pode estar envolvido na recorrência de radiculopatia após cirurgia raquidiana lombar associada à formação de fibrose epidural.

O aumento de expressão da OPN em patologias que cursam com fibrose tecidual, nomeadamente a nível pulmonar, cardíaco, renal, hepático e muscular está amplamente descrito na literatura [177-183].

## **Epiduroscopia**

A epiduroscopia é uma técnica percutânea, minimamente invasiva, de visualização do espaço epidural raquidiano através de um endoscópio [184].

Os primeiros passos na investigação do canal vertebral de cadáveres por técnicas endoscópicas foram dados por Burman há mais de 80 anos [185] e as primeiras investigações clínicas foram relatadas por Pool em 1942 [186]. Desde o início da década de 1990, o desenvolvimento de endoscópios de menor calibre, com sistemas óticos flexíveis com melhor resolução e de equipamentos de gravação e registo de dados levou a um



renovado interesse pela epiduroscopia e a um aumento das potencialidades da técnica tanto do ponto de vista diagnóstico como terapêutico [187-189]. Desde a descrição do acesso ao canal vertebral através do hiato sagrado em 1995 por Saberski e Kitahata [189], esta tem sido a via largamente preferida pela maioria dos cirurgiões, dado o menor risco que acarreta de perfuração dural [82].

Uma das vantagens da epiduroscopia decorre da possibilidade de visualizar as estruturas intracanales e as alterações patológicas com elas relacionadas [184, 188]. Uma vez que o procedimento é realizado sob anestesia local, com o doente colaborante, é possível estimular durante a intervenção diversas estruturas do espaço epidural e identificar as que despertam no doente dor com características semelhantes à habitual, apontando assim a causa provável da sintomatologia [43, 184, 187, 190].

A Conferência de Consenso sobre Epiduroscopia realizada em Graz, Áustria, em março de 2006 [191] definiu como indicações para epiduroscopia com objetivos diagnósticos as seguintes:

- identificação de patologia epidural com relevância clínica, em situações de dor potencialmente relacionada com estruturas intracanales, com base na história clínica, exame físico e meios complementares de diagnóstico;
- biópsia para análise histopatológica e/ou histoquímica;
- testes de estimulação provocatórios.

Entre as possibilidades terapêuticas da epiduroscopia, contam-se a aplicação de agentes farmacológicos no local da patologia, sob visão endoscópica, e a lise de aderências e tecido de fibrogranulação [184, 191].

Para além da epiduroscopia, a lise de aderências epidurais também pode ser realizada por via percutânea sem visão direta, com controlo por fluoroscopia, utilizando um cateter vascular de Fogarty ou um cateter especialmente desenvolvido para a realização desta técnica (*Racz catheter*), introduzidos através do hiato sagrado ou por via transforaminal [192-196]. Contudo, como demonstrado num estudo experimental, publicado por Birkenmaier e colaboradores, as forças exercidas na extremidade distal do

cateter são muito reduzidas para admitir um efeito mecânico relevante do procedimento [197].

As indicações clínicas mais habituais para a realização de adesiólise epidural são a “síndrome da cirurgia lombar falhada” e a estenose lombar degenerativa [63, 198].

A maior série publicada sobre epiduroscopia inclui 662 doentes, dos quais 304 com antecedentes de cirurgia lombar [199]. Apesar de um número crescente de centros em todo o mundo a utilizar esta técnica com fins diagnósticos e terapêuticos, as publicações relacionadas em revistas indexadas são ainda limitadas [200].

A epiduroscopia é um procedimento seguro, geralmente bem tolerado, com baixa morbidade e intercorrências raras, ligeiras e transitórias [42, 55, 200], embora estejam presentes na literatura descrições esporádicas de complicações graves [201-208].

### **Epiduroscopia em doentes com fibrose epidural sintomática**

Em doentes com fibrose epidural lombar sintomática há quatro possíveis mecanismos para a melhoria dos sintomas após a epiduroscopia [82, 209]:

- diluição ou *washing-out* de substâncias pró-inflamatórias do espaço epidural;
- instilação de medicação anestésica, analgésica e anti-inflamatória no local de origem da dor;
- lise de aderências epidurais, permitindo uma maior mobilidade da *dura mater* e das raízes nervosas;
- desnervação parcial da *dura mater*.

Embora mais frequentes após cirurgia raquidiana, as aderências epidurais também podem ocorrer em doentes não operados, como reação à libertação de proteoglicanos do núcleo pulposo no espaço epidural através de fissuras do anel fibroso, ou à presença de infeção, hematoma ou meios de contraste no espaço epidural [47, 80, 91, 210, 211].

Revisões sistemáticas, recentemente publicadas, consideraram haver uma evidência considerável sobre a eficácia da lise de aderências epidurais por via percutânea ou através de epiduroscopia em doentes com SCLF [93, 200, 212].

Uma das limitações da adesiólise percutânea é a duração do efeito terapêutico. Num estudo publicado por Manchikanti e colaboradores, a duração média do alívio da dor após o procedimento foi de 12 semanas, o que implicou que a intervenção fosse repetida 3 a 4 vezes por ano [213]. Ao invés, Gerdesmeyer e colaboradores referiram um alívio da dor superior a 50% em 69% dos doentes 3 meses após a intervenção, 76% aos 6 meses e 94% aos 12 meses [214].

Muitas das publicações sobre resultados da epiduroscopia excluem ou incluem um número pequeno de doentes com antecedentes cirúrgicos e SCLF [73, 201, 202, 215-225] ou apresentam os resultados de formas muito diversas e dificilmente comparáveis [199, 225-228].

Em adição, as técnicas utilizadas na lise das aderências epidurais são também distintas, pelo que os resultados poderão não ser diretamente comparáveis. Entre as mais empregues destacam-se a adesiólise mecânica, realizada com a ponta do endoscópio, cateter Fogarty ou outro [55, 73, 224-226, 229]; a adesiólise térmica, utilizando LASER [201, 202, 216, 222, 228] ou radiofrequência [199, 203, 230]; e a adesiólise química com injeção de hialuronidase [190, 221].

Face a estas discrepâncias e ao reduzido número de utilizadores da epiduroscopia que avaliam de forma sistematizada e publicam os seus resultados, o conhecimento científico referente a este procedimento, nomeadamente em contexto de SCLF, baseia-se na análise de uma ínfima parte dos doentes intervencionados.

## **OBJETIVOS E METODOLOGIA**

## Parte I – Investigação clínica

Considerando a franca limitação funcional e da qualidade de vida dos doentes submetidos a cirurgia raquidiana lombar que apresentam dor significativa persistente ou recorrente resistente à terapêutica, foi decidido centrar a presente investigação clínica nesta população.

Na ausência de alterações imagiológicas ou de resultados de técnicas invasivas percutâneas diagnósticas que expliquem a sintomatologia e guiem o tratamento, a escassez e os modestos resultados dos recursos terapêuticos disponíveis levaram a considerar a epiduroscopia como estratégia diagnóstica e terapêutica.

Face à variabilidade dos estudos publicados sobre epiduroscopia em termos de seleção de doentes, técnica de adesiólise, fármacos instilados no espaço epidural e apresentação dos resultados, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, padronizada a técnica cirúrgica e definidos os parâmetros de avaliação dos resultados.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital São João, EPE. A todos os doentes foram prestados verbalmente esclarecimentos acerca da intervenção terapêutica e do trabalho de investigação, complementadas com a informação escrita constante do Anexo I. Após um período de reflexão, cada doente assinou uma folha de consentimento informado idêntica à do Anexo II.

Foram objetivos desta investigação clínica:

1. Inspeccionar por epiduroscopia o espaço epidural e estruturas intracanales, procurando alterações patológicas, nomeadamente aderências e fibrose epidural que se pudessem relacionar com a sintomatologia dos doentes;
2. Estimular com a ponta de um cateter Fogarty estruturas intracanales, especialmente na região da cirurgia prévia, procurando áreas onde essa estimulação provocasse dor idêntica à que o doente sentia habitualmente;
3. Realizar uma lise de aderências epidurais entre a *dura mater* ou raízes nervosas e estruturas das paredes do canal vertebral, recorrendo a técnicas mecânicas e a um cateter de radiofrequência;

4. Obter amostras de fibrose epidural removidas no processo de adesiólise para estudo histológico, descrito na Parte II;
5. Aplicar um anestésico local e um corticosteroide diretamente no local onde o doente referisse dor no teste de estimulação epidural;
6. Registrar complicações e efeitos adversos associados à intervenção, contribuindo para a definição de parâmetros de segurança;
7. Documentar a evolução clínica dos doentes durante os primeiros 12 meses após o procedimento, utilizando escalas validadas e de uso generalizado e compará-la com o estado prévio à intervenção.

Os doentes incluídos no estudo foram selecionados na Consulta Externa de Neurocirurgia do Centro Hospitalar São João, EPE e cumpriam cumulativamente os seguintes critérios:

1. Antecedentes de discectomia lombar;
2. Dor persistente ou recorrente após a discectomia, localizada na região lombossagrada, com ou sem irradiação para os membros inferiores;
3. Estudo imagiológico e, quando clinicamente considerado necessário, testes diagnósticos invasivos percutâneos (bloqueio de ramos mediais, infiltração da articulação sacroilíaca com anestésico local e discografias) sem evidência de patologia específica que explicasse o quadro clínico;
4. Idade entre 18 e 75 anos;
5. Intensidade da dor  $\geq 5/10$  na Escala Visual Analógica de Dor;
6. Duração da sintomatologia superior a 6 meses;
7. Ausência de resposta às medidas terapêuticas habituais incluindo, pelo menos, medicação analgésica e anti-inflamatória e programa de reabilitação;
8. Concordância do doente em participar no estudo e consentimento informado assinado.

Foram excluídos do estudo os doentes que apresentavam pelo menos uma das seguintes condições:

1. Hipertensão intracraniana;
2. Distúrbios da coagulação;

3. Hipertensão ocular ou patologia da retina;
4. Insuficiência renal;
5. Doença cerebrovascular;
6. Gravidez ou aleitamento;
7. Sépsis;
8. Infecção na região do hiato sagrado;
9. Doença psiquiátrica;
10. Síndrome do cone ou da cauda equina;
11. Alterações congénitas ou adquiridas da anatomia sagrada interferindo com a progressão do endoscópio;
12. Antecedentes de reações alérgicas ao produto de contraste, anestésicos locais ou corticosteroides.

Foi proposta a participação no estudo a todos os doentes considerados candidatos a epiduroscopia entre julho de 2010 e outubro de 2012 e enquadráveis nos critérios de seleção acima indicados. Todos aceitaram ser incluídos, perfazendo uma amostra de 24 doentes.

A técnica cirúrgica foi a indicada no artigo *“Results of lumbar endoscopic adhesiolysis using a radiofrequency catheter in patients with postoperative fibrosis and persistent or recurrent symptoms after discectomy”* e encontra-se resumida no Anexo III. Os quadros-resumo referentes aos parâmetros de avaliação e seguimento clínico dos doentes são apresentados no artigo e as tabelas detalhando os resultados individuais de cada participante compõem o Anexo IV.

## Parte II – Investigação laboratorial

Considerando os modestos resultados das atitudes terapêuticas em doentes com “síndrome da cirurgia lombar falhada” e fibrose epidural, bem como a limitação dos conhecimentos atuais sobre a relação entre esta e a sintomatologia, foi desenhado um estudo para análise laboratorial do tecido fibroso epidural que pudesse contribuir para a sua caracterização.

Foram objetivos deste estudo:

1. Investigar a presença de fibras nervosas em amostras de tecido fibroso epidural posterior ou perirradicular, obtido por epiduroscopia, em áreas onde a estimulação com a ponta do cateter Fogarty despertasse a dor habitual do doente. Pretendeu-se deste modo investigar a hipótese de a dor resultar da estimulação direta de terminações nociceptivas presentes no tecido fibroso epidural.
2. Pesquisar a presença de osteopontina no tecido fibroso epidural humano. Este estudo pretendeu confirmar em tecido humano os dados de investigação animal que mostraram o papel da OPN na formação da fibrose epidural e na resposta neural à presença deste tecido.

As biópsias de tecido fibroso epidural foram obtidas em doentes submetidos a epiduroscopia e incluídos na investigação clínica deste estudo, nos quais a excisão de tecido fibroso com pinça de biópsia foi considerado o método adequado de adesiólise, perfazendo 15 amostras.

A pesquisa de fibras nervosas e de OPN no tecido fibroso epidural foi realizada por técnicas de imunofluorescência com anticorpos anti-beta 3-tubulina e anti-osteopontina, respetivamente. Os procedimentos técnicos são descritos no artigo *“New insights from immunohistochemistry for the characterization of epidural scar tissue”* e resumidos no Anexo V.



## **ARTIGOS PUBLICADOS**

## Parte I – Investigação clínica

### ARTIGO 1

*“Results of lumbar endoscopic adhesiolysis using a radiofrequency catheter in patients with postoperative fibrosis and persistent or recurrent symptoms after discectomy”*

Paulo Pereira, Milton Severo, Pedro Monteiro, Pedro Alberto Silva, Virgínia Rebelo, José Manuel Castro-Lopes, Rui Vaz

Pain Practice 2014 Dec 3. doi: 10.1111/papr.12266. [Epub ahead of print]

---

## ORIGINAL ARTICLE

---

# Results of Lumbar Endoscopic Adhesiolysis Using a Radiofrequency Catheter in Patients with Postoperative Fibrosis and Persistent or Recurrent Symptoms After Discectomy

---

Paulo Pereira, MD<sup>\*,†,‡</sup>; Milton Severo, PhD<sup>§,¶</sup>; Pedro Monteiro, MD<sup>\*,†</sup>; Pedro Alberto Silva, MD<sup>\*,†</sup>; Virgínia Rebelo, MPsy<sup>\*\*</sup>; José Manuel Castro-Lopes, MD<sup>††</sup>; Rui Vaz, MD, PhD<sup>\*,†,‡</sup>

*\*Department of Neurosurgery, São João Hospital Center, Porto; †Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto; ‡Unit of Neurosciences, Hospital CUF-Porto, Porto; §Institute of Public Health, University of Porto, Porto; ¶Department of Clinical Epidemiology, Predictive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto; \*\*Department of Psychiatry and Mental Health, São João Hospital Center, Porto; ††Department of Experimental Biology, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal*

### ■ Abstract

**Objective:** To evaluate the results of lumbar epiduroscopic adhesiolysis using mechanical methods and a radiofrequency catheter followed by epidural steroid and local anesthetic administration in patients with postoperative fibrosis and persistent or recurrent symptoms.

**Study Design:** Prospective study.

**Methods:** Patients with persistent or recurrent low back and/or lower limb pain after lumbar spine surgery, in whom no relevant findings were present on MR images besides epidural scar tissue, were submitted to epiduroscopic adhes-

iolysis. Patient-reported outcomes including pain and disability were assessed in predefined time intervals and compared to baseline.

**Results:** Twenty-four patients were enrolled. It was possible to elicit the patient's usual pain by probing the epidural scar tissue in all patients. Statistically significant improvement in low back and lower limb pain was observed in all assessment periods up to 12 months. A pain relief over 50% was achieved in 71% of the patients at 1 month, 63% at 3 and 6 months, and 38% at 12 months. Disability scores significantly improved for around 6 months. Mean patient satisfaction rates were 80% at 1 month, 75% at 3 months, 70% at 6 months, and 67% 1 year after intervention. Only 1 transient postprocedural complication was detected.

**Conclusion:** Endoscopic adhesiolysis is a potentially useful treatment for the relief of chronic intractable low back and lower limb pain in patients with previous lumbar spine surgery and epidural fibrosis. The use of larger volumes of saline during endoscopy and the employment of radiofrequency for the lysis of epidural adhesions are safe procedures, which may provide an additional benefit to the intervention. ■

Address correspondence and request to: Paulo Pereira, MD, Centro Hospitalar São João, EPE Serviço de Neurocirurgia, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto Portugal. E-mail: pereira.paulom@gmail.com

Submitted: April 16, 2014; Revision accepted: October 10, 2014  
DOI: 10.1111/papr.12266

© 2014 World Institute of Pain, 1530-7085/14/\$15.00  
Pain Practice, Volume ●●, Issue ●, 2014 ●●●●

**Key Words:** endoscopic adhesiolysis, radiofrequency, back pain with radiation, epidural, sciatic, refractory pain, neurolysis, neurosurgical procedures, recurrent low back pain, postoperative pain

## INTRODUCTION

Persistence or recurrence of pain after lumbar spine surgery is not rare.<sup>1-4</sup> In both cases, there are patients in whom, even after an exhaustive and detailed investigation, the cause for the symptoms is not obvious.<sup>1,2,4</sup> Epidural fibrosis is mentioned in the literature as a common cause of pain after lumbar spine surgery and has been implicated in 8% to over 60% of cases of “failed back surgery syndrome” (FBSS),<sup>3-7</sup> despite several studies refuting any association.<sup>8-12</sup> Moreover, recent literature suggests that magnetic resonance imaging (MRI) may not be the most sensitive method for the diagnosis of epidural fibrosis. Using epiduroscopy as a diagnostic method, Bosscher and Heavner report severe fibrosis in 83% of their patients with persistent or recurrent symptoms after lumbar surgery.<sup>13</sup> Richardson et al.<sup>14</sup> found adhesions in all patients in their series. These incidences are about 5 times higher than those found in studies using MR imaging with contrast enhancement.<sup>4</sup>

In epidural fibrosis, fibrous scar tissue replaces the epidural fat and, unlike the latter, can cause compression, adherence, and tethering of the dura mater and nerve roots to the surrounding structures.<sup>4,15-18</sup> Epidural fibrosis can also impair the perineural microcirculation<sup>19</sup> and nutrition of the nerve root through the cerebrospinal fluid,<sup>20</sup> induce intraneural edema and focal demyelination,<sup>21</sup> and release pro-inflammatory cytokines which may trigger pain responses from the dorsal root ganglion.<sup>22</sup>

A surgical reintervention in cases of epidural fibrosis entails a higher risk of complications, particularly dural tears and arachnoiditis.<sup>23-25</sup> In addition, the long-term success rate after a repeated operation has been reported to be as low as about 30% and appears to be lower in cases where epidural fibrosis is more substantial.<sup>3,26-28</sup>

Epidural fibrosis has been addressed for a long time by epidural steroid injections and percutaneous and endoscopic adhesiolysis. Systematic assessments of the benefit of these techniques have been recently published.<sup>29-31</sup> The success rates of epidural steroid injections in managing this situation has been reported to be 59% and 58% at 1 and 2 years, considering an average

of 4 and 6 procedures during this period.<sup>32</sup> However, the average time of pain relief after the procedure was only about 6 weeks for the first 2 procedures and 13 weeks for any subsequent procedures.

Another publication from the same group of investigators, comparing the effectiveness of caudal epidural injections with percutaneous adhesiolysis, reported that the average pain relief after adhesiolysis was 12 weeks and 82% of the patients had a significant improvement in pain and function after 2 years, with an average number of 6 procedures during the period.<sup>33</sup>

The evidence for the effectiveness of epiduroscopic adhesiolysis in the treatment of “failed back surgery syndrome” has been considered fair in a recent systematic review.<sup>31</sup> Another contemporary review made a positive recommendation for epiduroscopy in patients with chronic lumbosacral radicular pain refractory to conservative or minimally invasive therapies.<sup>21</sup> Different techniques have been used for adhesiolysis during epiduroscopy, namely mechanical,<sup>14,34-38</sup> laser,<sup>39-43</sup> radiofrequency,<sup>18,44,45</sup> and chemical.<sup>46</sup> Most often, steroids and local anesthetics are injected in the epidural space after adhesiolysis,<sup>14,34,35,47,48</sup> but other substances have been used, namely clonidine,<sup>14,46</sup> hyaluronidase,<sup>38,46</sup> ciprofloxacin,<sup>38</sup> and ozone.<sup>36,38</sup>

The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of lumbar epiduroscopic adhesiolysis using mechanical methods, mostly combined with a radiofrequency catheter, followed by epidural administration of a steroid and a local anesthetic in a group of patients with postoperative fibrosis and persistent or recurrent painful symptoms after lumbar spine surgery.

## METHODS

This study was conducted at a University Hospital. All patients were recruited from the outpatient spine clinic of the Neurosurgery Department. The Ethics Committee approved the study protocol and every patient included signed a voluntary, written informed consent. Detailed explanation of the study and the procedure was transmitted orally to every patient by 1 of the co-investigators (PAS, PM) supplemented by written information and all patients were given a period of reflection before deciding to participate in the study.

All patients fulfilling the approved criteria and willing to participate in the study were consecutively included from July 2010 through October 2012.

### Participants

Enrollment in the study was restricted to patients over 18 years old, with persistent or recurrent low back and/or lower limb pain after lumbar discectomy and a VAS (visual analogue scale) pain score<sup>49</sup> of 5/10 or higher. Symptomatology must have been present for a minimum of 6 months and has been unresponsive to conservative management including, at least, medication and a rehabilitation program. All patients had an MRI scan and dynamic X-rays of the lumbar spine excluding recurrent disk herniation, spinal stenosis, spondylolisthesis, infection, or any other specific diagnosis as the cause for the symptoms. In all of them, MRI yielded contrast-enhancing epidural soft tissue consistent with fibrous granulation tissue adjacent to the dura mater and/or nerve root sheath. Patients with facet or sacroiliac joint pain, as assessed by medial branch blocks or sacroiliac intra-articular anesthetic injections, were also excluded from the study.

Exclusion criteria included intracranial hypertension, coagulopathy, ocular hypertension, retinopathy, renal failure, cerebrovascular disease, pregnancy and lactation, sepsis, infection in the region of sacral hiatus, major psychiatric disturbance, cauda equina syndrome, congenital or acquired disturbances of the sacral anatomy that could interfere with the progression of the endoscope, and a past history of allergic reactions to contrast dye, local anesthetics, or steroids.

### Screening Evaluation

Screening evaluation included demographic data, working status, past medical and surgical history, spine surgery procedure and outcome, pain characteristics and duration, current medication, spine imaging studies and ancillary investigations, physical and neurological examination, VAS pain score<sup>49</sup> (back and lower limb), Portuguese version of the Oswestry Disability Index 2.0 (ODI),<sup>50-52</sup> Portuguese version of the Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey (SF-36),<sup>53-56</sup> and psychological screening by the Distress and Risk Assessment Method (DRAM).<sup>57-59</sup> All preoperative scores refer to the condition of the patient on the day before the intervention.

### Epiduroscopy

All patients underwent epiduroscopy under local anesthesia and mild sedation (midazolam), performed by a

single surgeon (PP) in a sterile operating room, with the presence of an anesthesiologist. Prophylactic antibiotic therapy with cefazolin 1 g IV was given. Pulse oximetry, ECG, and noninvasive blood pressure monitoring were used. Procedural data and findings were recorded.

Patients were positioned prone on a radiolucent operating table, with a soft pillow under the abdomen to reduce lumbar lordosis. After skin preparation and sterile adhesive draping, local anesthesia of the region of the sacral hiatus was performed with lidocaine 2%. Access to the epidural space through the sacral hiatus was obtained using an 18-G Tuohy needle under fluoroscopic guidance and confirmed by injection of nonionic contrast (Ultravist 240<sup>®</sup>, Bayer Schering Pharma A.G., Berlin-Wedding, Germany). A short length of a flexible guidewire was then inserted through the needle into the sacral canal, and a dilator surrounded by a plastic sleeve was passed over the guidewire.

After removal of both the guidewire and the dilator, a flexible, steerable, sterile epiduroscope (Resascope<sup>®</sup>, MRT – Medical Device Manufacturer s.r.l., San Pietro Viminario, Padua, Italy) was introduced into the sleeve and slowly advanced in the epidural space using small *boluses* of physiological saline solution to distend and allow visualization of the epidural space. The volume of saline solution used for irrigation was monitored but not limited by protocol. The Resascope<sup>®</sup> is a disposable device including a 30-cm-long catheter with 3.3 mm external diameter, whose tip can be moved in 4 directions. The catheter has 2 internal operating channels with a diameter of 1.25 mm and 4 portals (1 for irrigation, 1 for passing a flexible 10,000 pixels optics and 2 for working tools).

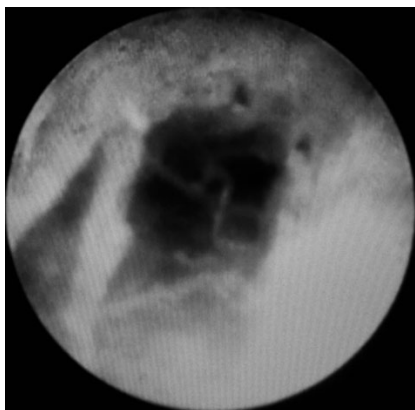
When epidural adhesions or scar tissue were identified, an epidurogram was performed to document filling defects. Then, the tip of a 3 French (F) Fogarty catheter (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, U.S.A.) was used to probe the epidural structures, looking for eliciting pain concordant with the patient's usual 1 (epidural pain provocation test).<sup>60</sup>

Adhesiolysis was performed combining different techniques in each patient, depending on the consistency of the fibrous tissue. Mild adhesions were overcome by distention of the epidural space by flushing small *boluses* of saline solution and by mechanical dissection with the tip of a 3F Fogarty catheter. Denser areas of fibrosis were treated by manipulating the inflated balloon of the Fogarty catheter or removing them with a 1-mm flexible endoscopic grasping forceps (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany), if no blood vessels could be identified in

the vicinity. The thickest and hardest fibrotic areas, where the progression of the Fogarty and the endoscope was not possible, usually corresponded to locations of a complete block on the epidurogram (Figure 1). Thick scar septa remaining after the use of the Fogarty (Figure 2) were partially destroyed by a radiofrequency catheter (Resaflex<sup>®</sup>, MRT – Medical Device Manufacturer s.r.l., San Pietro Viminario, Padua, Italy), according to the technique described by Raffaelli and Righetti.<sup>44</sup> The Resaflex<sup>®</sup> is a disposable monopolar electrode, with a plastic insulation of the shaft and an active ball tip with



**Figure 1.** Epidurogram showing a complete block at the level of L5 pedicles.



**Figure 2.** Epiduroscopic picture showing thick epidural fibrous septa on the left side of the image.

0.8 mm diameter. It is used with a magnetic resonance generator (Resablator 50<sup>®</sup>, MRT – Medical Device Manufacturer s.r.l., San Pietro Viminario, Padua, Italy) with operating frequencies of 4, 8, 12, and 16 MHz, allowing the transfer of energy capable of cauterizing and coagulating the biological tissues without increasing the tissue temperature above 50°C.

When a block was present on the initial epidurogram, adhesiolysis was confirmed by a control injection of nonionic contrast.

At the end of the procedure, 5 mL of bupivacaine hydrochloride 0.5% and 12 mg of betamethasone (betamethasone sodium phosphate 6 mg + betamethasone acetate 6 mg/2 mL, Celesdepot<sup>®</sup>, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.) was injected in the previously identified painful area. Then, the epiduroscope and the sleeve were removed and the skin entry point was closed with a stitch using a resorbable surgical thread and appropriate sterile dressing.

#### Postoperative Care

Patients stayed in a recovery room for 2 hours and were then transferred to the neurosurgery ward postprocedure, with recommendations for monitoring of vital signs, headache, neck and low back pain, neurological symptoms, and surgical dressing. Immediate postoperative analgesic regimen consisted of acetaminophen 1000 mg qid and diclofenac 50 mg tid.

Patients were kept in bed for at least 6 hours after the procedure and were discharged the next morning. At discharge, patients resumed their previous pain medication, with recommendation for dosage reduction according to perceived pain decrease and improvement in functional status.

#### Follow-Up and Outcomes Assessment

Visual analogue scale pain scores (back and lower limb) were collected on the first day after the procedure (at discharge). Then, patient-reported outcomes were collected at predefined time intervals after the procedure: 2 weeks and 1; 3; 6; and 12 months. The outcome parameters evaluated at these time intervals were VAS pain score (back and lower limb); ODI; Stanford score;<sup>61,62</sup> and pain medication usage. The SF-36 Health Survey scores were calculated at 6 and 12 months after the procedure.

The Stanford score was developed to evaluate the outcome of patients with lumbar radicular pain who

underwent surgery and evaluates 4 parameters: intensity of radicular pain; pain medication use; restriction of activities; and satisfaction rating with the procedure and its outcome. Each parameter is scored on a scale of 0 to 10, where higher values reflect better results. A total score is then calculated as the mean of the scores on the 4 aforementioned scales.<sup>61,62</sup>

The primary objective was to evaluate changes from baseline in VAS pain scores (back and lower limb) over time up to 12 months. Secondary outcome measures were the remaining above-mentioned outcome instruments, as well as documentation of adverse events.

#### Associated Treatments

Epiduroscopy was not repeated and no oral, intramuscular, or epidural steroids were prescribed during the 12-month follow-up period.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioid and nonopioid analgesics were used according to patients' needs.

Rehabilitation programs were maintained or resumed after the procedure, as considered appropriate. No new or specific co-interventions were offered during the study follow-up.

#### Statistical Analysis

An *a priori* sample size calculation was not performed, since the study protocol defined a time limit of 30 months for the enrollment of patients and we could not estimate in advance how many patients would be possible to include or the distribution of their pain scores. For a sample of 24 individuals, with a power of 80% and a significance level of 0.05 we can detect with this study a difference of 1.5 points, considered the minimal important change, on the primary outcome measures.<sup>63</sup>

Paired *t*-tests were performed to compare the baseline with each assessment point. The *P* values and the confidence intervals were adjusted using the Bonferroni correction, assuming the number of comparisons performed for each parameter. The observed (uncorrected) *P* values were multiplied by the number of comparisons made.

Mixed models, including random intercept, were used to compare the pre- with the postintervention data to assess the intervention effect and the time trends after the intervention for the different outcome parameters.

The R statistical software version 2.15.1 (R Foundation, Vienna, Austria) was used for data analysis and creation of graphics. Box plots, the mean, and respective 95% confidence intervals were estimated to describe each outcome by time.

## RESULTS

### Patient Demographics and Baseline Data

A total of 24 patients were enrolled in this study. Summary patient demographics are presented in Table 1. In 10 patients (41.7%), the pain did not improve after the lumbar discectomy, so they had persistent symptoms. The remaining patients had pain-free intervals after the surgery ranging from 2 months to 13 years (mean: 51 months). Three patients underwent additional surgical procedures (after discectomy and before epiduroscopy), which did not result in symptomatic relief (2 decompressions and 1 fusion procedure). Six patients (25%) were working before the procedure, 11 (45.8%) were on sick leave, and the remaining were either retired or unemployed. All patients, except 1 (who only had low back pain), reported low back and lower limb pain. In 4 patients (16.7%), the lower limb symptoms were bilateral. Only 2 patients (8.3%) were not taking pain medication before the procedure and 11 patients (45.8%) had

**Table 1. Patient Demographics and Clinical Features**

Total number of patients	24
Gender	
Male, <i>n</i> (%)	13 (54.2)
Female, <i>n</i> (%)	11 (45.8)
Age, mean ± SD (years)	46.6 ± 9.5
BMI, mean ± SD (Kg/m <sup>2</sup> )	29.0 ± 4.8
Duration of pain, mean ± SD (months)	33.7 ± 33.1
Time after previous surgery, mean ± SD (months)	59.8 ± 44.3
Pain-free interval after surgery, mean ± SD (months)	29.7 ± 42.8
Predominant pain, <i>n</i> (%)	
Lower back	10 (41.7)
Lower limb	9 (37.5)
Both	5 (20.8)
VAS_back pain, mean ± SD	6.9 ± 2.1
VAS_lower limb pain, mean ± SD	6.4 ± 2.5
ODI, mean ± SD (%)	43.8 ± 13.3
Positive SLRT, <i>n</i> (%)	10 (41.7)
Motor radiculopathy, <i>n</i> (%)	6 (25.0)
Sensory radiculopathy, <i>n</i> (%)	10 (41.7)
DRAM, <i>n</i> (%)	
Normal	5 (20.8)
At risk	11 (45.8)
Distressed somatic	4 (16.7)
Distressed depressive	4 (16.7)

SD, standard deviation; BMI, body mass index; SLRT, straight leg raising test VAS, visual analogue scale; ODI, Oswestry disability index; DRAM, distress and risk assessment method.



multidrug regimens for pain control. Opioids were used by 5 patients (20.8%). Five patients (20.8%) were taking antidepressants.

### Procedural Data

The intervention data are illustrated in Table 2. The procedure took between 40 and 100 minutes with a mean of 57.7 minutes. The volume of saline solution injected in the epidural space ranged from 120 to 650 mL (mean: 290.6 mL).

One-third of the patients had no block to the contrast medium spread in the epidurogram. Only 1 of these patients had predominant lower limb pain. In 9 patients, there was an obstruction to the passage of contrast in the central epidural space; this obstruction was complete in 5 cases and partial in the remaining. The level of the blockage was L4–L5 in 3 patients, L5–S1 in 5, and both levels in 1 patient. A block to the spread of contrast around 1 nerve root was present in 6 patients (L5 in 4 and S1 in 2); 1 patient presented a block along L5 and S1 nerve roots on the same side. Among the 7 patients with radicular blocks on the epidurogram, 5 (71.4%) had a predominance of lower limb pain.

In all patients who presented filling defects on the epidurogram, areas of fibrosis were found in corresponding locations on direct endoscopic visualization. Among patients with epidural block to the passage of contrast, it was possible after adhesiolysis to progress the endoscope cranially to that area in all patients but 1. In such patient, it was possible to confirm the contrast spreading cranially but not to progress the endoscope after adhesiolysis. In most patients with periradicular blocks, the results of the adhesiolysis were not so clearly noticeable on the control epidurograms.

**Table 2. Epiduroscopy Data**

Number of patients	24
Duration, mean ± SD (minutes)	57.7 ± 12.9
Saline volume, mean ± SD (mL)	290.6 ± 133.8
Normal epidurogram, <i>n</i> (%)	8 (33.3)
Predominant back pain, <i>n</i>	3
Predominant lower limb pain, <i>n</i>	1
No pain predominance, <i>n</i>	4
Central block on epidurogram, <i>n</i> (%)	9 (37.5)
Predominant back pain, <i>n</i>	3
Predominant lower limb pain, <i>n</i>	2
No pain predominance, <i>n</i>	4
Radicular block on epidurogram, <i>n</i> (%)	7 (29.2)
Predominant back pain, <i>n</i>	2
Predominant lower limb pain, <i>n</i>	5
No pain predominance, <i>n</i>	0

SD, standard deviation.

Overall, the Resaflex<sup>®</sup> was used in 21 patients, the biopsy forceps in 22, and the Fogarty in all cases.

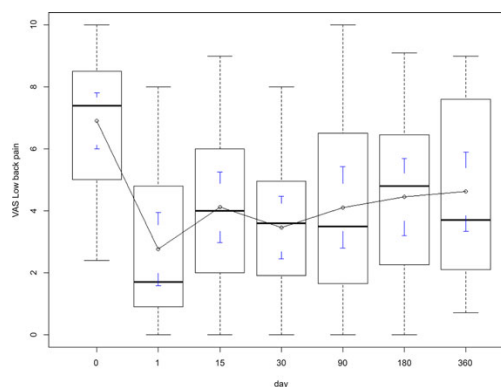
It was possible to elicit the patient's usual pain by probing the vertebral canal structures with the tip of the Fogarty in all patients. This painful area was consistently at the site of previous surgery and epidural scar tissue. The contents of the spinal canal (dura mater, ligaments, nerve roots, blood vessels, epidural fat) in other locations were not painful.

In 15 patients, samples of epidural scar tissue obtained using a 1-mm flexible endoscopic grasping forceps were processed for histological and immunohistochemical analysis.<sup>64</sup>

### Patient-Reported Outcomes

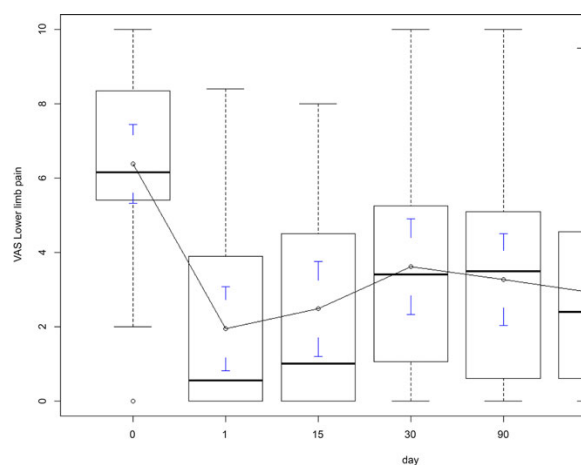
One patient reported no improvement at 1-month follow-up and decided to withdraw from the study. All other patients remained in the study and accomplished the scheduled assessments up to 12 months after the procedure.

The evolution of pain scores for the low back region and lower limbs is depicted in Figures 3 and 4, respectively, and Tables 3 and 4 show that there were significant differences at each assessment point compared with the baseline. After the procedure, low back pain intensity decreased by 3.4 points (95% confidence interval:  $-4.4$  to  $-2.4$ ,  $P < 0.0001$ ) on the VAS, and thereafter, it showed a tendency to increase by 0.3 points for each 90-day period. Lower limb pain intensity decreased by 3.8 points (95% confidence interval:  $-4.8$  to  $-2.8$ ,  $P < 0.0001$ ) on the VAS, and thereafter, it increased by 0.4 points for each 90-day period.



**Figure 3.** Box plot representing VAS for low back pain at each assessment point. Line segments connect the means for each assessment point and the 95% confidence intervals are shown with small T-bars.





**Figure 4.** Box plot representing Visual Analogue Scale (VAS) for lower limb pain at each assessment point. Line segments connect the means for each assessment point and the 95% confidence intervals are shown with small T-bars.

**Table 3. Mean Differences on Visual Analogue Scale (VAS) for Low Back Pain at Each Assessment Point Compared to Baseline**

	Mean difference (95% CI)	P value
Day 1	4.42 (2.44–6.41)	< 0.001
Day 15	2.78 (0.81–4.75)	0.003
Day 30	3.53 (1.66–5.40)	< 0.001
Day 90	2.71 (0.62–4.81)	0.007
Day 180	2.38 (0.27–4.49)	0.021
Day 360	2.21 (0.07–4.35)	0.040

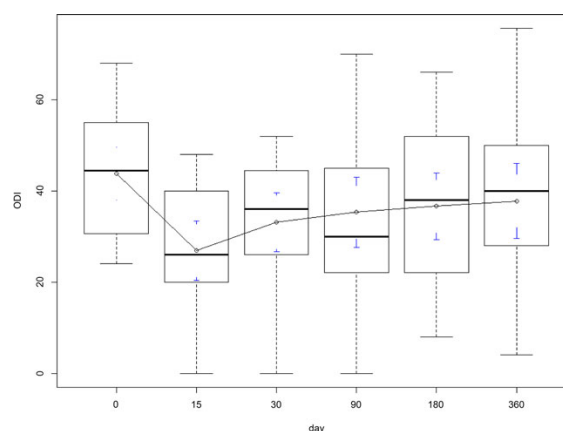
Confidence intervals (CI) and P values were adjusted using Bonferroni correction.

**Table 4. Mean Differences on Visual Analogue Scale (VAS) for Lower Limb Pain at Each Assessment Point Compared to Baseline**

	Mean difference (95% CI)	P value
Day 1	4.44 (2.56–6.31)	< 0.001
Day 15	3.75 (1.78–5.71)	< 0.001
Day 30	3.04 (1.32–4.77)	< 0.001
Day 90	3.01 (1.23–4.79)	< 0.001
Day 180	3.39 (1.51–5.26)	< 0.001
Day 360	2.27 (0.38–4.16)	0.013

Confidence intervals (CI) and P values were adjusted using Bonferroni correction.

Functional outcome evaluated by the Oswestry Disability Index is presented in Figure 5 and Table 5. Two weeks after the procedure, the ODI score (0–100 scale) was reduced by 16.8 points (95% confidence interval: 7.4 to 26.3,  $P < 0.0001$ ), and thereafter, it increased by 1.8 points for each 90-day period, according to the mixed-effect model.



**Figure 5.** Box plot representing ODI score at each assessment point. Line segments connect the means for each assessment point and the 95% confidence intervals are shown with small T-bars.

**Table 5. Mean Differences on ODI at Each Assessment Point Compared to Baseline**

	Mean difference (95% CI)	P value
Day 15	16.84 (7.43 to 26.25)	< 0.001
Day 30	11.28 (4.49 to 18.06)	< 0.001
Day 90	8.02 (1.02 to 15.03)	0.019
Day 180	7.39 (–0.06 to 14.83)	0.053
Day 360	6.74 (–0.85 to 14.34)	0.101

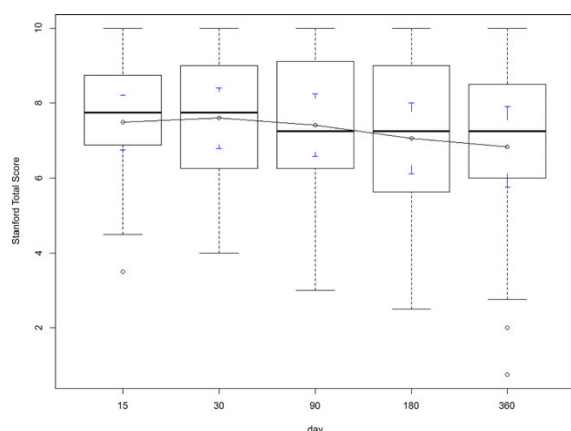
Confidence intervals (CI) and P values were adjusted using Bonferroni correction.

The overall outcome, using the Stanford score, is shown in Figure 6 and Table 6. There were no significant differences for the total score on all assessment points when compared with Day 15. Mean Stanford score ranged from 6.8 to 7.6.

Mean differences from baseline on each dimension of the SF-36 Health Survey are presented in Table 7. Statistically significant differences were found on the dimensions of physical functioning and bodily pain at 6 and 12 months after the intervention compared to baseline.

One month after the intervention, 50% of the patients were not taking pain medications, compared to 8.3% preoperatively. This rate dropped to 43.5% at 3 months and 34.8% at 6 and 12 months. Only 2 patients (8.7%) were using opioids 12 months after the procedure vs. 5 patients (20.8%) preoperatively.

One patient developed facet joint pain, distinct from the pre-intervention pain, 6 months after the epiduroscopy and underwent medial branch radiofre-



**Figure 6.** Box plot representing total Stanford score at each assessment point. Line segments connect the means for each assessment point and the 95% confidence intervals are shown with small T-bars.

quency neurotomy with pain relief. No other percutaneous interventions were performed in any other patient.

### Complications

Minor epidural bleeding was controlled with irrigation, compression by the Fogarty or coagulation with the radiofrequency catheter. There were no adverse events or clinical consequences resulting from this bleeding.

One patient reported neck pain after irrigation of the epidural space with a total volume of 200 mL of saline. The pain resolved spontaneously and a slower infusion rate allowed for the conclusion of the procedure. This patient had no recurrence of the symptom or any postoperative consequence.

Another patient presented with a S1 sensory deficit following the procedure with full recovery within 48 hours.

No infection, additional neurological deficit, dural tear, reaction to the instilled drugs, or any other complication arose from the procedure.

### DISCUSSION

This study evaluated the results of lumbar endoscopic adhesiolysis in a population of patients with failed back surgery syndrome and symptomatic epidural fibrosis.

Statistically significant improvement in low back and lower limb pain was reported in all assessment periods

**Table 6.** Mean Differences on Stanford Score at Each Assessment Point Compared to Day 15

	Mean (SD)	Mean difference (95% CI)	P value
Day 15	7.5 (1.7)	Ref	
Day 30	7.6 (1.9)	-0.14 (-1.09; 0.80)	1.000
Day 90	7.4 (1.9)	0.10 (-0.97; 1.17)	1.000
Day 180	7.1 (2.2)	0.45 (-0.69; 1.59)	1.000
Day 360	6.8 (2.4)	0.60 (-0.95; 2.16)	1.000

Confidence intervals (CI) and P values were adjusted using Bonferroni correction.

**Table 7.** Mean Differences on Each Dimension of SF-36 at 6 and 12 months Compared to Baseline

Dimension	6-month mean difference (95% CI)	12-month mean difference (95% CI)
Physical functioning	14.44 (3.83; 25.06)*	18.83 (2.29; 35.37)*
Role-physical	11.11 (-44.00; 66.22)	22.91 (-23.24; 69.07)
Bodily pain	24.56 (7.38; 41.72)*	13.17 (1.38; 24.95)*
General health	-5.78 (-19.08; 7.53)	-3.50 (-27.90; 20.95)
Vitality	9.22 (-13.81; 32.25)	8.00 (-13.22; 29.22)
Social functioning	16.78 (-27.01; 60.56)	6.00 (-27.25; 39.25)
Role-emotional	33.22 (-22.17; 88.61)	47.25 (6.75; 87.78)*
Mental health	15.56 (-1.67; 32.78)	12.5 (-1.82; 26.82)

Confidence intervals (CI) and P values were adjusted using Bonferroni correction. \*Represents a P value <0.05.

up to 12 months, compared to baseline. Defining clinically meaningful improvement as pain relief over 50%, as is advocated in a recent systematic review of the topic by Helm et al.,<sup>31</sup> a significant decrease in VAS pain scores (back and/or lower limb) was found in 71% of the patients at 1 month, 63% at 3 and 6 months, and 38% at 12 months. These results are in line, although somewhat lower, with those reported by Manchikanti et al.,<sup>34</sup> who presented significant pain relief in 90% of the patients at 1 month, 80% at 3 months, 56% at 6 months, and 48% at 12 months. However, it should be noted that 16% of their patients did not have a history of previous surgery. Moreover, baseline data were used at 3-, 6-, and 12-month assessments in 2 patients, 3-month data at 6- and 12-month analyses in 6 patients, and 6-month data at 12-month analysis in 8 patients, which could have some influence in the results. Lastly, pain medication affects VAS scores. At 12 months, 40% of their patients had significant opioid intake vs. 8.7% in our group.

A previous retrospective study by Manchikanti et al.,<sup>47</sup> including only patients with failed back surgery syndrome, reported lower rates of significant pain relief (97% at 1 month, 52% at 3 months, 22% at 6 months, and 8% at 12 months). Either in such study or in another by Di Donato et al.,<sup>38</sup> all patients experienced significant pain relief after the procedure. On the

contrary, in our study, 4 patients (16.7%) did not achieve a pain relief > 50% on the first day after the intervention. Interestingly, 2 of these patients had a significant pain relief 2 weeks later, lasting for 3 months in 1 patient and 12 months in the other. The remaining 2 patients failed to achieve significant pain relief over the entire follow-up and were considered treatment failures. After reviewing clinical data and procedural findings, it was not possible to identify predictive features of this type of response.

Pain relief was reflected in an improvement in functional status assessed by the ODI, as in previous studies on the same topic.<sup>34,35,38</sup> The impact of this improvement was less evident on SF-36 Health Survey. Even so, the scores on the physical functioning, bodily pain, and role-emotional dimensions were significantly higher 12 months after the procedure compared to baseline. Furthermore, the mental health dimension also showed a trend toward improvement. The reduction in pain intensity and disability translated into high levels of patient satisfaction with the outcome of the intervention, decreased use of analgesics and high rates on the Stanford score. Mean patient satisfaction rates were 80% at 1 month, 75% at 3 months, 70% at 6 months, and 67% 1 year after the intervention.

Direct comparisons of these results to other publications on spinal endoscopy are not easy, because of the heterogeneity of inclusion criteria and the use of distinct surgical techniques and uneven instruments and criteria for outcome assessment. Raffaelli et al.<sup>18</sup> reported the largest series of epiduroscopy in the literature, including 662 patients, 304 of whom with FBSS. They state that 59% of the FBSS patients were improved 1 year after the procedure and 56% of the overall group showed a pain reduction over 50%. However, this result is not based on a scale, but rather on a statement of the patient during a telephone interview of a pain relief above or below 50%. Di Donato et al.<sup>38</sup> reported a series of 350 patients who underwent epiduroscopy, with the longest follow-up in the literature (60 months). However, selection criteria were very broad, including patients with FBSS, spondylolisthesis, stenosis, and disk herniation. Moreover, all patients had refused surgical lumbar fusion, which is not a standard procedure for some of these diagnoses. In their study, a pain VAS < 5 and a score on ODI < 40% were considered a good outcome, yet 60% of the patients presented an ODI score < 40% at baseline. Murai et al.,<sup>48</sup> on behalf of the Japan Society of Epiduroscopy, reported a multi-institutional study including 183 patients from 15 centers. Of those,

37 had a previous lumbar decompression surgery. Although the outcome scores were not presented in numbers, but displayed in graphs, the authors report significantly better scores for pain and function at 3 months compared to baseline.

Several publications on epiduroscopy exclude patients with FBSS or include a number of less than 20 patients with this diagnosis,<sup>14,36,37,39,41-43,46,65-70</sup> whereas a paper by Ruetten et al.<sup>40</sup> included 93 patients, 21 of whom with previous disk surgery, but presented only 8-week follow-up for the overall population.

Takeshima et al.<sup>35</sup> examined the impact of the location of the epidural fibrosis, assessed by an epidurogram performed 2 weeks before the procedure and hence the place where the adhesiolysis was performed, on the treatment results. They concluded that the improvement lasted longer among patients with radicular pain in whom the adhesiolysis was performed around the nerve root. Although we did not specifically address this question, in our patients with predominant lower limb pain, the mean duration of significant pain relief (> 50%) after the procedure was 24.5 weeks vs. 22.8 weeks among patients with predominant low back pain.

Bosscher and Heavner evaluated the significance of epiduroscopic findings in predicting the outcome of the treatment, suggesting that information obtained through epiduroscopy may carry significant diagnostic and prognostic value.<sup>37</sup> However, only 12 patients (8.6%) of their study population had previous spine surgery, and therefore, these results cannot reliably be extrapolated to patients with FBSS. Furthermore, the major predictor of outcome considered in the above-mentioned paper was the patency of the neuroforamen, which is a relevant diagnostic parameter for patients with radicular pain. Patients included in the present study, as a large proportion of FBSS cases, had a combination of low back and lower limb pain and multiple components were likely involved, including nociceptive, radicular, somatic referred, and neuropathic.<sup>3,71-74</sup>

Most publications on epiduroscopy recommend limiting the volume of saline solution injected into the epidural space at a maximum between 100 and 350 mL to avoid complications related to increased hydrostatic pressure in this compartment.<sup>18,34,38,43,45</sup> We have used volumes up to 650 mL with no complications during or after the procedure. We advocate not using a valve in the irrigation portal of the endoscope and injecting the

saline in small *boluses*. This way, the hydrostatic pressure in the epidural space is kept within safe limits and a good endoscopic visualization is achieved. Most of the injected volume flows back through the portals of the endoscope and likely will also exit the epidural space through the intervertebral foramina. Another theoretical benefit of using higher volumes of saline could be to improve the washout of phospholipase A2 and pro-inflammatory cytokines, namely tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-8 from the epidural space.<sup>14,36</sup>

In every patient, the usual pain could be triggered by stimulation with the tip of the Fogarty in the region of prior surgery. This identification of the pain generator replicates the results reported by Richardson et al.<sup>14</sup> and demonstrates the value of epiduroscopy as a diagnostic tool in patients with FBSS and as a therapeutic procedure, enabling a very accurate application of drugs in the most painful areas.

The only postoperative adverse effect in the present series was 1 case of a transient radicular sensory disturbance, with a full recovery within 48 hours, thus confirming spinal endoscopic adhesiolysis as a safe procedure when performed according to strict criteria and using a meticulous technique. This result is in line with a recent systematic review on the topic, where the authors conclude that the procedure is generally well tolerated, with infrequent, minimal, and transient complications,<sup>31</sup> although rare but significant adverse events have been described, including visual impairment,<sup>75</sup> neurogenic bladder,<sup>76</sup> encephalopathy,<sup>77</sup> meningitis,<sup>39</sup> seizures,<sup>45</sup> radiculopathy,<sup>39,42</sup> and intradural cyst formation.<sup>78</sup>

The main strength of this study is the inclusion of a quite homogeneous group of patients, all of them with previous lumbar spine surgery, in whom specific diagnoses such as disk herniation, stenosis, or instability have been excluded. The procedural technique was very consistent throughout the series. Moreover, patient-reported outcome data were prospectively collected in protocol-defined times along 12 months, with a high follow-up rate of 96% at the final assessment, and the results are robust and statistically significant.

As in other case series, this study does not control for the possibility of placebo effect and natural improvement. Yet the latter is unlikely, given the mean duration of symptoms of about 3 years and the failure of improvement along this period despite multiple treatments. The inclusion of a control group

did not seem to us appropriate or easy to design. On one hand, a sham intervention would be difficult to simulate, not to mention the associated costs, and there would be ethical issues regarding performing an invasive sham procedure. Besides, the purpose of this study was to address the results of a procedure that includes multiple therapeutic interventions (administration of epidural steroids, washout of inflammatory mediators, adhesiolysis) and not the contribution of each one of them to the outcome, which would require a cohort distribution. Lastly, the willingness and availability of patients to participate in a randomized trial is reduced, at least in the social and cultural environment in which the study was conducted.

In conclusion, this study supports the role of endoscopic adhesiolysis for the relief of chronic intractable low back and lower limb pain in patients with previous lumbar spine surgery, when a specific diagnosis for the cause for the symptoms is not possible to achieve. The use of large volumes of saline during endoscopy and the employment of radiofrequency for the lysis of epidural adhesions, according to the technique described, may bring an additional benefit to the procedure.

The number of patients included in this series does not allow a proper subgroup analysis. Further investigation with a larger number of patients and variable analysis may throw light on predicting which patients are more likely to improve with the procedure.

## REFERENCES

1. Schofferman J, Reynolds J, Herzog R, Covington E, Dreyfuss P, O'Neill C. Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation. *Spine J*. 2003;3:400–403.
2. Slipman CW, Shin CH, Patel RK, et al. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med*. 2002;3:200–214; discussion 214–207.
3. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:626–633.
4. Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery*. 1996;38:855–861; discussion 861–853.
5. Anderson SR. A rationale for the treatment algorithm of failed back surgery syndrome. *Curr Rev Pain*. 2000;4:395–406.
6. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, Heit-hoff KB. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;157:191–199.

7. Long DM, Filtzer DL, BenDebba M, Hendler NH. Clinical features of the failed-back syndrome. *J Neurosurg.* 1988;69:61–71.
8. Vogelsang JP, Finkenstaedt M, Vogelsang M, Markakis E. Recurrent pain after lumbar discectomy: the diagnostic value of peridural scar on MRI. *Eur Spine J.* 1999;8:475–479.
9. Masopust V, Hackel M, Netuka D, Bradac O, Rokyta R, Vrabec M. Postoperative epidural fibrosis. *Clin J Pain.* 2009;25:600–606.
10. Coskun E, Suzer T, Topuz O, Zencir M, Pakdemirli E, Tahta K. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur Spine J.* 2000;9:218–223.
11. Almeida DB, Prandini MN, Awamura Y, et al. Outcome following lumbar disc surgery: the role of fibrosis. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:1167–1176.
12. Ronnberg K, Lind B, Zoega B, et al. Peridural scar and its relation to clinical outcome: a randomised study on surgically treated lumbar disc herniation patients. *Eur Spine J.* 2008;17:1714–1720.
13. Bosscher HA, Heavner JE. Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study. *Pain Pract.* 2010;10:18–24.
14. Richardson J, McGurgan P, Cheema S, Prasad R, Gupta S. Spinal endoscopy in chronic low back pain with radiculopathy. A prospective case series. *Anaesthesia.* 2001;56:454–460.
15. Ozer AF, Oktenoglu T, Sasani M, et al. Preserving the ligamentum flavum in lumbar discectomy: a new technique that prevents scar tissue formation in the first 6 months postsurgery. *Neurosurgery.* 2006;59:ONS126–ONS133; discussion ONS126–133.
16. Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am.* 1991;22:181–187.
17. Miyamoto H, Dumas GA, Wyss UP, Ryd L. Three-dimensional analysis of the movement of lumbar spinal nerve roots in nonsimulated and simulated adhesive conditions. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:2373–2380.
18. Raffaelli W, Righetti D, Andruccioli J, Sarti D. Periduroscopy: general review of clinical features and development of operative models. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:55–65.
19. Cooper RG, Freemont AJ, Hoyland JA, et al. Herniated intervertebral disc-associated periradicular fibrosis and vascular abnormalities occur without inflammatory cell infiltration. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20:591–598.
20. Rydevik B, Holm S, Brown MD, Lundborg G. Diffusion from the cerebrospinal fluid as a nutritional pathway for spinal nerve roots. *Acta Physiol Scand.* 1990;138:247–248.
21. Kallewaard JW, Vanelderden P, Richardson J, Van Zundert J, Heavner J, Groen GJ. Epiduroscopy for patients with lumbosacral radicular pain. *Pain Pract.* 2014;14:365–377.
22. Schimizzi AL, Massie JB, Murphy M, et al. High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model. *Spine J.* 2006;6:550–556.
23. Herron L. Recurrent lumbar disc herniation: results of repeat laminectomy and discectomy. *J Spinal Disord.* 1994;7:161–166.
24. Maroon JC, Abla A, Bost J. Association between peridural scar and persistent low back pain after lumbar discectomy. *Neurol Res.* 1999;21(Suppl 1):S43–S46.
25. Gabriel EM, Friedman AH. The failed back surgery syndrome. In: Wilkins RH, Rengachary DD, eds. *Neurosurgery.* New York: McGraw-Hill; 1996:3863–3870.
26. diZerega GS, Cortese S, Rodgers KE, et al. A modern biomaterial for adhesion prevention. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;81:239–250.
27. Fager CA, Freidberg SR. Analysis of failures and poor results of lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 1980;5:87–94.
28. Fandino J, Botana C, Viladrich A, Gomez-Bueno J. Reoperation after lumbar disc surgery: results in 130 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;122:102–104.
29. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician.* 2013;16:S49–S283.
30. Helm S 2nd, Benyamin RM, Falco FJ. Refinement in evidence synthesis of percutaneous adhesiolysis. *Pain Physician.* 2013;16:177–184.
31. Helm S, Hayek SM, Colson J, et al. Spinal endoscopic adhesiolysis in post lumbar surgery syndrome: an update of assessment of the evidence. *Pain Physician.* 2013;16:SE125–SE150.
32. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S. Fluoroscopic caudal epidural injections in managing post lumbar surgery syndrome: two-year results of a randomized, double-blind, active-control trial. *Int J Med Sci.* 2012;9:582–591.
33. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V. Assessment of effectiveness of percutaneous adhesiolysis and caudal epidural injections in managing post lumbar surgery syndrome: 2-year follow-up of a randomized, controlled trial. *J Pain Res.* 2012;5:597–608.
34. Manchikanti L, Boswell MV, Rivera JJ, et al. [ISRCTN 16558617] A randomized, controlled trial of spinal endoscopic adhesiolysis in chronic refractory low back and lower extremity pain. *BMC Anesthesiol.* 2005;5:10.
35. Takeshima N, Miyakawa H, Okuda K, et al. Evaluation of the therapeutic results of epiduroscopic adhesiolysis for failed back surgery syndrome. *Br J Anaesth.* 2009;102:400–407.
36. Magalhaes FNO, Soares SC, Torres JM, et al. Effects of ozone applied by spinal endoscopy in patients with chronic pain related to failed back surgery syndrome: a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1759–1766.
37. Bosscher HA, Heavner JE. Lumbosacral epiduroscopy findings predict treatment outcome. *Pain Pract.* 2014;14:506–514.



38. Di Donato A, Fontana C, Alemanno D, Di Giacomo A. Epiduroscopy in treatment of degenerative chronic low back pain: a prospective analysis and follow-up at 60 months. *Clin Res Reg Aff*. 2010;27:69–74.
39. Kim JD, Jang JH, Jung GH, Kim JY, Jang SJ. Epiduroscopic laser disc and neural decompression. *J Neurosurg Rev*. 2011;1:14–19.
40. Ruetten S, Meyer O, Godolias G. Endoscopic surgery of the lumbar epidural space (epiduroscopy): results of therapeutic intervention in 93 patients. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003;46:1–4.
41. Jo DH, Kim ED, Oh HJ. The comparison of the result of epiduroscopic laser neural decompression between FBSS or not. *Korean J Pain*. 2014;27:63–67.
42. Lee GW, Jang SJ, Kim JD. The efficacy of epiduroscopic neural decompression with Ho:YAG laser ablation in lumbar spinal stenosis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24 (Suppl 1):231–237.
43. Richter EO, Abramova MV, Cantu F, et al. Anterior epiduroscopic neural decompression: eight-center experience in 154 patients. *Eur J Pain Suppl*. 2011;5:401–407.
44. Raffaelli W, Righetti D. Surgical radio-frequency epiduroscopy technique (R-ResAblator) and FBSS treatment: preliminary evaluations. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;92:121–125.
45. Raffaelli W, Righetti D, Andruccioli J, Sarti D. Epiduroscopy and radiofrequency technique: the Raffaelli-Righetti technique. *Pain Clin*. 2007;19:185–191.
46. Geurts JW, Kallewaard JW, Richardson J, Groen GJ. Targeted methylprednisolone acetate/hyaluronidase/clonidine injection after diagnostic epiduroscopy for chronic sciatica: a prospective, 1-year follow-up study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27:343–352.
47. Manchikanti L, Pampati V, Bakhit CE, Pakanati RR. Non-endoscopic and endoscopic adhesiolysis in post-lumbar laminectomy syndrome: a one-year outcome study and cost effectiveness analysis. *Pain Physician*. 1999;2:52–58.
48. Murai K, Suzuki H, Igarashi T, et al. Epiduroscopy for intractable low back pain or sciatica in operated and non-operated back patients: results from the Japan society of epiduroscopy. *Pain Clin*. 2007;19:163–169.
49. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2:1127–1131.
50. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980;66:271–273.
51. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry disability index. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:2940–2952; discussion 2952.
52. Martins NS. Adaptação Cultural e Linguística do Oswestry Low Back Pain Disability Index – ODI 2.0. [Monograph] *Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra*. 2002.
53. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–483.
54. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305:160–164.
55. Ferreira PL. Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part I. Cultural and linguistic adaptation. *Acta Med Port*. 2000;13:55–66.
56. Ferreira PL. Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part II –Validation tests. *Acta Med Port*. 2000;13:119–127.
57. Main CJ, Wood PL, Hollis S, Spanswick CC, Waddell G. The Distress and Risk Assessment Method. A simple patient classification to identify distress and evaluate the risk of poor outcome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17:42–52.
58. Main CJ. The Modified Somatic Perception Questionnaire (MSPQ). *J Psychosom Res*. 1983;27:503–514.
59. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;12:63–70.
60. Schuetze G, ed. *Epiduroscopy - Spinal Endoscopy*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
61. Carragee EJ, Kim DH. A prospective analysis of magnetic resonance imaging findings in patients with sciatica and lumbar disc herniation. Correlation of outcomes with disc fragment and canal morphology. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22:1650–1660.
62. Carragee EJ, Han MY, Suen PW, Kim D. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A:102–108.
63. Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P, et al. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33:90–94.
64. Pereira P, Avelino A, Monteiro P, Vaz R, Castro-Lopes JM. New insights from immunohistochemistry for the characterization of epidural scar tissue. *Pain Physician*. 2014;17:465–474.
65. Dashfield AK, Taylor MB, Cleaver JS, Farrow D. Comparison of caudal steroid epidural with targeted steroid placement during spinal endoscopy for chronic sciatica: a prospective, randomized, double-blind trial. *Br J Anaesth*. 2005;94:514–519.
66. Saberski LR. A retrospective analysis of spinal canal endoscopy and laminectomy outcomes data. *Pain Physician*. 2000;3:193–196.
67. Sakai T, Aoki H, Hojo M, Takada M, Murata H, Sumikawa K. Adhesiolysis and targeted steroid/local anesthetic injection during epiduroscopy alleviates pain and reduces sensory nerve dysfunction in patients with chronic sciatica. *J Anesth*. 2008;22:242–247.
68. Avellanal M, Diaz-Reganon G. Interlaminar approach for epiduroscopy in patients with failed back surgery syndrome. *Br J Anaesth*. 2008;101:244–249.
69. Igarashi T, Hirabayashi Y, Seo N, Saitoh K, Fukuda H, Suzuki H. Lysis of adhesions and epidural injection of steroid/local anaesthetic during epiduroscopy potentially alleviate low

back and leg pain in elderly patients with lumbar spinal stenosis. *Br J Anaesth.* 2004;93:181–187.

70. Masini M, Calaca A. Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O2/O3 and steroid therapy. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:33–37.

71. Rigoard P, Desai MJ, North RB, et al. Spinal cord stimulation for predominant low back pain in failed back surgery syndrome: study protocol for an international multi-center randomized controlled trial (PROMISE study). *Trials.* 2013;14:376.

72. Hsu E, Atanelov L, Plunkett AR, Chai N, Chen Y, Cohen SP. Epidural lysis of adhesions for failed back surgery and spinal stenosis: factors associated with treatment outcome. *Anesth Analg.* 2014;118:215–224.

73. Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review

and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:S13–S19.

74. Mavrocordatos P, Cahana A. Minimally invasive procedures for the treatment of failed back surgery syndrome. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2006;31:221–252.

75. Gill JB, Heavner JE. Visual impairment following epidural fluid injections and epiduroscopy: a review. *Pain Med.* 2005;6:367–374.

76. Justiz R, Taylor V, Day M. Neurogenic bladder: a complication after endoscopic adhesiolysis with return of bladder function while using nitrofurantoin. *Anesth Analg.* 2010;110:1496–1498.

77. Mizuno J, Gauss T, Suzuki M, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Encephalopathy and rhabdomyolysis induced by iotrolan during epiduroscopy. *Can J Anaesth.* 2007;54:49–53.

78. Ryu KS, Rathi NK, Kim G, Park CK. Iatrogenic intradural lumbosacral cyst following epiduroscopy. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012;52:491–494.

## Parte II – Investigação laboratorial

### ARTIGO 2

*“New insights from immunohistochemistry for the characterization of epidural scar tissue”*

Paulo Pereira, António Avelino, Pedro Monteiro, Rui Vaz, José Manuel Castro-Lopes

Pain Physician 2014; 17(5):465-474 • ISSN 1533-3159



Laboratory Study

## New Insights from Immunohistochemistry for the Characterization of Epidural Scar Tissue

Paulo Pereira, MD<sup>1</sup>, Antonio Avelino, PhD<sup>2</sup>, Pedro Monteiro, MD<sup>1</sup>, Rui Vaz, MD, PhD<sup>1</sup>, and Jose Manuel Castro-Lopes, MD, PhD<sup>2</sup>

From: <sup>1</sup>Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal - Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine of the University of Porto, Portugal - Department of Clinical Neurosciences and Mental Health; <sup>2</sup>Faculty of Medicine of the University of Porto, Portugal - Department of Experimental Biology; Portugal

Address Correspondence:  
Paulo Pereira, MD  
Centro Hospitalar S. Joao  
Dept of Neurosurgery  
Alameda Prof. Hernani Monteiro  
E-mail:  
pereira.paulom@gmail.com

Disclaimer: There was no external funding in the preparation of this manuscript.

Conflict of interest: Each author certifies that he or she, or a member of his or her immediate family, has no commercial association (i.e., consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangements, etc.) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted manuscript.

Manuscript received:

02-14-2014

Revised manuscript received:

04-02-2014

Accepted for publication:

04-08-2014

Free full manuscript:  
www.painphysicianjournal.com

**Background:** The association between epidural fibrosis and recurrent symptoms after lumbar spine surgery remains a matter of debate in scientific literature and the underlying pathophysiological mechanism has not been clearly elucidated.

**Objective:** To investigate the presence of nerve fibers and the expression of osteopontin in epidural fibrous tissue after lumbar surgery in humans.

**Study Design:** Laboratory study of human tissue samples.

**Methods:** Twenty-four patients with persistent or recurrent low back and/or leg pain after lumbar spine surgery, in whom no relevant findings were present on magnetic resonance imaging (MRI) besides epidural scar tissue, were submitted to epiduroscopy. Biopsy samples of epidural scar tissue resting in the posterior epidural and periradicular space were obtained from 15 patients, using an endoscopic grasping forceps, in locations where the stimulation with the tip of a Fogarty consistently reproduced pain. Biopsy samples were processed for examination under optical and transmission electron microscopes and under a fluorescence microscope after incubation in primary antibodies against beta3-tubulin or against osteopontin.

**Results:** Optical and transmission electron microscopy revealed a homogeneous fibrous tissue rich in collagen and lacking nerve fibers. No immunofluorescence was present in any of the samples immunoreacted against beta3-tubulin. In the samples immunoreacted against osteopontin, a punctate signal was detected around the collagen fibers.

**Limitations:** Being a human study, there was no control group, so it is not possible to determine the contribution of osteopontin in the formation of epidural fibrosis and its relation to the patients' symptoms. Additional animal studies are needed to investigate these issues.

**Conclusion:** Rather than direct stimulation of nociceptors in the epidural scar tissue, other factors should relate epidural fibrosis and recurrent symptoms after lumbar spine surgery. Osteopontin seems to play a role in the formation of epidural fibrosis.

**Key words:** Osteopontin, failed back surgery syndrome, epidural fibrosis, immunofluorescence, beta3-tubulin, epiduroscopy, nerve fibers, lumbar surgery

**Pain Physician 2014; 17:465-474**

**N**otwithstanding all the advances in diagnostic methods and surgical techniques, 8% to 40% of patients who undergo lumbar disc surgery experience inadequate pain relief after the primary

procedure (1) and just over 60% return to work (2,3). Even in a very selected and usually highly motivated group such as professional athletes, 11% do not return to play after a microscopic lumbar discectomy

(4). The return to work rate is even lower in workers' compensation cohorts, and a recent paper concluded that only half of the patients who underwent lumbar spine surgery returned to work and as few as 14% returned to pre-injury duties (5).

The term "failed back surgery syndrome" has been coined to designate a range of different situations after lumbar spine surgery, in which the end result fell short of the expectations of the patient and the surgeon (6,7). Possible causes of these persistent symptoms are multiple and diverse, from errors in the preoperative evaluation and surgical indication, complications from surgery (dural or nerve injury, infection, postoperative hematoma), recurrence or development of new pathology (disc herniation, spinal stenosis, adjacent segment degeneration, spondylolisthesis and instability, pain originating from the zygapophyseal or sacroiliac joints), epidural fibrosis, and so on (8-10).

Postoperative epidural fibrosis can be defined as non-physiologic scar formation at the site of surgical access into the spinal canal, in intimate vicinity to and around the origin of the radicular sheath (11). The association between epidural fibrosis and recurrent symptoms after lumbar spine surgery is a matter of a long-standing debate in scientific literature and has been reviewed in a recent publication (12). While some authors advocate an association between epidural fibrosis and clinical outcomes (10,11,13-15), others deny it (16-19).

Epidural fibrosis is regarded as deriving from the invasion of postoperative hematoma by fibroblasts originating from adjacent periosteum and paraspinal muscles, leading to the formation of a dense fibrous tissue (20-22). This fibrous tissue replaces the epidural fat and, unlike the latter, can cause adhesions between the dura mater, nerve roots, and surrounding structures, leading to compression, tethering, or stretching of the nerve structures (10,23-25). These mechanisms may be the cause of persistent back and radicular pain after surgery (24,26).

A recent study yielded the presence of unmyelinated and small myelinated nerve fibers in the periradicular adhesive tissue in patients with lumbar disc herniations (27). Moreover, recent experimental studies performed in rats showed a positive correlation between the existence of epidural fibrosis and changes in nerve conduction detected by electrophysiological studies (28,29).

Osteopontin (OPN) is a SIBLING (small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein) protein named in

1986 (30). It was first identified in cortical bone (31) but is currently known to be synthesized by a broad range of cells, including fibroblasts (32). OPN is upregulated in human organ fibrosis including the lung, heart, kidney, liver, and muscle (33-39).

A recent experimental study in a rat peridural scar model showed that OPN plays an important role in the formation of epidural fibrosis (29). In the study, the animals that underwent laminectomy not only presented a marked OPN expression in the epidural fibrous tissue, but also in the thickened dura mater and dorsal root ganglion (DRG) neurons. The increase in percentage of OPN positive DRG neurons and a decrease in the amplitude of the somatosensory-evoked potentials in postlaminectomy animals corroborate an intrathecal response to epidural scar formation.

Since there are no references in the literature regarding the innervation of the epidural scar tissue in the absence of disc herniation and to the expression of OPN in human postoperative epidural fibrous tissue, this study was designed to investigate these issues.

## METHODS

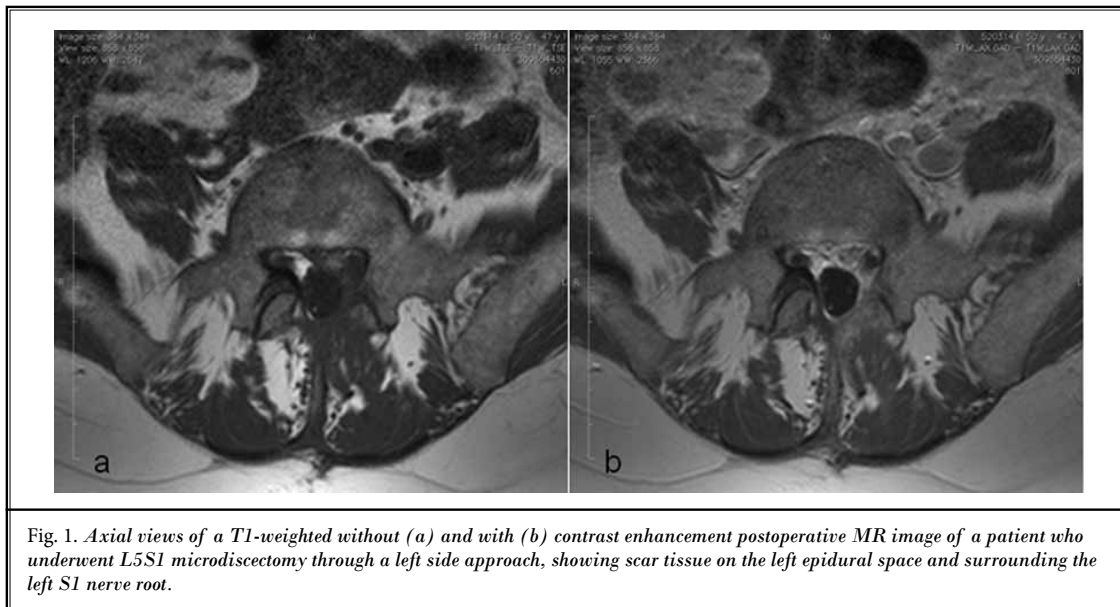
The present study was conducted in a University Hospital (Centro Hospitalar São João / Faculty of Medicine of the University of Porto, Portugal). The study protocol was approved by the Ethics Committee and every patient included provided a voluntary, written informed consent.

### Patients

Twenty-four patients with persistent or recurrent low back and/or leg pain after lumbar spine surgery were included. All of them had a magnetic resonance imaging scan (MRI) and dynamic x-rays of the lumbar spine excluding recurrent disc herniation, spinal stenosis, spondylolisthesis, infection, or any other specific diagnosis as the cause for the symptoms. In all patients, MRI yielded more or less extensive contrast-enhancing epidural soft tissue consistent with fibrous granulation tissue adjacent to the dura mater and/or nerve root sheet (Fig. 1).

### Inclusion and Exclusion Criteria

Patients included were over the age of 18 years and reported low back pain and/or lower extremity pain lasting a minimum of 6 months, with a VAS (Visual Analogue Scale) score (40) greater than or equal to 5/10, unresponsive to conservative management including, at least, medication and a rehabilitation program.



Intracranial hypertension, coagulopathy, ocular hypertension, retinopathy, renal failure, cerebrovascular disease, pregnancy and lactation, sepsis, infection in the region of sacral hiatus, major psychiatric disturbance, cauda equina syndrome, congenital or acquired disturbances of the sacral anatomy that could interfere with the progression of the endoscope, and a past history of allergic reactions to contrast dye, local anesthetics, or corticosteroids were considered exclusion criteria.

### Epiduroscopy

All patients underwent epiduroscopy under local anesthesia and mild sedation, performed by a single surgeon (PP) in a sterile operating room. The procedures utilized fluoroscopy, and participants were in the prone position. After local anesthesia of the region, the epidural space was accessed through the sacral hiatus using an 18G Tuohy needle, confirmed by injection of non-ionic contrast. A short length of a guidewire was then inserted in the sacral hiatus to guide the insertion of a dilator surrounded by a plastic sleeve used to insert the flexible, steerable, sterile epiduroscope (Resascope®, MRT – Medical Device Manufacturer s.r.l., Italy) into the epidural space. The epiduroscope was slowly advanced using small boluses of physiological saline solution flushed in the epidural space under direct visualization until pathological areas of fibrosis or adhesions between the dura mater and epidural structures were

reached. Then the tip of a 3F Fogarty catheter (Edwards Lifesciences Corporation, USA) was used to probe the epidural structures, looking for concordant pain with the patient's usual one (epidural pain provocation test) (41). Biopsy samples of epidural scar tissue resting in the posterior epidural and periradicular space were obtained in 15 patients, using a 1 mm flexible endoscopic grasping forceps (Karl Storz GmbH, Germany), in locations where the stimulation with the tip of the Fogarty consistently reproduced pain. These samples were collected only in patients in whom excision of the scar tissue with a biopsy forceps was deemed the appropriate method of adhesiolysis.

### Biopsy Tissue Processing

Immediately after obtaining the biopsy samples through epiduroscopy, the specimens underwent fixation in 4% paraformaldehyde in 0.1M phosphate buffer for one to 2 hours, followed by inclusion in paraffin wax and sectioning. After deparaffinization and hydration, 5-micrometer thick contiguous sections were processed in 3 groups. In group 1 the specimens were stained with hematoxylin-eosin and the slides were examined under an optical microscope. In group 2 the samples were incubated in primary antibody against beta3-tubulin produced in mouse (Abcam, Cambridge, UK), and in group 3 in primary antibody against OPN produced in rabbit (Abcam, Cambridge, UK), both di-

luted 1:4000 in phosphate-buffered saline containing Triton X-100 for 24 hours at 4°C. Primary antibodies were detected by immunofluorescence with secondary antibodies anti-mouse labeled with Alexa Fluor 488 (group 2) or secondary antibodies anti-rabbit labeled with Alexa Fluor 568 (group 3). The reactions were controlled by parallel processing of human tissues known to contain nerve fibers (group 2) and OPN (group 3). The observation and image capture were performed in a Zeiss Axiovision Z1 fluorescence microscope.

In 2 of these patients additional biopsies representative of the same fibrous tissue were collected. The samples were fixed in 1% glutaraldehyde in 0.1M phosphate buffer for 2 hours and post-fixed in 2% osmium tetroxide for one hour in the same buffer. After inclusion in Epon 812 resin, ultrathin sections were obtained in a Reichert Ultracut S microtome, stained with lead citrate and uranyl acetate and examined in a Jeol transmission electron microscope (group 4).

Table 1. Patient demographics.

Number of patients	15
Gender (M/F)	9/6
Age, mean $\pm$ SD (years)	45.1 $\pm$ 7.7
Duration of symptoms, mean $\pm$ SD (months)	30.6 $\pm$ 27.0
Time since previous surgery, mean $\pm$ SD (months)	61.3 $\pm$ 43.2
VAS, back pain, mean $\pm$ SD	7.0 $\pm$ 2.2
VAS, leg pain, mean $\pm$ SD	6.5 $\pm$ 2.7
ODI, mean $\pm$ SD (%)	42.8 $\pm$ 13.5

SD - standard deviation

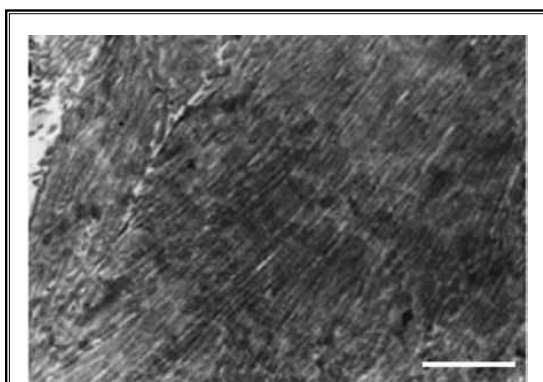


Fig. 2. Transmission electron microscope photograph showing collagen fibrils with typical striped pattern. Calibration bar: 0.5 micrometers.

### Additional Tissue Samples

In 2 other patients who underwent transforaminal lumbar interbody fusion for isthmic spondylolisthesis, samples of annulus fibrosus and ligamentum flavum excised during the surgery were collected, after obtaining consent from the patients. The samples were processed as described above for OPN detection. The rationale for this analysis was to assess if OPN was present in connective tissues in the vicinity of epidural fibrosis.

### Statistical Analyses

All data were entered in an MS Excel database. Basic statistics were calculated for patient demographics and clinical data. The results are presented as means  $\pm$  standard deviations. Given the uniformity of the results of immunohistochemical studies, statistical analysis was not performed.

### RESULTS

Demographics and clinical data from the patients included in the present study are shown in Table 1. The mean score on the Oswestry Disability Index (ODI), reported on a 0 to 100 scale where 0 = minimal disability and 100 = maximal disability, was 42.8, corresponding to a level of severe disability (42,43). Pain in lower back region (VAS, back pain) or lower extremity (VAS, leg pain) was marked by the patient on 10-cm VAS, where 0 = minimal pain intensity and 10 = maximal pain intensity (40). Both VAS and ODI scores refer to the condition of the patient on the day before intervention.

Hematoxylin-eosin stained slides examined under an optical microscope showed a homogeneous pinky fibrous tissue with abundant eosinophilic fibers and very few cells. Electron microscopic studies depicted collagen fibrils with a typical striped pattern. No nerve fibers were detected on electron microscopy images (Fig. 2).

No immunofluorescence was present in any of the samples incubated in primary antibody against beta3-tubulin (Fig. 3). The reaction was controlled with positive staining in parallel processing of human bladder samples previously demonstrated to show positive reactions for beta3-tubulin (44).

In all the samples incubated in primary antibody against OPN, punctate immunoreactivity was detected in the vicinity of fibrillar structures, corresponding to collagen fibers seen on electron microscopy, thereby confirming the presence of OPN in epidural scar tissue (Fig. 4). The reaction was controlled with human cancellous bone tissue samples, which showed diffuse immunofluorescence staining for OPN.

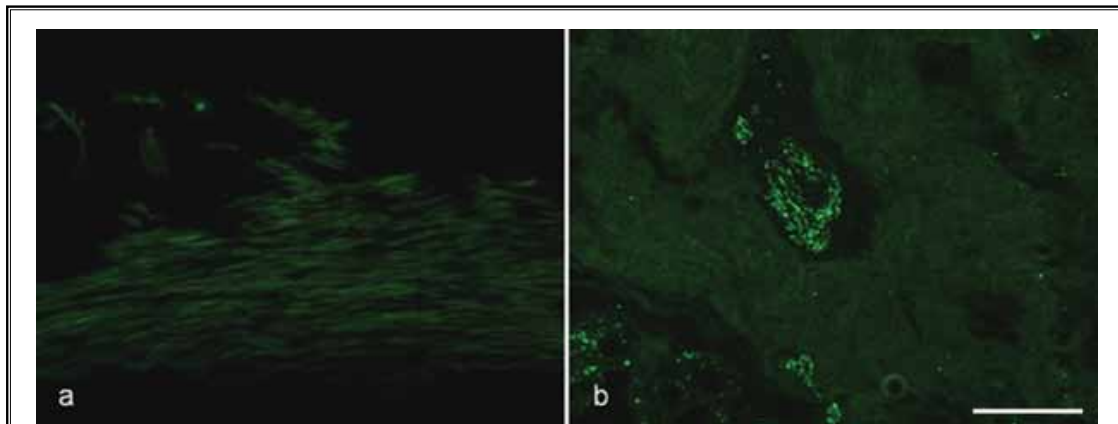


Fig. 3. Microphotographs obtained in a fluorescence microscope from samples incubated in primary antibody against beta3-tubulin produced in mouse and secondary antibodies anti-mouse labeled with Alexa Fluor 488 (green). a) Epidural scar tissue sample, showing no immunofluorescence. b) Human bladder tissue sample, showing immunofluorescence staining for beta3-tubulin, reflecting the presence of nerve fibers. Calibration bar: 100 micrometers.

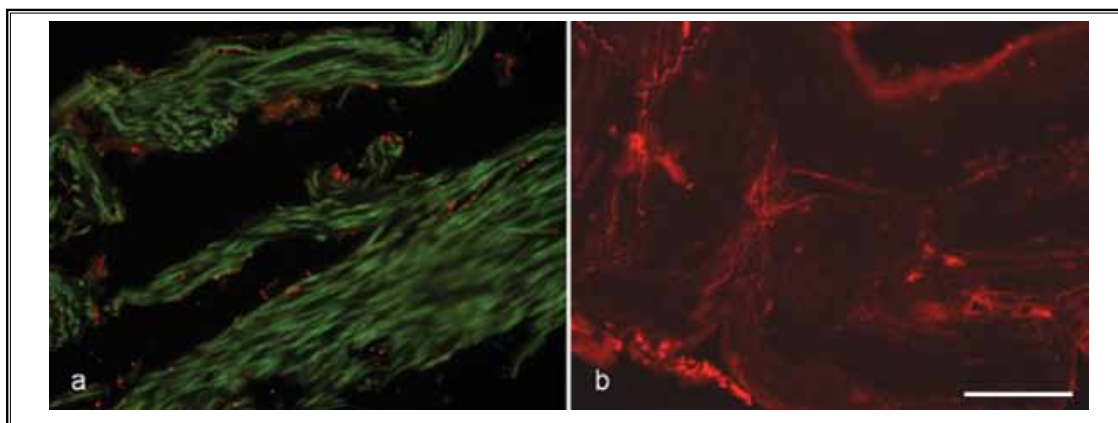


Fig. 4. Microphotographs obtained in a fluorescence microscope from samples incubated in primary antibody against osteopontin produced in rabbit and secondary antibodies anti-rabbit labeled with Alexa Fluor 568 (red). a) Epidural scar tissue sample, showing punctate immunoreactivity around collagen fibers, confirming the presence of osteopontin. b) Human cancellous bone tissue sample after decalcification, showing diffuse immunofluorescence staining for osteopontin. Calibration bar: 100 micrometers.

In the samples of annulus fibrosus and ligamentum flavum obtained from patients who underwent transforaminal lumbar interbody fusion no immunofluorescence staining was detected.

## DISCUSSION

Intervertebral discs, zygapophyseal joints, sacroiliac joints, spinal ligaments, muscles and fascia, dura mater and nerve root sheaths, and vertebrae are recognized causes of low back and leg pain both in non-operated

and operated spines (25,45-50). However, even after a systematic investigation using interventional techniques, the etiology of chronic low back pain cannot be identified in at least 13% to 19% of patients (51,52).

When a patient has persistent low back pain and/ or leg pain after a lumbar spine surgery, or when pain reemerges after a pain-free interval, a comprehensive investigation of the underlying cause is mandatory. If the advocated approach to persistent pain is to assume that the problem causing the pain was not addressed



by surgery and thus to investigate the reason thereof, in the event of symptom recurrence after a pain-free period, a scrutiny for a relapse or development of new pathology is mandatory. In either case, 20% to 36% of these patients may present epidural fibrosis as the only remarkable finding (53). Although the implication of epidural fibrosis in recurrent symptoms seems more straightforward, the presence of adhesions between the neural structures and the walls of the vertebral canal or the encasement of the dura mater and nerve roots may be one reason for no improvement after a lumbar surgery.

The mechanism most frequently cited to explain the relationship between the recurrence of pain after lumbar spine surgery and epidural fibrosis is the tethering of the dura mater and the nerve roots to the surrounding structures (10,24). Other mechanisms mentioned in the literature are changes in the perineural microcirculation (54) and expression of pro-inflammatory cytokines, namely IL-1 $\beta$  and IL-6, in the fibrous tissue (12,55).

An alternative hypothesis to correlate epidural fibrosis with recurrent pain could be the direct stimulation of primary afferent nociceptors (56) in the scar tissue, as occurs in pain originating in the intervertebral discs, zygapophyseal joints, or sacroiliac joints (45). Nerve growth into the epidural scar tissue, as occurs into the diseased intervertebral discs with annulus tears (57), could constitute a pathomorphological substrate for recurrent pain after lumbar spine surgery, and explain the difficulty in treating these patients and the modest results of the various types of surgical interventions (58,59).

The class III beta-tubulin isotype is widely regarded as a pan-neuronal marker (60). The current study did not detect immunoreactivity in the biopsy samples obtained from epidural adhesions using a monoclonal antibody against beta3-tubulin, thus excluding the presence of nerve fibers in the specimens. It is noteworthy that in all patients the biopsy samples were collected in areas where the stimulation of the epidural adhesions with the Fogarty triggered a similar pain to the patient's usual one. So, even in painful areas of epidural fibrosis, regardless of their location, we could not find nerve fibers.

This result does not replicate the findings by Kobayashi et al (27), who demonstrated the presence of nerve fibers in the epidural fibrous tissue surrounding lumbar disc herniations. A possible explanation for this discrepancy is that the fibrous tissues examined in the 2

studies are not identical. Indeed, in the publication by Kobayashi et al the investigated tissue was located in the anterior epidural space, surrounding herniated disc fragments and adjacent to the outer annulus fibrosus, which is an anatomical structure known to be innervated (61). Likewise, the posterior longitudinal ligament, which is closely related to herniated disc material, is also richly innervated by branches of the sinuvertebral nerve (62). In contrast, samples collected in the current study were located in the posterior epidural and periradicular space, and therefore away from disc material and the well innervated structures within the anterior spinal canal.

Schuetze (41) hypothesized that direct irritation of a meningeal branch of a spinal nerve could be responsible for pain provocation by a heat impulse emitted by a laser beam used during epiduroscopy (epidural laser pain provocation test). On such report, 73.3% of the 120 patients with failed back surgery syndrome had a positive pain provocation test, but the author does not specify in how many of these patients the result was due to stimulation of fibrous epidural scar tissue. Moreover, the author states that the scarred areas identified via epiduroscopy were not regularly sensitive to pain.

By the abovementioned, the present study does not support the hypothesis of direct stimulation of nociceptive fibers in the epidural fibrous tissue as a cause of pain in patients with a history of lumbar spine surgery.

OPN participates in the formation of collagen fibrils during tissue remodeling, macrophage and neutrophil migration, angiogenesis, and wound healing (63). Mice lacking a functional OPN gene have shown an alteration of collagen fibrillogenesis leading to small diameter collagen fibrils and matrix disorganization (64). In humans, overexpression of OPN has been reported in idiopathic pulmonary fibrosis (33), interstitial fibrosis in diabetic kidney (34), and alcoholic liver disease (36).

The present research demonstrated the presence of OPN at the periphery of collagen fibers in samples of human postoperative epidural fibrosis, irrespective of the location where the scar tissue was obtained, either in the posterior epidural space or in the posterior periradicular space. This result is in line with the findings from the animal research conducted by Brzezicki et al (29), which highlighted the importance of OPN in the formation of epidural fibrosis and in the neural response to the presence of the scar tissue.

It seems to us noteworthy that OPN was not detected in neighboring tissues, including the annulus fibrosus of the intervertebral disc and the ligamentum

flavum. This result suggests that OPN does not have a ubiquitous distribution in these tissues, and that its presence can be directly related to the pathophysiology of wound healing and scar formation. Accordingly, these data reinforce the possibility that OPN may have an important role in the formation of postoperative epidural fibrosis and, hence, with the symptoms related thereto.

A recent critical review on the peridural membrane of the spinal canal was published (65). A possible implication of adhesions between this membrane and other spinal contents to the development of spinal pain was suggested. Anatomical descriptions of the peridural membrane diverge substantially among publications. Like the authors, we also found frequent epidural septa of connective tissue during lumbar epiduroscopies. Although the thickness and extent of these layers vary among patients and spinal levels, they are usually thin and limited and we never found a continuous membrane. The tissue samples analyzed in this study were taken in areas of dense scar tissue, painful to manipulation. Nonetheless, we can acknowledge that postoperative epidural fibrosis may form along the anatomical pathway of the peridural membrane and its attachments to the spinal canal contents.

From the findings of this study, one might hypothesize that if the synthesis, expression, or action of OPN after a spine surgery could be locally inhibited, then the formation of epidural fibrosis could probably be reduced as well as the incidence of symptoms connected therewith. Blocking OPN expression in a skin wound model resulted in decreased formation of granulation tissue and fibrosis (66). On the other hand, it should be noted that OPN stimulates the production of IL-12 and inhibits the production of IL-10 by macrophages, thereby promoting the generation of a T helper 1 (Th1) cytokine pattern by immune and structural cells (67), which is known to favor tissue repair with restoration of its normal architecture (68). Moreover, OPN also seems to have a neuroprotective effect after stroke (69), spinal

cord (70), and peripheral nerve injury (71). Thus, more research is needed to determine if the knockdown of OPN in a postlaminectomy fibrosis model would have a beneficial effect and potentially a clinical application.

The strengths of this study include the use of human material obtained from patients with the pathology under investigation. The study population is fairly homogeneous and well characterized. The techniques of obtaining the biopsies and tissue processing are uniform and reproducible. The results are very consistent. This paper documents for the first time, the absence of beta3-tubulin expression and the expression of OPN in human postoperative epidural scar tissue.

The main limitation of the present study is the lack of a control group, since fibrosis is a pathological tissue. Although many patients who underwent lumbar spine surgery and have postoperative MRI scans showing epidural fibrous granulation tissue are asymptomatic and, thus, could be used as a control group, we did not consider it appropriate to propose an invasive procedure in asymptomatic individuals only for research purposes. Moreover, regarding the part of the study related to beta3-tubulin detection, the search of nerve fibers in the epidural fibrous tissue in this population would be more relevant if it had been positive in the studied patient group who had symptoms. However, investigating the presence of OPN in asymptomatic individuals with epidural fibrosis would be relevant, since it could help to clarify if this protein is only associated with the formation of fibrosis or if it has a role in the onset of symptoms related thereto.

## **CONCLUSION**

This immunohistochemical study demonstrates diffuse OPN immunoreactivity around collagen fibers, suggesting a role of OPN in scar formation. However, beta3-tubulin reactivity was not seen within epidural scar tissue, suggesting that epidural scar does not contain nociceptive fibers that could explain the source of pain associated with epidural fibrosis.

## REFERENCES

- Tatsui CE, Martinez G, Li X, Pattany P, Levi AD. Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2005. *J Neurosurg Spine* 2006; 4:51-59.
- Asch HL, Lewis PJ, Moreland DB, Egnatchik JG, Yu YJ, Clabeaux DE, Hyland AH. Prospective multiple outcomes study of outpatient lumbar microdiscectomy: Should 75 to 80% success rates be the norm? *J Neurosurg* 2002; 96:34-44.
- Veresciagina K, Spakauskas B, Ambrozaitis KV. Clinical outcomes of patients with lumbar disc herniation, selected for one-level open-discectomy and microdiscectomy. *Eur Spine J* 2010; 19:1450-1458.
- Watkins RGt, Hanna R, Chang D, Watkins, RG 3<sup>rd</sup>. Return-to-play outcomes after microscopic lumbar discectomy in professional athletes. *Am J Sports Med* 2012; 40:2530-2535.
- Harris IA, Dantanarayana N, Naylor JM. Spine surgery outcomes in a workers' compensation cohort. *ANZ Journal of Surgery* 2012; 82:625-629.
- Hoppenstein R. A new approach to the failed, failed back syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980; 5:371-379.
- Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S, Sehgal N, Shah RV, Singh V, Benyamin RM, Patel VB, Buenaventura RM, Colson JD, Cordner HJ, Epter RS, Jasper JF, Dunbar EE, Atluri SL, Bowman RC, Deer TR, Swicegood JR, Staats PS, Smith HS, Burton AW, Kloth DS, Giordano J, Manchikanti L, American Society of Interventional Pain Physicians. Interventional techniques: Evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2007; 10:7-111.
- Schofferman J, Reynolds J, Herzog R, Covington E, Dreyfuss P, O'Neill C. Failed back surgery: Etiology and diagnostic evaluation. *Spine J* 2003; 3:400-403.
- Slipman CW, Shin CH, Patel RK, Isaac Z, Huston CW, Lipetz JS, Lenrow DA, Braverman DL, Vresilovic EJ Jr. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med* 2002; 3:200-214; discussion 214-207.
- Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, Petrie JL, Obuchowski N, Modic MT, deTribolet N. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: Magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery* 1996; 38:855-861; discussion 861-853.
- Masopust V, Hackel M, Netuka D, Bradac O, Rokyta R, Vrabec M. Postoperative epidural fibrosis. *Clin J Pain* 2009; 25:600-606.
- Lee F, Jamison DE, Hurley RW, Cohen SP. Epidural lysis of adhesions. *The Korean Journal of Pain* 2014; 27:3-15.
- North RB, Campbell JN, James CS, Conover-Walker MK, Wang H, Piantadosi S, Rybock JD, Long DM. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 1991; 28:685-690; discussion 690-681.
- Dullerud R, Graver V, Haakonsen M, Haaland AK, Loeb M, Magnaes B. Influence of fibrinolytic factors on scar formation after lumbar discectomy. A magnetic resonance imaging follow-up study with clinical correlation performed 7 years after surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23:1464-1469.
- Hurme M, Katevuo K, Nykqvist F, Aalto T, Alaranta H, Einola S. CT five years after myelographic diagnosis of lumbar disk herniation. *Acta Radiol* 1991; 32:286-289.
- Pawl R. Arachnoiditis and epidural fibrosis: The relationship to chronic pain. *Curr Rev Pain* 1998; 2:93-99.
- Annertz M, Jonsson B, Stromqvist B, Holtas S. No relationship between epidural fibrosis and sciatica in the lumbar postdiscectomy syndrome. A study with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in symptomatic and asymptomatic patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20:449-453.
- Cervellini P, Curri D, Volpin L, Bernardi L, Pinna V, Benedetti A. Computed tomography of epidural fibrosis after discectomy: A comparison between symptomatic and asymptomatic patients. *Neurosurgery* 1988; 23:710-713.
- Coskun E, Suzer T, Topuz O, Zencir M, Pakdemirli E, Tahta K. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 2000; 9:218-223.
- LaRocca H, Macnab I. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg Br* 1974; 56B:545-550.
- McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, Laros GS. The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1987; 12:760-764.
- Alkalay RN, Kim DH, Urry DW, Xu J, Parker TM, Glazer PA. Prevention of postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28:1659-1665.
- Ozer AF, Oktenoglu T, Sasani M, Bozkus H, Canbulat N, Karaarslan E, Sungurlu SF, Sarioglu AC. Preserving the ligamentum flavum in lumbar discectomy: A new technique that prevents scar tissue formation in the first 6 months postsurgery. *Neurosurgery* 2006; 59:ONS126-133; discussion ONS126-133.
- Miyamoto H, Dumas GA, Wyss UP, Ryd L. Three-dimensional analysis of the movement of lumbar spinal nerve roots in nonsimulated and simulated adhesive conditions. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28:2373-2380.
- Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: A report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:181-187.
- Manchikanti L, Boswell MV, Rivera JJ, Pampati VS, Damron KS, McManus CD, Brandon DE, Wilson SR. [ISRCTN 16558617] A randomized, controlled trial of spinal endoscopic adhesiolysis in chronic refractory low back and lower extremity pain. *BMC Anesthesiol* 2005; 5:10.
- Kobayashi S, Takeno K, Yayama T, Awara K, Miyazaki T, Guerrero A, Baba H. Pathomechanisms of sciatica in lumbar disc herniation: Effect of periradicular adhesive tissue on electrophysiological values by an intraoperative straight leg raising test. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35:2004-2014.
- Jou IM, Tai TW, Tsai CL, Tsai TM, Yung WS, Jung YC. Spinal somatosensory evoked potential to evaluate neurophysiologic changes associated with postlaminotomy fibrosis: An experimental study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32:2111-2118.
- Brzezicki G, Jankowski R, Blok T, Klimczak A, Szymas J, Huber J, Szukala A, Siemionow M, Nowak S. Postlaminectomy osteopontin expression and associated neurophysiological findings in rat peridural scar model. *Spine (Phila Pa*



- 1976) 2011; 36:378-385.
30. Oldberg A, Franzen A, Heinegard D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:8819-8823.
  31. Herring GM, Kent PW. Some studies on mucosubstances of bovine cortical bone. *Biochem J* 1963; 89:405-414.
  32. Ashizawa N, Graf K, Do YS, Nunohiro T, Giachelli CM, Meehan WP, Tuan TL, Hsueh WA. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest* 1996; 98:2218-2227.
  33. Pardo A, Gibson K, Cisneros J, Richards TJ, Yang Y, Becerril C, Yousem S, Herrera I, Ruiz V, Selman M, Kaminski N. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2005; 2:e251.
  34. Junaid A, Amara FM. Osteopontin: Correlation with interstitial fibrosis in human diabetic kidney and P13-kinase-mediated enhancement of expression by glucose in human proximal tubular epithelial cells. *Histopathology* 2004; 44:136-146.
  35. Xiao X, Gang Y, Gu Y, Zhao L, Chu J, Zhou J, Cai X, Zhang H, Xu L, Nie Y, Wu K, Liu Z, Fan D. Osteopontin contributes to TGF-beta1 mediated hepatic stellate cell activation. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2883-2891.
  36. Patouraux S, Bonnafous S, Voican CS, Anty R, Saint-Paul MC, Rosenthal-Allieri MA, Agostini H, Njike M, Barri-Ova N, Naveau S, Le Marchand-Brustel Y, Veillon P, Cales P, Perlemuter G, Tran A, Gual P. The osteopontin level in liver, adipose tissue and serum is correlated with fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One* 2012; 7:e35612.
  37. Zanotti S, Gibertini S, Di Blasi C, Cappelletti C, Bernasconi P, Mantegazza R, Morandi L, Mora M. Osteopontin is highly expressed in severely dystrophic muscle and seems to play a role in muscle regeneration and fibrosis. *Histopathology* 2011; 59:1215-1228.
  38. Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, Westermann D, Ravassa S, Beaumont J, Gallego I, Zudaire A, Brugnolaro C, Querejeta R, Larman M, Tschope C, Diez J. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: A role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res* 2013; 99:111-120.
  39. Morales-Ibanez O, Dominguez M, Ki SH, Marcos M, Chaves JF, Nguyen-Khac E, Houchi H, Affo S, Sancho-Bru P, Altamirano J, Michelena J, Garcia-Pagan JC, Abrales JG, Arroyo V, Caballeria J, Laso FJ, Gao B, Bataller R. Human and experimental evidence supporting a role for osteopontin in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2013; 58:1742-1756.
  40. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2:1127-1131.
  41. Schuetze G (ed). *Epiduroscopy - Spinal Endoscopy*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008.
  42. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980; 66:271-273.
  43. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25:2940-2952; discussion 2952.
  44. Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A, Silva J, Cruz CD, Cruz F, Avelino A. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol* 2010; 57:884-890.
  45. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, Bryce DA, Burks PA, Caraway DL, Calodney AK, Cash KA, Christo PJ, Cohen SP, Colson J, Conn A, Cordner H, Coubarous S, Datta S, Deer TR, Diwan S, Falco FJ, Fellows B, Geffert S, Grider JS, Gupta S, Hameed H, Hameed M, Hansen H, Helm S 2<sup>nd</sup>, Janata JW, Justiz R, Kaye AD, Lee M, Manchikanti KN, McManus CD, Onyewu O, Parr AT, Patel VB, Racz GB, Sehgal N, Sharma ML, Simopoulos TT, Singh V, Smith HS, Snook LT, Swicegood JR, Vallejo R, Ward SP, Wargo BW, Zhu J, Hirsch JA. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: Guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013; 16:549-283.
  46. Manchikanti L, Benyamin RM, Singh V, Falco FJ, Hameed H, Derby R, Wolfer LR, Helm S 2<sup>nd</sup>, Calodney AK, Datta S, Snook LT, Caraway DL, Hirsch JA, Cohen SP. An update of the systematic appraisal of the accuracy and utility of lumbar discography in chronic low back pain. *Pain Physician* 2013; 16:SE55-95.
  47. Datta S, Manchikanti L, Falco FJ, Calodney AK, Atluri S, Benyamin RM, Buenaventura RM, Cohen SP. Diagnostic utility of selective nerve root blocks in the diagnosis of lumbosacral radicular pain: Systematic review and update of current evidence. *Pain Physician* 2013; 16:SE97-SE124.
  48. Klessinger S. Zygapophysial joint pain in post lumbar surgery syndrome. The efficacy of medial branch blocks and radiofrequency neurotomy. *Pain Med* 2013; 14:374-377.
  49. Liliang PC, Lu K, Liang CL, Tsai YD, Wang KW, Chen HJ. Sacroiliac joint pain after lumbar and lumbosacral fusion: Findings using dual sacroiliac joint blocks. *Pain Med* 2011; 12:565-570.
  50. Bogduk N, McGuirk B (eds). *Medical Management of Acute and Chronic Low Back Pain. An Evidence-based Approach*. Elsevier, Amsterdam, 2002.
  51. Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Damron KS, Barnhill RC, Beyer C, Cash KA. Evaluation of the relative contributions of various structures in chronic low back pain. *Pain Physician* 2001; 4:308-316.
  52. Pang WW, Mok MS, Lin ML, Chang DP, Hwang MH. Application of spinal pain mapping in the diagnosis of low back pain – analysis of 104 cases. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998; 36:71-74.
  53. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S. Management of pain of post lumbar surgery syndrome: One-year results of a randomized, double-blind, active controlled trial of fluoroscopic caudal epidural injections. *Pain Physician* 2010; 13:509-521.
  54. Cooper RG, Freemont AJ, Hoyland JA, Jenkins JP, West CG, Illingworth KJ, Jayson MI. Herniated intervertebral disc-associated periradicular fibrosis and vascular abnormalities occur without inflammatory cell infiltration. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20:591-598.
  55. Schimizzi AL, Massie JB, Murphy M, Perry A, Kim CW, Garfin SR, Akeson WH. High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model. *Spine J* 2006; 6:550-556.
  56. Siddall PJ, Cousins MJ. Spinal pain mechanisms. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22:98-104.
  57. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, Hoyland JA, O'Brien J, Jayson MI. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997; 350:178-181.
  58. diZerega GS, Cortese S, Rodgers KE, Block KM, Falcone SJ, Juarez TG, Berg R. A modern biomaterial for adhesion prevention. *Journal of Biomedical*

- Materials Research Part B, Applied Biomaterials* 2007; 81:239-250.
59. Fandino J, Botana C, Viladrich A, Gomez-Bueno J. Reoperation after lumbar disc surgery: Results in 130 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 122:102-104.
  60. Cicero SA, Johnson D, Reyntjens S, Frase S, Connell S, Chow LM, Baker SJ, Sorrentino BP, Dyer MA. Cells previously identified as retinal stem cells are pigmented ciliary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:6685-6690.
  61. Edgar MA. The nerve supply of the lumbar intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89:1135-1139.
  62. Groen GJ, Baljet B, Drukker J. Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. *The American Journal of Anatomy* 1990; 188:282-296.
  63. Vetrone SA, Montecino-Rodriguez E, Kudryashova E, Kramerova I, Hoffman EP, Liu SD, Miceli MC, Spencer MJ. Osteopontin promotes fibrosis in dystrophic mouse muscle by modulating immune cell subsets and intramuscular TGF-beta. *J Clin Invest* 2009; 119:1583-1594.
  64. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (*spp1*). *J Clin Invest* 1998; 101:1468-1478.
  65. Ansari S, Heavner JE, McConnell DJ, Azari H, Bosscher HA. The peridural membrane of the spinal canal: A critical review. *Pain Pract* 2012; 12:315-325.
  66. Mori R, Shaw TJ, Martin P. Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: Knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *The Journal of Experimental Medicine* 2008; 205:43-51.
  67. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *Journal of Cell Communication and Signaling* 2009; 3:311-322.
  68. Emmez H, Kardes O, Dogulu F, Kurt G, Memis L, Baykaner MK. Role of antifibrotic cytokine interferon-gamma in the prevention of postlaminectomy peridural fibrosis in rats. *Neurosurgery* 2008; 62:1351-1357; discussion 1357-1358.
  69. Meller R, Stevens SL, Minami M, Cameron JA, King S, Rosenzweig H, Doyle K, Lessov NS, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Neuroprotection by osteopontin in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:217-225.
  70. Hashimoto M, Sun D, Rittling SR, Denhardt DT, Young W. Osteopontin-deficient mice exhibit less inflammation, greater tissue damage, and impaired locomotor recovery from spinal cord injury compared with wild-type controls. *J Neurosci* 2007; 27:3603-3611.
  71. Ahn M, Lee Y, Moon C, Jin JK, Matsumoto Y, Koh CS, Kim HM, Shin T. Upregulation of osteopontin in Schwann cells of the sciatic nerves of Lewis rats with experimental autoimmune neuritis. *Neurosci Lett* 2004; 372:137-141.

RESPOSTA A CARTA AO EDITOR

*“In Response: Osteopontin Induces the Extension of Epidural Fibrosis into the Spinal Canal”*

Paulo Pereira, António Avelino, Pedro Monteiro, Rui Vaz, José Manuel Castro-Lopes

Pain Physician 2015; 18(1):E95-E96

Letters to the Editor

**e** Osteopontin Induces the Extension of Epidural Fibrosis into the Spinal Canal

**TO THE EDITOR:**

We read with great interest the recent article by Paulo Pereira and colleagues (1).

In the study, 24 patients with typical symptoms of persistent or recurrent low back and/or leg pain after lumbar spine surgery were reported to have osteopontin (OPN) and an absence of beta3-tubulin. Thus, the study proved an epidural scar does not contain nociceptive fibers that could explain the source of pain associated with epidural fibrosis.

As the authors stated, the limitation of the study was an unavailable control group. In the present letter,

related research on rats was undertaken for breaking this limitation.

We have been focusing on epidural fibrosis (EF). Some interventions were tried out, and a certain level of success was achieved (2-4). Being similar with the authors' experience, OPN came into our view since 2011 (5). And to investigate the association between OPN and EF, the following research, which could be a supplement for Paulo Pereira and colleagues, was designed.

As shown in Fig. 1, 15 healthy adult female Wistar

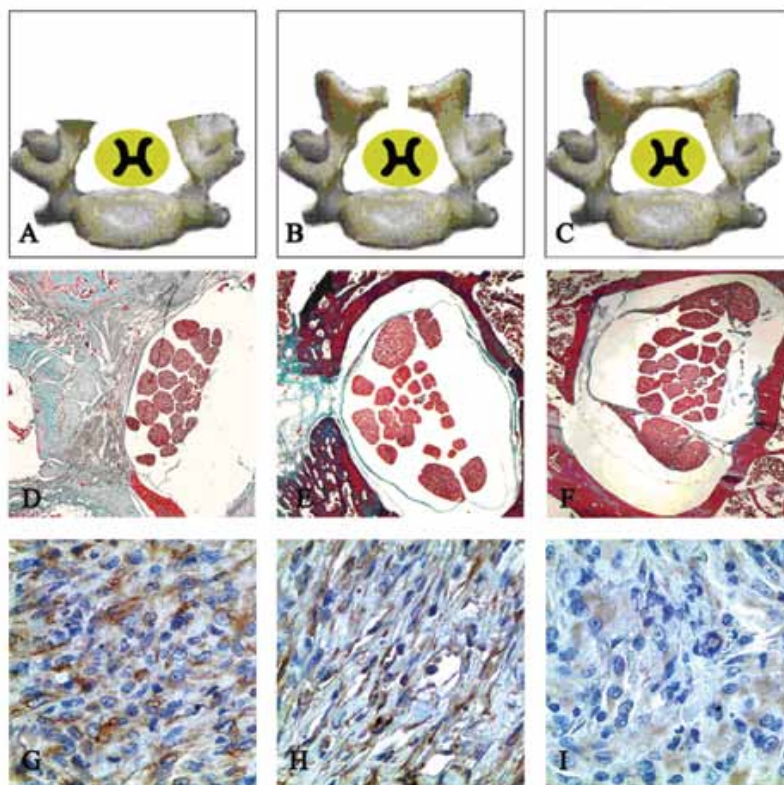


Fig. 1. A-C: Modeling of laminectomy rats in 3 groups. D-F: Masson's trichrome staining of L1 on post-operative 6 week. G-I: osteopontin immunohistochemistry evaluation of epidural scar tissue (D-F, G-I original magnification 40× and 100×, respectively).

Table 1. Rydell classification.

Group	Grade			
	0	1	2	3
1	0	0	0	5
2	5	0	0	0
3	5	0	0	0

rats (mean weight 220g) were randomly divided into 3 groups (5 rats per group). Group 1: total L1 laminectomy; Group 2: perforation at the L1 level with a micro-drill; Group 3: removal of the spinous process with a rongeur. Six weeks post laminectomy, Rydell classification, Masson's trichrome and OPN immunohistochemistry were performed.

As shown in Table 1, Rydell classification showed no significant difference between group 2 and group 3. Still, during the operation we found the hiatus was filled with scar tissue, and some light scar tissue extended into the spinal canal (Fig. 1 E). As shown in Fig. 1 (G, H and I), first of all, a similar result that the OPN was detectable in epidural scar tissue was gained. At the same time, for the condition of groups 2 and 3, the expressional levels of OPN was significantly lower than group 1. The expressional level in group 3 was significantly lower than group 2.

Combined with both Paulo Pereira and colleagues' research and the previous report (4), we hypothesized that OPN, as the major player in the formation of EF, also promotes the extension of epidural fibrotic tissue into the spinal canal. How OPN links adhesion between epidural scars and dorsal root ganglions (DRG) is unclear. Thus, this may explain some if not all of the possible mechanisms that make EF related to persistent or recurrent low back and/or leg pain after lumbar spine surgery. We think we have answered the question Paulo Pereira and colleagues raised in the end of their discussion. OPN could be a good target for preventing and/or treating EF. Undoubtedly, further research will be carried out in the future.

Chao Zhang, MD, PhD  
 Department of Orthopedics  
 Tianjin Medical University General Hospital  
 Heping area, Anshan road 154  
 Tianjin, China, 300052  
 Department of Medicinal Nanobiotechnology  
 Pirogov Russian State Medical University  
 Ostrovitianov str. 1  
 Moscow, Russia, 117997  
 Dept. of Fundamental and Applied Neurobiology

Serbsky National Research Center for Social  
 and Forensic Psychiatry  
 Kropotkinskiy 23  
 Moscow, Russia, 119991  
 E-mail: chaozhang2015@gmail.com

Vladimir P. Baklaushev, MD, PhD  
 Department of Medicinal Nanobiotechnology,  
 Pirogov Russian State Medical University  
 Ostrovitianov str. 1  
 Moscow, Russia, 117997  
 Dept. of Fundamental and Applied Neurobiology  
 Serbsky National Research Center for Social  
 and Forensic Psychiatry  
 Kropotkinskiy 23  
 Moscow, Russia, 119991  
 E-mail: serpoff@gmail.com

Melnikov P. Alexandrovich, PhD  
 Department of Medicinal Nanobiotechnology  
 Pirogov Russian State Medical University  
 Ostrovitianov str. 1  
 Moscow, Russia, 117997  
 Department of Fundamental and  
 Applied Neurobiology  
 Serbsky National Research Center for Social  
 and Forensic Psychiatry  
 Kropotkinskiy 23  
 Moscow, Russia, 119991  
 E-mail: proximopm@gmail.com

Shiqing Feng, MD, PhD  
 Department of Orthopedics  
 Tianjin Medical University General Hospital  
 Heping area, Anshan road 154  
 Tianjin, China, 300052  
 E-mail: fengsq@hotmail.com

Andrey S Bryukhovetskiy, MD, PhD  
 Federal Research and Clinical Center  
 for Specialized Types of Medical Assistance  
 and Medical Technologies  
 of the Federal Medical Biological Agency  
 28 Orekhoviy blvd  
 Moscow, Russia, 115573  
 E-mail: neurovita-as@mail.ru

Vladimir P. Chekhonin, MD, PhD  
 Department of Medicinal Nanobiotechnology  
 Pirogov Russian State Medical University  
 Ostrovitianov str. 1

Moscow, Russia, 117997  
Department of Fundamental  
and Applied Neurobiology  
Serbsky National Research Center for Social  
and Forensic Psychiatry  
Kropotkinskiy 23  
Moscow, Russia, 119991

E-mail: chekhoninnew@yandex.ru

Acknowledgment: Sponsored by China Scholarship  
Council, CSC NO. 201406940004.

Conflict of Interests

There are no potential conflict of interests and  
financial activities related to the present paper to  
disclose.

## REFERENCES

1. Pereira P, Avelino A, Monteiro P, Vaz R, Castro-Lopes JM. New insights from immunohistochemistry for the characterization of epidural scar tissue. *Pain Physician* 2014; 17:465-474.
2. Zhang C, Kong X, Liu C, Liang Z, Zhao H, Tong W, Ning G, Shen W, Yao L, Feng S. ERK2 small interfering RNAs prevent epidural fibrosis via the efficient inhibition of collagen expression and inflammation in laminectomy rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444:395-400.
3. Zhang C, Kong X, Ning G, Liang Z, Qu T, Chen F, Cao D, Wang T, Sharma HS, Feng S. All-trans retinoic acid prevents epidural fibrosis through NF- $\kappa$ B signaling pathway in post-laminectomy rats. *Neuropharmacology* 2014; 79:275-281.
4. Zhang C, Kong X, Zhou H, Liu C, Zhao X, Zhou X, Su Y, Sharma HS, Feng S. An Experimental Novel Study: *Angelica sinensis* prevents epidural fibrosis in laminectomy rats via downregulation of hydroxyproline, IL-6, and TGF- $\beta$  1. *Evid Based Complement Alternat Med* doi: 10.1155/2013/291814.
5. Brzezicki G, Jankowski R, Blok T, Klimczak A, Szymas J, Huber J, Szukala A, Siemionow M, Nowak S. Postlaminectomy osteopontin expression and associated neurophysiological findings in rat peridural scar model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36:378-385.

## In Response

We deeply appreciate the interest in our article (1) and the comments related to it. We would also like to highlight the extensive and important research carried out by the authors of this letter on epidural fibrosis and on designing strategies to prevent it [2-4].

In the experiment reported in this letter to the editor, the authors found that the epidural scar tissue was firmly adherent to the dura mater on rats that underwent laminectomy, whereas no adherence between the epidural scar tissue and the dura mater was present on animals whose lamina was left intact or perforated with a micro-drill. Moreover, the authors pointed out that the expression of osteopontin (OPN) in the epidural scar tissue was significantly decreased on specimens with intact laminae in comparison to the laminectomy ones and reached an intermediate level on specimens with a perforated lamina.

While we find these results highly relevant, we would be very pleased to have the opportunity to analyze them in a structured article, since a full explanation of the methods and discussion of the results are beyond

the scope of a short report, such as a letter to the editor. In particular, detailed descriptions of the histological sections and the exact location where the epidural scar tissue was collected on rats with intact laminae would certainly be relevant information for the reader.

Our article [1] documented, for the first time, the expression of OPN in human postoperative epidural scar tissue. Animal experiments, such as the one described by the authors of the present letter, offer an irreplaceable opportunity to control for confounding factors and to test strategies drawn to counteract the tethering effect of epidural fibrosis on the neural structures. Hopefully, further research will greatly enhance the scientific knowledge on this matter.

Paulo Pereira, MD  
Centro Hospitalar São João  
Dept of Neurosurgery  
Alameda Prof. Hernani Monteiro  
Faculty of Medicine  
University of Porto, Portugal

Department of Clinical Neurosciences  
and Mental Health  
E-mail: pereira.paulom@gmail.com

António Avelino, PhD  
Faculty of Medicine  
University of Porto  
Portugal  
Department of Experimental Biology  
E-mail: aavelino@med.up.pt

Pedro Monteiro, MD  
Centro Hospitalar São João  
Porto, Portugal  
Department of Neurosurgery  
Faculty of Medicine  
University of Porto  
Portugal  
Department of Clinical Neurosciences  
and Mental Health  
E-mail: pedrommon@gmail.com

Rui Vaz, MD, PhD  
Centro Hospitalar São João,  
Porto, Portugal  
Department of Neurosurgery  
Faculty of Medicine  
University of Porto, Portugal  
Department of Clinical Neurosciences and  
Mental Health  
E-mail: ruimcvaz@gmail.com

José Manuel Castro-Lopes, MD, PhD  
Faculty of Medicine  
University of Porto, Portugal  
Department of Experimental Biology  
E-mail: jclopes@med.up.pt

## REFERENCES

1. Pereira P, Avelino A, Monteiro P, Vaz R, Castro-Lopes JM. New insights from immunohistochemistry for the characterization of epidural scar tissue. *Pain Physician* 2014; 17:465-474.
2. Zhang C, Kong X, Liu C, Liang Z, Zhao H, Tong W, Ning G, Shen W, Yao L, Feng S. ERK2 small interfering RNAs prevent epidural fibrosis via the efficient inhibition of collagen expression and inflammation in laminectomy rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444:395-400.
3. Zhang C, Kong X, Ning G, Liang Z, Qu T, Chen F, Cao D, Wang T, Sharma HS, Feng S. All-trans retinoic acid prevents epidural fibrosis through NF- $\kappa$ B signaling pathway in post-laminectomy rats. *Neuropharmacology* 2014; 79:275-281.
4. Zhang C, Kong X, Zhou H, Liu C, Zhao X, Zhou X, Su Y, Sharma HS, Feng S. An experimental novel study: Angelica sinensis prevents epidural fibrosis in laminectomy rats via downregulation of hydroxyproline, IL-6, and TGF- $\beta$  1. *Evid Based Complement Alternat Med* doi: 10.1155/2013/291814.

**DISCUSSÃO**



Um dos dissabores de um neurocirurgião surge quando um doente a quem propôs cirurgia para alívio da sintomatologia relacionada com um processo degenerativo da coluna lombar não melhora após a intervenção. Em alguns destes casos o motivo do insucesso tem uma explicação relativamente linear. Estão neste grupo as incorreções e insuficiências na interpretação diagnóstica ou na adequação da proposta cirúrgica, complicações durante a cirurgia ou no pós-operatório, erro no nível intervencionado ou insuficiente descompressão nervosa.

Uma situação clínica distinta é a dos doentes que apresentam um resultado favorável após a intervenção cirúrgica mas, decorrido um intervalo de tempo variável, manifestam novamente sintomatologia, idêntica ou diversa da pré-operatória. Perante este quadro clínico há que reavaliar o doente e, frequentemente, solicitar exames auxiliares de diagnóstico que ajudem a esclarecer a causa da sintomatologia. Neste grupo de pacientes, os achados mais habituais são a recidiva da doença de base ou o desenvolvimento de nova patologia no nível intervencionado ou níveis adjacentes, nomeadamente uma hérnia discal, estenose canalar ou foraminal, espondilolistese ou instabilidade, dor discogénica, facetária ou sacroilíaca.

Porém, quer em situações de persistência quer de recorrência da sintomatologia ou instalação de novas queixas, não são raros os casos em que a conjugação de dados clínicos e provenientes dos meios complementares de diagnóstico não nos esclarecem adequadamente quanto à causa dos sintomas.

As técnicas invasivas de diagnóstico surgem como um instrumento de grande utilidade neste tipo de situações. Os estudos imagiológicos permitem avaliar a morfologia e situações de conflito de espaço com as estruturas nervosas, mas não distinguir entre alterações degenerativas assintomáticas e as que são causa de dor. Ao invés, as técnicas invasivas de diagnóstico testam de forma específica a hipótese de diferentes estruturas anatómicas serem causa de dor naquele doente, independentemente das alterações morfológicas presentes. Fazem parte deste grupo de técnicas os bloqueios radiculares (que investigam as raízes nervosas como causa da dor), os bloqueios dos ramos mediais dos nervos raquidianos (que pesquisam a dor com origem nas articulações interapofisárias), os bloqueios das articulações sacroilíacas e as discografias (que examinam os discos

intervertebrais como potencial fonte nocicetiva). Estes procedimentos permitem identificar com precisão a causa da sintomatologia em doentes com resultados inespecíficos nos estudos imagiológicos mas, ainda assim, há um grupo residual de cerca de 10 a 20% em que não é possível chegar a um diagnóstico concreto [33, 40, 57].

Neste cenário, é usual que o único achado a registar nas imagens de Ressonância Magnética seja a presença de um tecido no espaço epidural rodeando, mas geralmente não exercendo efeito de massa sobre o saco tecal e as raízes nervosas, compatível com um processo de fibrogranulação. Habitualmente, este tecido acompanha o sinal das estruturas neurais, oblitera a gordura epidural, impede a definição das raízes nervosas nas sequências não contrastadas e capta de forma intensa e homogénea o produto de contraste paramagnético [231, 232]. Esta captação de gadolínio resulta da presença de capilares fenestrados no tecido inflamatório, que são permeáveis ao produto e permitem a sua exteriorização dos vasos sanguíneos [88].

Em resposta a uma agressão física ou química, como é o caso da rotura de um disco intervertebral ou de uma cirurgia para remover o fragmento discal herniado, o sistema imunológico responde, promovendo a deposição de proteínas e outros componentes da matriz extracelular no local da agressão. Designa-se por fibrose a desregulação deste processo, com aumento da síntese e acumulação destas proteínas, principalmente colagénios [233, 234].

A maioria dos artigos onde foram utilizadas RM ou epiduroscopia para o diagnóstico de fibrose epidural apontam para incidências superiores a 90% em doentes operados à coluna lombar [35, 43, 73, 235]. No presente estudo foi identificada fibrose epidural em todos os doentes submetidos a epiduroscopia. A principal discordância na literatura relativamente a esta questão surge na interpretação do que é considerado patológico e na sua relação com a sintomatologia pós-operatória. Um estudo publicado em 1996 por Ross e colaboradores concluiu que os doentes com fibrose epidural extensa tinham uma probabilidade 3,2 vezes maior de apresentar recorrência de dor radicular [35]. O artigo é repetidamente referenciado e este valor reproduzido na literatura desde então. Contudo, 98% dos doentes incluídos nesse estudo apresentavam fibrose epidural na RM e a maior probabilidade de recorrência da dor radicular refere-se apenas aos que apresentavam na RM

fibrose epidural em mais de 75% da periferia do saco tecal (42,6% do total), o que relança a discussão sobre o que é ou não patológico. Estes autores descreveram um método de leitura da RM para quantificação da fibrose, dividindo o espaço epidural em 4 quadrantes e avaliando 5 cortes axiais contíguos centrados no disco intervertebral, contudo esta classificação não é habitualmente usada em contexto clínico, mas apenas em alguns trabalhos de investigação [35, 99]. Uma modificação deste método foi recentemente publicada, de forma a estimar a quantidade total de fibrose epidural no canal raquidiano após uma cirurgia [236]. Embora tenha demonstrado elevadas taxas de fiabilidade intra e interobservadores, este método também não se destina a utilização clínica diária e não dá qualquer indicação sobre a localização da fibrose. De acordo com Bosscher e Heavner, a RM tende a valorizar a fibrose localizada no espaço epidural anterior e perirradicular, enquanto a epiduroscopia inspeciona essencialmente os compartimentos posterior e pósterolateral [43].

A relação entre a presença de tecido epidural que realça na RM após a injeção de gadolínio endovenoso e os antecedentes cirúrgicos também não é linear. Kobayashi e colaboradores encontraram captação de contraste entre a raiz nervosa e o material discal herniado na RM pré-operatória de todos os doentes da sua série operados pela primeira vez a hérnias discais lombares, correspondendo a tecido adesivo perirradicular [88].

A associação entre a presença de tecido de cicatrização epidural e alterações da condução nervosa é apoiada por estudos animais. Jou e colaboradores demonstraram, num modelo de fibrose epidural em ratos com laminotomia unilateral, que a amplitude dos potenciais evocados somatossensoriais (PESS) do dermatomo de L5 se encontrava significativamente diminuída do lado operado a partir do mês após a cirurgia [74]. Noutro modelo de fibrose experimental em ratos após laminectomia bilateral de L5, Brzezicki e colaboradores confirmaram uma redução significativa da amplitude dos PESS 6 semanas após a cirurgia, em comparação com o grupo de controlo [75].

O componente clínico do presente trabalho de investigação centrou-se numa estratégia terapêutica dirigida a doentes com dor lombar crónica, com ou sem irradiação para os membros inferiores, enquadráveis num diagnóstico clínico-imagiológico de fibrose

epidural pós-operatória sintomática. As características individuais da população do estudo são apresentadas na Tabela 1.

Embora, como já discutido, a associação entre a sintomatologia e a fibrose epidural seja questionável, em nenhum dos doentes intervencionados foi encontrada outra etiologia para as queixas e em todos foi possível despertar dor concordante com a habitual estimulando áreas de tecido fibroso epidural na região da intervenção cirúrgica prévia. Em adição, com uma estratégia terapêutica dirigida à fibrose e ao processo inflamatório epidural, houve uma redução superior a 50% na intensidade da dor após a intervenção em 83,3% dos doentes, conforme detalhado no artigo *“Results of lumbar endoscopic adhesiolysis using a radiofrequency catheter in patients with postoperative fibrosis and persistent or recurrent symptoms after discectomy”* (Artigo 1).

O reduzido número de doentes incluídos na investigação clínica resulta de um apertado processo de seleção, no sentido de tentar compor um grupo de participantes o mais homogêneo possível, o que se afigura desde logo como uma tarefa complexa numa população de doentes com SCLF. Na maioria dos casos enquadráveis nesta síndrome, os exames imagiológicos permitem identificar patologia persistente ou recorrente como causa dos sintomas e apontam o caminho terapêutico a prosseguir [33, 34, 36, 57]. Num grupo adicional de doentes os testes diagnósticos invasivos permitem localizar a origem da dor nas articulações interapofisárias ou sacroilíacas, orientando, de igual forma, a proposta terapêutica [33]. Por último, uma parcela significativa de doentes com sintomatologia persistente ou recorrente após cirurgia lombar responde de forma satisfatória ao tratamento farmacológico ou a medidas conservadoras, como a fisioterapia, ou apresentam pouca limitação funcional para justificar um procedimento invasivo adicional. Com a aplicação destes critérios sucessivos, obteve-se ao longo de 28 meses um grupo de 24 doentes da Consulta Externa de Neurocirurgia do Centro Hospitalar São João que cumpriam todos os critérios definidos para participação no estudo. Nesta amostra, com uma potência estatística de 80% e um nível de significância de 0,05 é possível detetar uma diferença de 1,5 pontos, considerada a *“minimal important change”*, nas medidas de *outcome* primário, designadamente, a intensidade da dor lombar e no membro inferior, avaliadas numa Escala Visual Analógica (VAS) [237]. Considerando o período de 12 meses de seguimento após a intervenção, o trabalho de investigação desenrolou-se ao longo de 40 meses. Takeshima e

colaboradores, utilizando um processo de triagem análogo, selecionaram em 6 anos 28 doentes para realização de epiduroscopia [229]. Avenallal e colaboradores, numa população de 133 doentes com SCLF avaliada de acordo com um algoritmo pré-definido, identificaram, ao longo de 2 anos, 18 candidatos para realização de epiduroscopia [57].

O grupo de doentes com SCLF selecionado de acordo com o processo indicado e nos quais será mais provável a contribuição da fibrose epidural para a sintomatologia apresenta, com frequência, quadros algícos com características atípicas e etiologias provavelmente multifatoriais [40]. Em conformidade, os doentes incluídos nesta investigação apresentavam combinações variáveis de dor axial e irradiada aos membros inferiores com componentes mecânicos, inflamatórios e neuropáticos. Todos referiam dor na região lombar e apenas um não apresentava irradiação distal. Por este motivo, não se considerou adequada a criação de subgrupos baseada nas características da dor.

A inclusão de doentes, quer com sintomatologia persistente, quer recorrente após a cirurgia lombar, merece discussão adicional. Em teoria, como atrás analisado, teríamos dois grupos distintos, tanto do ponto de vista clínico como, decerto, etiológico. Efetivamente, isso é verdade para a maioria dos doentes nos quais os exames complementares de diagnóstico apontam o motivo da sintomatologia. De uma forma simplista, nas situações de queixas que se mantêm após a cirurgia constatamos a persistência de patologia e, nos casos de sintomas recorrentes, encontramos novos problemas. No presente estudo foram excluídos doentes com sintomas persistentes após a cirurgia nos quais os exames complementares mostraram uma descompressão insuficiente das estruturas nervosas ou complicações peroperatórias. De igual modo, não foram incluídos nesta investigação doentes que desenvolveram sintomas idênticos ou distintos dos pré-operatórios após um intervalo de tempo no qual apresentaram uma evolução clínica favorável e cujos meios complementares de diagnóstico evidenciaram recidiva herniária, estenose, dor facetária ou instabilidade no nível intervencionado, patologia em localização diversa ou complicações pós-operatórias. No entanto, nos doentes que não apresentam alterações significativas nos meios complementares de diagnóstico, e tomando como referência o grupo incluído neste estudo, esta distinção é menos clara. Tentando sistematizar, encontrámos diferentes padrões de evolução da sintomatologia:

- a) manutenção de queixas após a cirurgia, sem alteração significativa ou com melhoria ligeira em relação ao pré-operatório;
- b) melhoria da sintomatologia ou parte dela após a cirurgia, embora com queixas persistentes significativas e posterior agravamento após um intervalo de tempo variável;
- c) desaparecimento dos sintomas ou queixas residuais mínimas após a cirurgia, com ressurgimento após um intervalo de tempo variável;
- d) variação significativa ao longo do tempo.

No nosso grupo de estudo encontramos 4 doentes em que a evolução da dor se enquadra melhor no padrão descrito na alínea a), 12 na b), 5 na c) e 3 na d). É de realçar que este grupo não inclui doentes que estiveram sintomáticos após a cirurgia e melhoraram espontaneamente ou em resultado de outros procedimentos terapêuticos, que configurariam ainda perfis evolutivos adicionais. Conclui-se, assim, que a distinção clássica entre sintomas persistentes ou recorrentes é pouco apropriada para esta população. Mesmo considerando um subgrupo de “queixas persistentes”, com os 4 doentes integráveis na definição da alínea a), e outro de “queixas recorrentes”, com os 5 da alínea c), restariam 15 doentes (62,5% do total) difíceis de enquadrar nesta classificação. Assim, considerámos existir um *continuum* em vez de uma dicotomia nos padrões de evolução da sintomatologia dos doentes incluídos no estudo, pelo que não foi efetuada qualquer compartimentação, apesar de mantermos referências à nomenclatura clássica (“persistente” e “recorrente”), quer no artigo publicado, quer na presente dissertação.

Uma publicação recente sugere que o estado pós-menopáusico possa ser um fator de risco para a formação de fibrose epidural, baseada num estudo experimental no qual as ratas ooforectomizadas apresentaram mais fibrose epidural às 4 e 8 semanas após a laminectomia do que o grupo de controlo [50]. É conhecido o efeito inibidor dos estrogénios na proliferação dos fibroblastos e na síntese de colagénio [238, 239]. Contudo, a nossa série inclui apenas 3 doentes pós-menopáusicas à data da discectomia, o que não nos permite corroborar a hipótese de que esta característica se afirme como um fator de risco acrescido para o desenvolvimento de um quadro clínico de fibrose epidural pós-operatória sintomática.

Durante a epiduroscopia é possível realizar distintos gestos terapêuticos: irrigação epidural e conseqüente diluição de mediadores inflamatórios e substâncias tóxicas, lise de aderências e instilação de fármacos [209]. Dado que o objetivo primário do estudo foi investigar e tentar otimizar o benefício terapêutico da técnica, optou-se pela conjugação destes procedimentos de forma sistemática em todos os doentes, em detrimento da análise do contributo de cada um para o resultado clínico. Os resultados obtidos traduzem, assim, potenciais benefícios sinérgicos dos diversos gestos terapêuticos efetuados durante a epiduroscopia. Em todos os doentes foi instilado soro fisiológico no espaço epidural e realizada lise de aderências epidurais na região onde a estimulação mecânica despertou dor concordante, seguida da aplicação de betametasona e bupivacaína no mesmo local.

A análise individual da eficácia clínica de cada procedimento implicaria a randomização de populações equivalentes em subgrupos nos quais apenas uma das intervenções terapêuticas seria realizada. Para além de um número de doentes muito superior (o que, pelos motivos acima explanados, obrigaria à extensão do estudo durante um longo período de tempo), esta estratégia acarretaria inconvenientes e dificuldades adicionais. Desde logo, a instilação de soro fisiológico no espaço epidural é um procedimento inerente à técnica, por forma a distender o espaço epidural e permitir a visualização endoscópica das estruturas intracanales, pelo que a diluição de substâncias no espaço epidural ocorreria em todos os subgrupos. Por outro lado, a ministração de fármacos anti-inflamatórios no local onde é realizada a lise de aderências epidurais afigura-se como um complemento lógico do procedimento, uma vez que a lesão tecidual se associa a uma resposta inflamatória [240], pelo que não nos pareceu adequado não ministrar estes fármacos em alguns dos doentes. Especificamente, os corticosteroides mostraram ter um efeito retardador da proliferação dos fibroblastos em culturas destas células em monocamada [241]. No mesmo estudo, a bupivacaína demonstrou ser tóxica para os fibroblastos em concentrações muito inferiores às utilizadas clinicamente em injeções epidurais, desconhecendo-se as implicações clínicas desse facto. Por último, a conjugação de gestos terapêuticos durante o mesmo procedimento abre a possibilidade de interferir com diferentes mecanismos da dor e de criar sinergias entre os respetivos resultados, potenciando o benefício clínico numa população de doentes com dor crónica refratária multifatorial [212].

Ainda assim, os resultados expectáveis de alguns procedimentos isolados podem ser inferidos da literatura. Num estudo randomizado publicado recentemente por Manchikanti e colaboradores sobre a eficácia de injeções epidurais caudais com uma mistura de lidocaína e betametasona em doentes com SCLF, a duração média do alívio da dor após o procedimento foi de apenas 5,5 semanas [242]. Os mesmos investigadores publicaram outro estudo randomizado comparando um conjunto de doentes idêntico ao supracitado, submetido a injeções epidurais caudais, com outro grupo, no qual foi realizada lise de aderências epidurais com um cateter percutâneo (não endoscópica), seguida de ministração da mesma mistura farmacológica e cloreto de sódio hipertónico. Neste segundo grupo, a duração média do alívio da dor foi de cerca de 12 semanas [213]. Na nossa série de doentes, 6 meses após a epiduroscopia 63% dos doentes mantinham uma redução da dor superior a 50% em relação ao valor basal, o que sustenta a possibilidade de um benefício adicional da lise endoscópica de aderências epidurais com cateter de radiofrequência e, eventualmente, da irrigação epidural com maiores volumes de soro fisiológico, em relação à adesiólise percutânea. Birkenmaier e colaboradores publicaram um estudo experimental no qual efetuaram uma análise biomecânica da adesiólise percutânea e concluíram que o procedimento não tem um efeito mecânico relevante na lise das aderências epidurais [197]. Com efeito, em condições que pretendem simular um procedimento clínico, as forças axiais e de torção na extremidade distal do cateter foram de 1 a 2 Newton e 0,01 Newton, respetivamente, muito inferiores à resistência à tração do tecido de cicatrização epidural admitida pelos autores. Do mesmo modo, o fluxo máximo de soro fisiológico obtido usando injeção manual com seringas “Luer lock” de 5 ou 10 ml foi inferior a 0,5 ml/s, o que não produz um efeito hidráulico relevante. Em contrapartida, a epiduroscopia permite a utilização de instrumentos, como os cateteres Fogarty e de radiofrequência e a pinça de biópsia, sob visualização endoscópica, o que possibilita a manipulação do tecido fibroso e a confirmação visual da adesiólise.

Tal como discutido no Artigo 1, a utilização de maiores volumes de soro fisiológico no espaço epidural parece-nos um ponto a considerar durante a realização da epiduroscopia. Num artigo publicado no início de 2014 sobre lise de aderências epidurais, Lee e colaboradores consideraram haver uma evidência sólida de que os volumes de soro utilizados são um dos principais responsáveis pelo benefício do procedimento [63]. Contudo,



esta conclusão foi essencialmente baseada num estudo de revisão referente a publicações sobre injeções epidurais, nas quais o volume máximo utilizado foi de 42 ml, bem inferior ao que é usado em procedimentos epiduroscópicos [243]. Hsu e colaboradores, numa análise retrospectiva de doentes submetidos a lise percutânea de aderências epidurais, não encontraram diferenças nos volumes injetados no espaço epidural entre os doentes com resultados positivos e negativos mas, também neste estudo, os volumes médios utilizados foram cerca de 20 ml [244]. Não se encontram referências na bibliografia à influência do volume de soro aplicado no espaço epidural durante a epiduroscopia no resultado do procedimento. Pelo contrário, as alusões a esta questão são no sentido de limitar o volume injetado, dado o risco de complicações resultantes do aumento da pressão epidural [55, 199, 208, 216, 226]. Alguns autores recomendam que o volume máximo a utilizar não ultrapasse 100 ml [55, 216]. No grupo de doentes da nossa série utilizámos volumes até 650 ml no espaço epidural sem que daí resultasse qualquer complicação pós-operatória, pelo que, desde que respeitadas as recomendações sugeridas no artigo, a instilação de maiores volumes de soro poderá ser segura e, eventualmente, traduzir-se numa mais-valia adicional do procedimento. Parecem-nos particularmente importantes neste contexto a injeção lenta do soro fisiológico em pequenos *boluses* e a inexistência de sistemas valvulares no epiduroscópio, que impeçam o refluxo do soro injetado, o que se traduziria num aumento significativo da pressão epidural. Apenas um doente referiu, durante a intervenção, cervicalgias após infusão de 200 ml de soro fisiológico no espaço epidural, que reverteram espontaneamente com atitude expectante, permitindo a instilação de mais 80 ml até ao final da epiduroscopia. Contudo, dado o limitado número de doentes, mantém-se a recomendação de uma vigilância clínica apertada durante o procedimento até que esta segurança possa ser comprovada numa amostra mais alargada.

Consideramos a epidurografia uma ferramenta útil durante o procedimento. Um estudo animal recente levantou a possibilidade de indução de uma resposta inflamatória local pelo produto de contraste injetado no espaço epidural [245]. Contudo, por se tratar de um estudo isolado, se desconhecemos implicações clínicas e a epidurografia ser uma técnica com longa tradição clínica [246], embora estejamos atentos a eventuais publicações relacionadas com o seu perfil de segurança, continuamos a utilizar este procedimento. Realizámos, por rotina, um epidurograma no início da intervenção, com a extremidade do

endoscópio a nível de S1-S2, que nos permitiu identificar, em dois terços dos doentes, defeitos no preenchimento da coluna de contraste, quer a nível do canal vertebral, quer perirradicular. Em todos estes casos comprovámos, durante a epiduroscopia, a presença de aderências epidurais significativas nas zonas correspondentes, o que confirma o valor diagnóstico da técnica. Assim, as imagens obtidas levaram-nos a direcionar o epiduroscópio preferencialmente para estas regiões, embora a exploração e intervenção terapêutica no espaço epidural tenham sido determinadas, sobretudo, pela resposta dos doentes à estimulação dos tecidos, nomeadamente, ao referirem dor sobreponível à habitual. Nos casos em que o epidurograma inicial mostrou defeitos de preenchimento, realizámos uma nova injeção de contraste após a adesiólise, para confirmar se foi possível restabelecer a permeabilidade do espaço epidural. Tal como referido no Artigo 1, no grupo de doentes incluído no estudo, as alterações no epidurograma de controlo foram mais evidentes nas situações de bloqueio endocanal do que perirradicular. Em todos os doentes com bloqueio endocanal foi possível após a adesiólise visualizar a progressão cranial do produto de contraste.

Igarashi e colaboradores publicaram um estudo no qual investigaram por epiduroscopia o canal vertebral de 32 doentes e concluíram que os que tinham antecedentes de anestesia epidural apresentavam alterações inflamatórias, com fibrose, aderências e tecido de granulação no compartimento epidural, sugerindo que essas alterações foram induzidas pela anestesia epidural [247]. Em adição, o tecido fibroso era mais denso nos doentes com mais de um procedimento anestésico epidural prévio. Kitamura e colaboradores, num estudo semelhante, descreveram sinais de hemorragia ou congestão no espaço epidural em 4 dos 5 doentes com antecedentes de analgesia epidural com um cateter mantido durante 7 a 14 dias [248]. Em contrapartida, nenhum dos 9 elementos do grupo de controlo em que foi visualizado o espaço epidural mostrou estas alterações. Embora alguns autores tenham admitido a possibilidade de a ministração de fármacos no espaço epidural poder contribuir para a formação de aderências e fibrose, parece mais provável que o aparecimento de fibrose epidural associado à utilização prolongada desta via resulte de uma reação à presença dos materiais sintéticos de composição dos cateteres [249-253]. Num estudo experimental efetuado em porcos, Kitsou e colaboradores não encontraram aderências no espaço epidural 20 dias após a injeção local de iopamidol,

acetato de metilprednisolona ou ropivacaína [245]. Contudo, os níveis onde foi injetado o produto de contraste evidenciaram uma resposta inflamatória local estatisticamente distinta dos demais, cujas consequências e eventuais implicações clínicas será necessário investigar. Não se encontram na literatura referências à indução da formação de fibrose por procedimentos epiduroscópicos.

As curvas de evolução da intensidade da dor e incapacidade apresentadas no artigo apresentam a morfologia expectável para um procedimento que se traduz num benefício clínico, que se vai atenuando ao longo do tempo. Contudo, quando analisamos individualmente os gráficos de cada doente, deparamos com evoluções atípicas e, por vezes, aberrantes, com grandes flutuações ao longo do tempo como, por exemplo, as representadas nas figuras 1 e 2. Os valores individuais para cada doente e altura da avaliação referentes à dor lombar e nos membros inferiores são apresentados nas Tabelas 2 e 3.

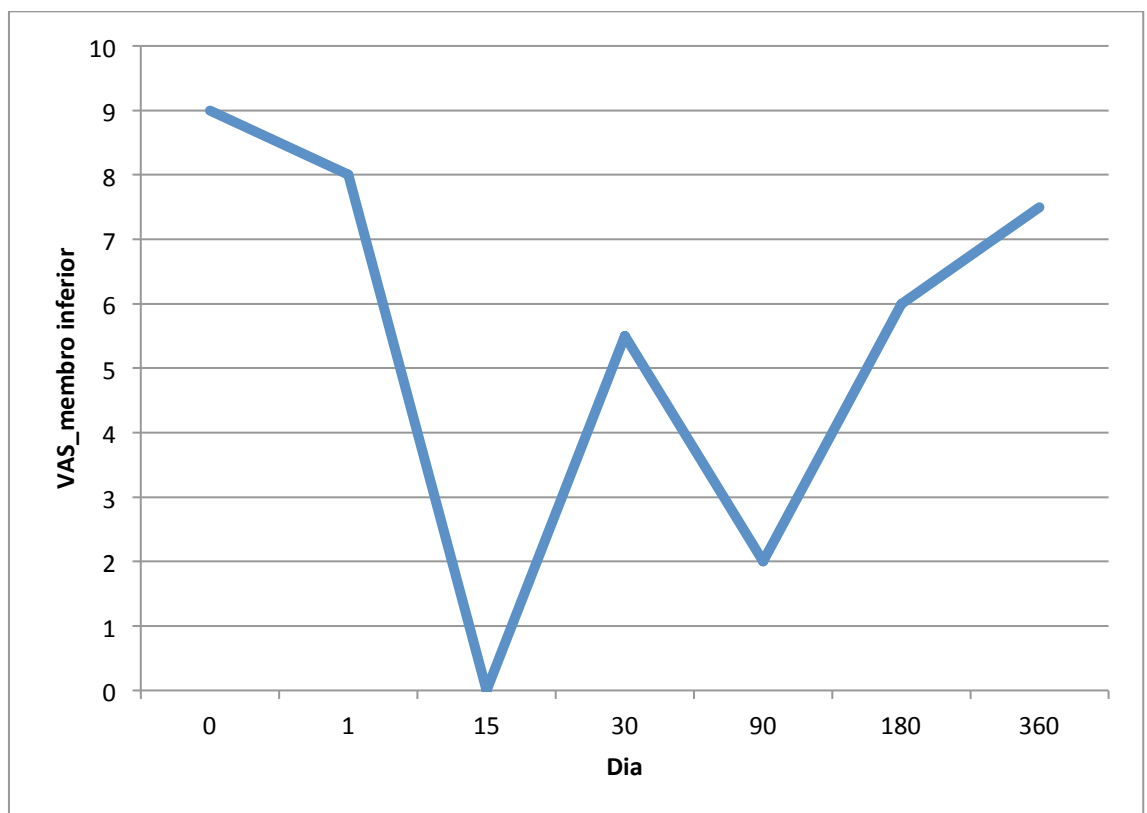


Figura 1 – Evolução da intensidade da dor no membro inferior do doente nº5

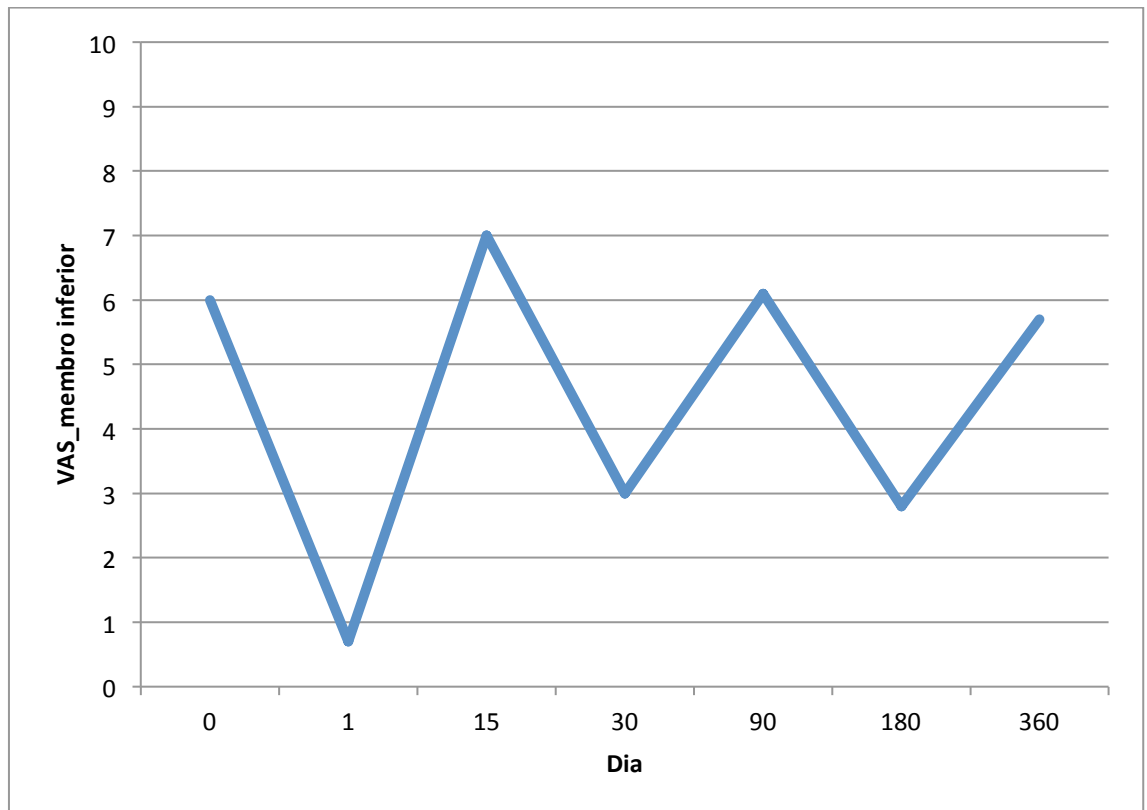


Figura 2 – Evolução da intensidade da dor no membro inferior do doente nº10

Esta problemática é recorrente quando tentamos avaliar de uma forma objetiva uma experiência subjetiva e multifacetada como a dor [254]. Embora fosse pedido aos doentes que indicassem a intensidade média da dor na véspera do momento da avaliação, um número significativo deles teve dificuldade em marcar um ponto na linha decimétrica. Ferraz e colaboradores mostraram que a confiabilidade entre as avaliações da intensidade da dor em 2 momentos (*test-retest reliability*) numa Escala Visual Analógica (VAS) é menor em doentes analfabetos [255]. Embora apenas uma das doentes do nosso estudo fosse iletrada, não notámos uma associação entre a flutuação dos valores da VAS e o nível de escolaridade. Em contrapartida, esta flutuação foi mais frequente nos doentes cuja avaliação pelo “*Distress and Risk Assessment Method*” sugeriu patologia depressiva ou somatização [256]. A dor prolongada habitualmente associa-se a depressão, dificuldade em lidar com o problema, perda de autoestima, incapacidade física e funcional e alteração da qualidade de vida [14, 257]. Sendo a dor uma vivência, influenciada por múltiplos fatores biológicos, psicológicos e sociais, não é de estranhar que a conjugação de todos eles condicione a resposta do doente quando lhe é pedido que a quantifique [258].

Também a evolução da incapacidade ao longo do tempo, avaliada pelo “*Oswestry Disability Index*” (ODI), apresentou em alguns doentes desvios significativos em relação à curva das médias. Os valores individuais para cada doente e altura da avaliação são apresentados na Tabela 4.

Ostelo e colaboradores publicaram em 2008 um artigo com o objetivo de definir parâmetros de consenso internacional sobre a “*minimal important change*” (MIC) em diversas escalas relacionadas com dor e funcionalidade para utilização clínica em doentes com lombalgia [237]. O trabalho baseou-se numa revisão da literatura e nas recomendações de um painel de especialistas e investigadores e definiu esta MIC como uma alteração de 30% em relação ao valor basal ou valores absolutos de 15/100 para a VAS e 10/100 para o ODI. Aplicando estas recomendações aos 19 doentes da nossa população que apresentavam dor lombar significativa (pelo menos 5/10 na VAS) obteremos uma taxa de resposta inicial ao tratamento de 89%, de 78% entre o 1º e o 6º meses e de 71% aos 12 meses após a epiduroscopia. Em relação à funcionalidade, avaliada através do ODI, a proporção de doentes da mesma população que apresentou uma melhoria em relação aos valores basais superiores à MIC foi de 61% ao mês, 50% entre os 3 e os 6 meses e 47% ao ano.

A evolução da incapacidade nem sempre acompanhou a da dor, como acontece, por exemplo, no doente representado na Figura 3. Para além de sugerir uma má correlação entre a intensidade da dor e a incapacidade em alguns doentes, o ODI não avalia apenas incapacidade decorrente de patologia raquidiana, pelo que outros problemas de saúde poderão influenciar a pontuação final. Estes factos poderão ajudar a explicar uma melhoria menos acentuada no ODI do que na VAS de dor lombar e nos membros inferiores e reforçam a necessidade de avaliação de múltiplos parâmetros, com sensibilidades variáveis para distintos componentes da dor, quando se investigam procedimentos terapêuticos em doentes com dor crónica.



Figura 3 – Evolução da intensidade da dor lombar e no membro inferior e do ODI no doente nº3

O “*Stanford score*” foi desenvolvido por Carragee e Kim para avaliar a evolução clínica de doentes com dor radicular provocada por hérnia discal lombar tratados quer de forma cirúrgica, quer conservadora [259]. A escala analisa 4 parâmetros, que são pontuados numa escala de 0 a 10, correspondendo valores mais altos a um melhor resultado clínico: intensidade da dor radicular (0: intensa, intolerável e constante; 10: ausência), uso e tipo de medicação analgésica (0: opiáceos diários; 2: opiáceos ocasionais; 5: não-opiáceos diários; 8: não-opiáceos ocasionais; 10: sem medicação), restrição das atividades físicas diárias (0: restrição completa devido aos sintomas; 10: nenhuma restrição) e satisfação global com o resultado do tratamento (0: completamente insatisfeito; 10: completamente satisfeito).

As pontuações individuais de cada um dos parâmetros do “*Stanford score*”, bem como o valor global, correspondendo à média aritmética dos 4 parâmetros, são apresentados na Tabela 5. Um mês após o procedimento 47,8% referiam ausência de dor radicular e aos 12 meses esta taxa era de 40,9%. A percentagem de doentes sem necessidade de medicação analgésica diária era 78,3% às 2 e 4 semanas, 73,9% aos 3 meses, 56,5% aos 6 e 63,6% aos 12 meses após a epiduroscopia. Seis e doze meses após a intervenção, apenas 4 e 2 doentes, respetivamente, apresentavam um índice de satisfação com o resultado do tratamento inferior a 50%. Os índices médios de satisfação foram 79% às 2 semanas, 80% ao mês, 75% dos 3 meses, 70% aos 6 e 67% aos 12 meses. Estes resultados,

bem como os discutidos no artigo, traduzem indicadores bastante favoráveis numa avaliação clínica multimodal, especialmente tendo em conta que se referem a uma população de doentes com dor de longa duração e resistente a múltiplos tratamentos prévios.

O instrumento de medição “*Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey*” (SF-36) foi utilizado para avaliar o estado de saúde e sua evolução dos doentes submetidos a epiduroscopia após agosto de 2011 [260, 261]. Esta inclusão foi decidida na discussão do relatório do ano probatório do presente projeto de investigação. Os resultados individuais em cada dimensão do questionário são apresentados na Tabela 6. Neste contexto, apenas 12 doentes (50%) foram abrangidos por esta avaliação o que, naturalmente, limita a significância estatística e a generalização dos resultados. Ainda assim, como discutido no artigo, encontraram-se melhorias estatisticamente significativas nas dimensões “Função física” e “Dor” aos 6 e 12 meses após a intervenção. A utilização deste instrumento de avaliação nos doentes submetidos a epiduroscopia mais recentemente (e, portanto, não incluídos nesta análise) e a intervir no futuro permitirá esclarecer melhor a modificação do estado de saúde em consequência do procedimento.

Na série de doentes incluídos no estudo há apenas a registar uma complicação pós-operatória, nomeadamente, um défice radicular sensitivo que regrediu espontaneamente após 48 horas. Este resultado vem de encontro aos dados da literatura, que apontam a epiduroscopia como um procedimento seguro e com baixa morbilidade [200].

Os resultados globais da presente investigação clínica apontam para um benefício terapêutico do conjunto de procedimentos efetuados durante a realização da epiduroscopia numa população de doentes com antecedentes de cirurgia raquidiana lombar e dor crónica interferindo com a qualidade de vida, selecionada de acordo com os parâmetros indicados.

A evolução clínica decorrente dos gestos terapêuticos não pode ser diferenciada da atribuível a efeito placebo ou a outros fatores externos ao procedimento. Contudo, vários dos doentes incluídos não tinham experimentado alívio significativo com tratamentos anteriores, incluindo técnicas de reabilitação, acupunctura, osteopatia, infiltrações epidurais e outras técnicas percutâneas, nem com a própria cirurgia, pelo que não parece provável que melhorias com a significância estatística e clínica das obtidas se possam atribuir maioritariamente a um fenómeno placebo. Ainda assim, é um facto que o efeito placebo

tende a ser subvalorizado na avaliação dos resultados de técnicas percutâneas [212]. Gerdesmayer e colaboradores, num ensaio randomizado com dupla ocultação e controlado com placebo para avaliação da adesiólise percutânea em doentes com dor radicular lombar crónica encontraram uma melhoria significativa e progressiva no grupo placebo ao longo dos 12 meses seguintes à intervenção [214]. Com efeito, 3 meses após o procedimento, 29% dos doentes deste grupo apresentavam uma melhoria superior a 50% na VAS, passando para 39% aos 6 meses e 69% aos 12 meses. No entanto, as melhorias superiores a 50% no ODI são mais modestas, com 17% aos 3 meses, 11% aos 6 e 35% aos 12 meses. O estudo refere apenas a presença de dor radicular, desconhecendo-se se os doentes apresentavam dor lombar significativa associada e não especifica o número de doentes com antecedentes de cirurgia lombar. Neste contexto, os resultados do referido estudo não nos permitem inferir a amplitude do efeito placebo expectável na nossa população de doentes, embora seja de admitir que possa ser significativa. Em adição, o benefício terapêutico com a intervenção no nosso estudo dilui-se ao longo do tempo, ao contrário do que acontece na publicação apresentada, quer no grupo de adesiólise percutânea, quer no grupo de controlo. A interferência de fatores externos na evolução clínica é uma justificação plausível para a flutuação da intensidade dos sintomas ao longo do tempo manifestada por alguns doentes, como atrás se reportou. Porém, estes fatores tendem a ser aleatórios e são tidos em consideração nos modelos de análise estatística dos dados, pelo que não comprometem a validade dos resultados.

As conclusões do presente estudo não podem ser extrapoladas para doentes que não cumpram os critérios de seleção definidos no protocolo de investigação nem à generalidade dos casos de “síndrome da cirurgia lombar falhada”. A pesquisa sistemática de um diagnóstico preciso, baseado na clínica, meios complementares e técnicas percutâneas mantém-se como *gold standard* na investigação e consequente orientação terapêutica destes casos. Só após uma meticulosa exclusão das causas mais frequentes para a sintomatologia deverá ser considerada e discutida com o doente a hipótese de realização da epiduroscopia como procedimento diagnóstico e terapêutico.

Como já referido, a conjugação de procedimentos durante a epiduroscopia poderá ser uma das mais-valias da técnica, embora estudos com maior número de doentes, que permitam a randomização entre subgrupos nos quais são isoladas ou associadas diferentes



combinações de gestos terapêuticos, possam vir a demonstrar qual ou quais têm maior influência no resultado clínico.

A principal pergunta que fica por responder é quais são os doentes com maior probabilidade de beneficiar com o procedimento. O número limitado de casos incluídos neste estudo não permite uma adequada análise de subgrupos. Esta questão foi recentemente abordada por Hsu e colaboradores, num estudo retrospectivo englobando 115 doentes, tendo os autores concluído que a idade mais elevada e menor intensidade da dor se associavam a um resultado mais favorável [244]. Contudo, o trabalho refere-se a adesiólise percutânea e não endoscópica e a idade a partir da qual os autores encontraram melhores resultados após o procedimento foi 81 anos, incluindo este grupo apenas 16% dos doentes intervencionados no referido trabalho e nenhum dos participantes no nosso estudo. Takeshima e colaboradores encontraram melhores resultados após adesiólise mecânica endoscópica em doentes com dor radicular comparando com os que apresentavam predomínio de dor lombar [229]. No entanto, o reduzido número de participantes incluídos em cada subgrupo (9 e 10, respetivamente) e a afirmação de que todos os doentes com dor radicular apresentavam fibrose a nível foraminal limitam a segurança e generalização destas conclusões. Choi e colaboradores publicaram um estudo retrospectivo sobre fatores preditivos do resultado da adesiólise percutânea em doentes com estenose lombar e SCLF [198]. Porém, apenas 35% dos doentes tinham antecedentes de cirurgia lombar e os únicos fatores de bom prognóstico encontrados foram precisamente a inexistência de cirurgia prévia e a presença de compressão radicular dor hérnia discal. Uma publicação recente refere melhores resultados após adesiólise percutânea em doentes com antecedentes de cirurgia descompressiva lombar quando comparados com o subgrupo submetido a artrodese [262]. Estudos futuros com maior número de doentes, respeitando critérios de inclusão e exclusão bem definidos, poderão clarificar esta questão e ajudar os clínicos a selecionar para adesiólise endoscópica os doentes com maior possibilidade de beneficiarem com a intervenção.

O principal mecanismo apontado na literatura para relacionar a presença de fibrose epidural com a dor axial ou irradiada vivenciada por alguns doentes com antecedentes de cirurgia lombar é a ancoragem da *dura mater* e raízes nervosas às paredes do canal vertebral. A consequente limitação da mobilidade destas estruturas explicaria a instalação ou agravamento dos sintomas com os movimentos da coluna lombar ou com o estiramento das raízes da *cauda equina* no teste de Lasègue [76, 88]. No entanto, este mecanismo mecânico afigura-se limitado na explicação dos casos de persistência dos sintomas após a cirurgia e na grande variabilidade do intervalo livre de sintomas nos doentes com queixas recorrentes. A fibrose epidural resulta da invasão da loca cirúrgica por fibroblastos provenientes dos músculos e periósseo adjacentes e da deposição de colagénio no espaço epidural [48, 99]. Admitindo apenas este mecanismo fisiopatológico da ancoragem ou compressão provocadas pela fibrose epidural, seriam expectáveis um intervalo assintomático após a cirurgia, um período de tempo típico até à reinstalação dos sintomas e uma correlação entre a quantidade de fibrose e o quadro clínico. Embora Masopust e colaboradores tenham definido este quadro clínico de fibrose epidural pós-operatória sintomática como uma dor com características distintas da pré-operatória, instalando-se 3 a 12 meses após a cirurgia e com agravamento insidioso, este padrão não se verifica em grande parte dos doentes, como foi o caso de mais de 80% da população do nosso estudo [62].

Outros mecanismos patofisiológicos associados à dor radicular, que poderão estar implicados em situações de fibrose epidural e SCLF, são alterações na microcirculação e nutrição das raízes nervosas por difusão através do líquido cefalorraquidiano, delas resultando congestão vascular, desmielinização, bloqueio da condução axonal, isquemia e formação de edema intraneural [78-81].

O estudo publicado no artigo “*New insights from immunohistochemistry for the characterization of epidural scar tissue*” (Artigo 2) visou investigar uma hipótese alternativa para a explicação da dor associada à fibrose epidural lombar, designadamente, a presença de fibras nervosas nocetivas no tecido de cicatrização. O espaço epidural anterior é ricamente innervado por fibras dos ramos meníngeos dos nervos raquidianos, do plexo nervoso do ligamento longitudinal comum posterior e de pequenos ramos dos plexos nervosos perivasculares das artérias segmentares [263]. Estas fibras nervosas poderiam

crescer e inervar o tecido fibroso epidural, de modo análogo ao que ocorre nos discos intervertebrais degenerados, em que há crescimento de fibras nervosas para a zona interna do anel fibroso [264]. Caso esta hipótese se verificasse, as terminações nervosas no tecido fibroso epidural poderiam ser ativadas por estímulos mecânicos, o que poderia explicar o agravamento da dor com a atividade e a mobilização da coluna lombar em grande parte dos doentes. De igual modo, estímulos químicos, designadamente mediadores inflamatórios provenientes do disco intervertebral, articulações interapofisárias ou do próprio processo de fibrogranulação [265-268], poderiam ativar as terminações nervosas sensitivas epidurais, tal como ocorre na região superficial do anel fibroso ou nas cápsulas sinoviais das articulações interapofisárias [68, 269-271]. Com efeito, as fibras nervosas das cápsulas e superfícies articulares interapofisárias sintetizam substância P (SP), *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) e *vasoactive intestinal peptide* (VIP) e concentrações elevadas destes neuropeptídeos surgem também no gânglio raquidiano em resposta a lesões do anel fibroso do disco intervertebral [14, 272]. Em adição, a ativação destas fibras nervosas poderia induzir contraturas reflexas nos músculos paravertebrais, tão habituais nestes doentes, como acontece com a estimulação de terminações nervosas nos discos intervertebrais e articulações interapofisárias [273].

Caso se confirmasse a presença de terminações nervosas no tecido fibroso epidural, esse facto ajudaria também a compreender a resistência da sintomatologia dolorosa à generalidade das estratégias terapêuticas, uma vez que nenhuma atuaria de forma direta sobre a etiologia da dor. Na mesma linha de raciocínio, algumas situações de dor persistente após a cirurgia poderiam dever-se à presença de terminações nervosas no tecido de fibrogranulação epidural induzido pelo efluxo de material discal para o espaço epidural e que persistiriam após a intervenção [47, 80, 210, 211]. Na nossa população de doentes incluídos no estudo clínico dois terços mantiveram dor lombar ou irradiada aos membros inferiores significativa após a cirurgia.

Tal como discutido no Artigo 2, a ausência sistemática de imunorreatividade nas 15 amostras de tecido fibroso epidural, obtidas em locais onde a estimulação mecânica despertou nos doentes uma dor semelhante à habitual, usando um anticorpo monoclonal contra a beta 3-tubulina não apoia a hipótese em estudo. Dado que a beta 3-tubulina é uma proteína do citoesqueleto considerada específica da diferenciação neural [274] e que a

reação foi controlada com processamento paralelo de tecido humano que mostrou imunorreatividade para a proteína, conclui-se que este estudo não evidenciou a presença de fibras nervosas no tecido fibroso localizado no espaço epidural posterior e perirradicular.

Embora este seja um resultado negativo, a sua publicação foi considerada relevante. Por um lado, a ausência de fibras nervosas no tecido fibroso epidural posterior contrasta com a rica inervação do espaço epidural anterior através dos ramos meníngeos dos nervos raquidianos e do sistema nervoso simpático [89, 90, 275-277]. Fibras não mielinizadas e pequenas fibras nervosas mielinizadas foram descritas no tecido adesivo perirradicular adjacente a hérnias discais, localizadas neste compartimento epidural anterior [88]. Por outro lado, a ausência de fibras nervosas no tecido fibroso epidural posterior contraria a hipótese de Schuetze de que a dor despertada durante um teste de provocação epidural pudesse resultar da estimulação direta de um ramo meníngeo do nervo raquidiano intrincado no processo fibroso [91]. Por último, a não demonstração do tecido fibroso epidural como uma estrutura inervada e potencialmente nocicetiva, apoia de forma indireta os mecanismos patofisiológicos de relação entre a fibrose e a dor propostos na literatura, nomeadamente a ancoragem das estruturas neurais e a presença de inflamação crónica no local, e incita ao prosseguimento da investigação de estratégias terapêuticas dirigidas a estes mecanismos como forma de procurar um alívio da sintomatologia algica dos doentes.

Outra linha de investigação desenvolvida e publicada no Artigo 2 foi a pesquisa de osteopontina no tecido de cicatrização epidural em doentes com antecedentes de cirurgia na coluna lombar. Embora o papel da OPN na formação da fibrose epidural e na resposta neural à presença desse tecido tenha sido demonstrado num estudo animal, realizado num modelo de laminectomia em ratos, não se encontram referências na literatura à presença de OPN no tecido fibroso epidural humano [75].

Uma outra investigação em ratos, referida por Zhang e colaboradores numa carta ao editor da revista *Pain Physician* a propósito do nosso Artigo 2, levanta a hipótese de a OPN promover a extensão do processo fibroso para o interior do canal vertebral e a adesão entre este tecido e os gânglios raquidianos [278]. Contudo, tratando-se de uma comunicação breve e não de um artigo estruturado, não ficam claros os resultados do estudo que suportam esta hipótese.

Na investigação que realizámos, para além da demonstração, por técnicas de imunofluorescência, da existência de OPN em todas as biópsias de tecido de cicatrização epidural humano, não se identificou esta glicoproteína nas amostras de anel fibroso do disco intervertebral nem de ligamento amarelo. Estes resultados indiciam uma função específica da OPN no processo de fibrose, uma vez que esta não é expressa em tecidos conjuntivos adjacentes.

Duas publicações prévias mencionam resultados de biópsias de tecido epidural colhido por epiduroscopia. Schuetze, num estudo de 120 doentes com “síndrome da cirurgia lombar falhada”, refere que 70% das amostras apresentavam tecido conjuntivo de cicatrização, 20% inflamação crónica e 10% foram consideradas normais [91]. Noutra série citada na mesma publicação, envolvendo 46 doentes não caracterizados do ponto de vista clínico ou quanto a antecedentes cirúrgicos, 66,6% apresentavam fibrose, 28,2% neovascularização, 26% tecido adiposo, 21,7% estruturas fibrosas, 13% fibras de colagénio e 4,3% sinais de inflamação. Heavner e colaboradores descreveram os resultados de biópsias obtidas em 191 doentes, 63 dos quais com antecedentes de cirurgia lombar, utilizando um escovilhão de citologia [190]. Contudo, a descrição das células é apenas morfológica em microscopia ótica: eritrócitos, leucócitos, “grupos de células” (*cell groups*), lipócitos, células fusiformes e “células grandes e redondas” (*large round cells*). Embora os autores refiram que este último grupo foi significativamente mais frequente nos doentes com predomínio de lombalgia do que nos que apresentavam preponderância de dor radicular ou ambas, não sugerem nenhuma explicação nem atribuem significado específico a este resultado.

Tal como discutido no Artigo 2, a confirmação da presença de OPN no tecido fibroso epidural pós-operatório abre perspectivas de investigação em relação ao papel desta proteína na formação da fibrose epidural. Concretamente, sugere a possibilidade de modulação da síntese ou expressão local da OPN como estratégia preventiva deste processo em doentes submetidos a cirurgia à coluna lombar e de eleição desta proteína como alvo terapêutico em doentes com fibrose epidural sintomática.

## **CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS**

Os principais resultados obtidos no presente trabalho de investigação podem sumarizar-se nas seguintes conclusões:

1. A epiduroscopia identificou fibrose epidural em todos os doentes e em todas as áreas correspondentes a defeitos de preenchimento no epidurograma, o que confirma a sensibilidade da técnica na identificação desta patologia. Os doentes com dor irradiada ao membro inferior apresentaram com maior frequência defeitos de preenchimento do epidurograma ao longo do trajeto radicular correspondente; esta tendência necessita de comprovação numa amostragem mais ampla.
2. Em todos os doentes foram identificadas áreas de tecido fibroso epidural onde a estimulação mecânica com a ponta do cateter Fogarty, durante a realização de epiduroscopia, despertou dor com características semelhantes à habitual, o que corrobora a implicação deste tecido no processo nocetivo.
3. A instilação a baixa pressão de *boluses* de soro fisiológico no espaço epidural, com volumes médios de 300 ml durante 60 minutos, sem utilização de sistemas valvulares antirrefluxo no endoscópio, parece ser um procedimento seguro durante a epiduroscopia e poderá trazer um benefício adicional à intervenção.
4. A epiduroscopia, com instilação de volumes médios de soro fisiológico de cerca de 300 ml no espaço epidural, lise de aderências por radiofrequência em complemento de meios mecânicos e aplicação de bupivacaína e betametasona, nas dosagens e formulações indicadas, na região do espaço epidural que desperta dor à estimulação, permitiu uma redução significativa da intensidade da dor (avaliada numa escala VAS) e da incapacidade (calculada através do ODI) numa população de doentes com “síndrome da cirurgia lombar falhada” selecionada de acordo com os parâmetros utilizados na presente investigação. Estudos com amostras mais numerosas, que

permitam uma adequada análise de subgrupos, poderão ajudar a eleger os doentes com maior probabilidade de melhorarem com a intervenção.

5. Não se identificaram fibras nervosas no tecido fibroso epidural recolhido no espaço epidural posterior e perirradicular, em locais onde a estimulação mecânica despertou nos doentes dor similar à habitual. Assim, a dor induzida pela estimulação mecânica do tecido fibroso não resultará da ativação de terminações nervosas nele contidas, mas de nociceptores localizados na vizinhança, a precisar em estudos complementares.
  
6. O material fibroso epidural cuja estimulação mecânica durante a epiduroscopia desperta dor em doentes com antecedentes de discectomia lombar contém osteopontina. Fazendo uma analogia com estudos animais publicados, é de presumir que nos doentes com “síndrome da cirurgia lombar falhada” a OPN esteja envolvida na resposta neural à presença de fibrose no espaço epidural. Investigação futura será necessária para determinar se a OPN poderá ser um alvo de intervenção em estratégias de prevenção ou tratamento da fibrose epidural.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ehrlich GE. *Low back pain*. Bull World Health Organ 2003; 81(9):671-676.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet 2012; 380(9859):2163-2196.
3. van Tulder M, Koes B, and Bombardier C. *Low back pain*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5):761-775.
4. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. *A systematic review of the global prevalence of low back pain*. Arthritis Rheum 2012; 64(6):2028-2037.
5. Walker BF. *The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998*. J Spinal Disord 2000; 13(3):205-217.
6. Raspe H, Matthis C, Croft P, et al. *Variation in back pain between countries: the example of Britain and Germany*. Spine (Phila Pa 1976) 2004; 29(9):1017-1021; discussion 1021.
7. Chaiamnuay P, Darmawan J, Muirden KD, and Assawatanabodee P. *Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study*. Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. J Rheumatol 1998; 25(7):1382-1387.
8. Lau EM, Egger P, Coggon D, et al. *Low back pain in Hong Kong: prevalence and characteristics compared with Britain*. J Epidemiol Community Health 1995; 49(5):492-494.
9. Hillman M, Wright A, Rajaratnam G, et al. *Prevalence of low back pain in the community: implications for service provision in Bradford, UK*. J Epidemiol Community Health 1996; 50(3):347-352.
10. Papageorgiou AC, Croft PR, Ferry S, et al. *Estimating the prevalence of low back pain in the general population. Evidence from the South Manchester Back Pain Survey*. Spine (Phila Pa 1976) 1995; 20(17):1889-1894.
11. Leboeuf-Yde C, Klougart N, and Lauritzen T. *How common is low back pain in the Nordic population? Data from a recent study on a middle-aged general Danish population and four surveys previously conducted in the Nordic countries*. Spine (Phila Pa 1976) 1996; 21(13):1518-1525; discussion 1525-1516.
12. Harreby M, Kjer J, Hesselsoe G, and Neergaard K. *Epidemiological aspects and risk factors for low back pain in 38-year-old men and women: a 25-year prospective cohort study of 640 school children*. Eur Spine J 1996; 5(5):312-318.
13. Cassidy JD, Carroll LJ, and Cote P. *The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults*. Spine (Phila Pa 1976) 1998; 23(17):1860-1866; discussion 1867.
14. Wheeler AH and Murrey DB. *Chronic lumbar spine and radicular pain: pathophysiology and treatment*. Curr Pain Headache Rep 2002; 6(2):97-105.
15. Dionne CE, Dunn KM, and Croft PR. *Does back pain prevalence really decrease with increasing age? A systematic review*. Age Ageing 2006; 35(3):229-234.
16. *in Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. 2011: Washington (DC).
17. Gouveia M and Augusto M. *Custos indirectos da dor crónica em Portugal*. Rev Port Saúde Pública 2011; 29(2):100-107.
18. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, et al. *Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal*. J Pain 2012; 13(8):773-783.
19. Polatin PB, Kinney RK, Gatchel RJ, et al. *Psychiatric illness and chronic low-back pain. The mind and the spine--which goes first?* Spine (Phila Pa 1976) 1993; 18(1):66-71.
20. Rush AJ, Polatin P, and Gatchel RJ. *Depression and chronic low back pain: establishing priorities in treatment*. Spine (Phila Pa 1976) 2000; 25(20):2566-2571.
21. Dersh J, Gatchel RJ, Mayer T, et al. *Prevalence of psychiatric disorders in patients with chronic disabling occupational spinal disorders*. Spine (Phila Pa 1976) 2006; 31(10):1156-1162.

22. Ritzwoller DP, Crouse L, Shetterly S, and Rublee D. *The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain.* BMC Musculoskelet Disord 2006; 7:72.
23. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, and Mendoza-Lattes SA. *Outpatient surgery reduces short-term complications in lumbar discectomy: an analysis of 4310 patients from the ACS-NSQIP database.* Spine (Phila Pa 1976) 2013; 38(3):264-271.
24. Sherman J, Cauthen J, Schoenberg D, et al. *Economic impact of improving outcomes of lumbar discectomy.* Spine J 2010; 10(2):108-116.
25. Deyo RA and Mirza SK. *Trends and variations in the use of spine surgery.* Clin Orthop Relat Res 2006; 443:139-146.
26. Weinstein JN, Lurie JD, Olson PR, et al. *United States' trends and regional variations in lumbar spine surgery: 1992-2003.* Spine (Phila Pa 1976) 2006; 31(23):2707-2714.
27. Yorimitsu E, Chiba K, Toyama Y, and Hirabayashi K. *Long-term outcomes of standard discectomy for lumbar disc herniation: a follow-up study of more than 10 years.* Spine (Phila Pa 1976) 2001; 26(6):652-657.
28. Best NM and Sasso RC. *Success and safety in outpatient microlumbar discectomy.* J Spinal Disord Tech 2006; 19(5):334-337.
29. Dewing CB, Provencher MT, Riffenburgh RH, et al. *The outcomes of lumbar microdiscectomy in a young, active population: correlation by herniation type and level.* Spine (Phila Pa 1976) 2008; 33(1):33-38.
30. Manchikanti L, Pampati V, Bakhit CE, and Pakanati RR. *Non-endoscopic and endoscopic adhesiolysis in post-lumbar laminectomy syndrome: a one-year outcome study and cost effectiveness analysis.* Pain Physician 1999; 2(3):52-58.
31. Tatsui CE, Martinez G, Li X, et al. *Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2005.* J Neurosurg Spine 2006; 4(1):51-59.
32. Cooper RG, Mitchell WS, Illingworth KJ, et al. *The role of epidural fibrosis and defective fibrinolysis in the persistence of postlaminectomy back pain.* Spine (Phila Pa 1976) 1991; 16(9):1044-1048.
33. Schofferman J, Reynolds J, Herzog R, et al. *Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation.* Spine J 2003; 3(5):400-403.
34. Slipman CW, Shin CH, Patel RK, et al. *Etiologies of failed back surgery syndrome.* Pain Med 2002; 3(3):200-214; discussion 214-207.
35. Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, et al. *Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group.* Neurosurgery 1996; 38(4):855-861; discussion 861-853.
36. Fritsch EW, Heisel J, and Rupp S. *The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments.* Spine (Phila Pa 1976) 1996; 21(5):626-633.
37. Asch HL, Lewis PJ, Moreland DB, et al. *Prospective multiple outcomes study of outpatient lumbar microdiscectomy: should 75 to 80% success rates be the norm?* J Neurosurg 2002; 96(1 Suppl):34-44.
38. Veresciagina K, Spakauskas B, and Ambrozaitis KV. *Clinical outcomes of patients with lumbar disc herniation, selected for one-level open-discectomy and microdiscectomy.* Eur Spine J 2010; 19(9):1450-1458.
39. Taylor RS. *Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis.* J Pain Symptom Manage 2006; 31(4 Suppl):S13-19.
40. Mavrocordatos P and Cahana A. *Minimally invasive procedures for the treatment of failed back surgery syndrome.* Adv Tech Stand Neurosurg 2006; 31:221-252.
41. Hoppenstein R. *A new approach to the failed, failed back syndrome.* Spine (Phila Pa 1976) 1980; 5(4):371-379.

42. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, et al. *Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain*. Pain Physician 2007; 10(1):7-111.
43. Bosscher HA and Heavner JE. *Incidence and severity of epidural fibrosis after back surgery: an endoscopic study*. Pain Pract 2010; 10(1):18-24.
44. Merskey H, Bogduk N, and International Association for the Study of Pain. Task Force on Taxonomy., *Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. 1994, Seattle: IASP Press. xvi, 222 p.
45. Talbot L. "Failed back surgery syndrome". BMJ 2003; 327(7421):985-986.
46. diZerega GS, Cortese S, Rodgers KE, et al. *A modern biomaterial for adhesion prevention*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2007; 81(1):239-250.
47. McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, and Laros GS. *The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain*. Spine (Phila Pa 1976) 1987; 12(8):760-764.
48. LaRocca H and Macnab I. *The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs*. J Bone Joint Surg Br 1974; 56B(3):545-550.
49. Turkoglu E, Dinc C, Tuncer C, et al. *Use of decorin to prevent epidural fibrosis in a post-laminectomy rat model*. Eur J Pharmacol 2014; 724:86-91.
50. Circi E, Ozalay M, Caylak B, et al. *The effect of oophorectomy on epidural fibrosis after laminectomy: an experimental study in rats*. Acta Orthop Traumatol Turc 2013; 47(3):193-200.
51. Key JA and Ford LT. *Experimental intervertebral-disc lesions*. J Bone Joint Surg Am 1948; 30A(3):621-630.
52. Anderson SR. *A rationale for the treatment algorithm of failed back surgery syndrome*. Curr Rev Pain 2000; 4(5):395-406.
53. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, and Heithoff KB. *Causes of failure of surgery on the lumbar spine*. Clin Orthop Relat Res 1981(157):191-199.
54. Long DM, Filtzer DL, BenDebba M, and Hendler NH. *Clinical features of the failed-back syndrome*. J Neurosurg 1988; 69(1):61-71.
55. Manchikanti L, Boswell MV, Rivera JJ, et al. [ISRCTN 16558617] *A randomized, controlled trial of spinal endoscopic adhesiolysis in chronic refractory low back and lower extremity pain*. BMC Anesthesiol 2005; 5:10.
56. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, et al. *Management of pain of post lumbar surgery syndrome: one-year results of a randomized, double-blind, active controlled trial of fluoroscopic caudal epidural injections*. Pain Physician 2010; 13(6):509-521.
57. Avellanal M, Diaz-Reganon G, Orts A, and Soto S. *One-year results of an algorithmic approach to managing failed back surgery syndrome*. Pain Res Manag 2014; 19(6):313-316.
58. Rodrigues FF, Dozza DC, de Oliveira CR, and de Castro RG. *Failed back surgery syndrome: casuistic and etiology*. Arq Neuropsiquiatr 2006; 64(3B):757-761.
59. Annertz M, Jonsson B, Stromqvist B, and Holtas S. *No relationship between epidural fibrosis and sciatica in the lumbar postdiscectomy syndrome. A study with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in symptomatic and asymptomatic patients*. Spine (Phila Pa 1976) 1995; 20(4):449-453.
60. Cervellini P, Curri D, Volpin L, et al. *Computed tomography of epidural fibrosis after discectomy: a comparison between symptomatic and asymptomatic patients*. Neurosurgery 1988; 23(6):710-713.
61. Coskun E, Suzer T, Topuz O, et al. *Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery*. Eur Spine J 2000; 9(3):218-223.
62. Masopust V, Hackel M, Netuka D, et al. *Postoperative epidural fibrosis*. Clin J Pain 2009; 25(7):600-606.
63. Lee F, Jamison DE, Hurley RW, and Cohen SP. *Epidural lysis of adhesions*. Korean J Pain 2014; 27(1):3-15.

64. Fager CA and Freidberg SR. *Analysis of failures and poor results of lumbar spine surgery.* Spine (Phila Pa 1976) 1980; 5(1):87-94.
65. Fandino J, Botana C, Viladrich A, and Gomez-Bueno J. *Reoperation after lumbar disc surgery: results in 130 cases.* Acta Neurochir (Wien) 1993; 122(1-2):102-104.
66. North RB, Campbell JN, James CS, et al. *Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation.* Neurosurgery 1991; 28(5):685-690; discussion 690-681.
67. Hurme M, Katevuo K, Nykvist F, et al. *CT five years after myelographic diagnosis of lumbar disk herniation.* Acta Radiol 1991; 32(4):286-289.
68. Kuslich SD, Ulstrom CL, and Michael CJ. *The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia.* Orthop Clin North Am 1991; 22(2):181-187.
69. Vogelsang JP, Finkenstaedt M, Vogelsang M, and Markakis E. *Recurrent pain after lumbar discectomy: the diagnostic value of peridural scar on MRI.* Eur Spine J 1999; 8(6):475-479.
70. Grane P, Tullberg T, Rydberg J, and Lindgren L. *Postoperative lumbar MR imaging with contrast enhancement. Comparison between symptomatic and asymptomatic patients.* Acta Radiol 1996; 37(3 Pt 1):366-372.
71. Nygaard OP, Kloster R, Dullerud R, et al. *No association between peridural scar and outcome after lumbar microdiscectomy.* Acta Neurochir (Wien) 1997; 139(12):1095-1100.
72. Ronnberg K, Lind B, Zoega B, et al. *Peridural scar and its relation to clinical outcome: a randomised study on surgically treated lumbar disc herniation patients.* Eur Spine J 2008; 17(12):1714-1720.
73. Richardson J, McGurgan P, Cheema S, et al. *Spinal endoscopy in chronic low back pain with radiculopathy. A prospective case series.* Anaesthesia 2001; 56(5):454-460.
74. Jou IM, Tai TW, Tsai CL, et al. *Spinal somatosensory evoked potential to evaluate neurophysiologic changes associated with postlaminotomy fibrosis: an experimental study.* Spine (Phila Pa 1976) 2007; 32(19):2111-2118.
75. Brzezicki G, Jankowski R, Blok T, et al. *Postlaminectomy osteopontin expression and associated neurophysiological findings in rat peridural scar model.* Spine (Phila Pa 1976) 2011; 36(5):378-385.
76. Miyamoto H, Dumas GA, Wyss UP, and Ryd L. *Three-dimensional analysis of the movement of lumbar spinal nerve roots in nonsimulated and simulated adhesive conditions.* Spine (Phila Pa 1976) 2003; 28(20):2373-2380.
77. Ozer AF, Oktenoglu T, Sasani M, et al. *Preserving the ligamentum flavum in lumbar discectomy: a new technique that prevents scar tissue formation in the first 6 months postsurgery.* Neurosurgery 2006; 59(1 Suppl 1):ONS126-133; discussion ONS126-133.
78. Rydevik B, Brown MD, and Lundborg G. *Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression.* Spine (Phila Pa 1976) 1984; 9(1):7-15.
79. Rydevik B, Holm S, Brown MD, and Lundborg G. *Diffusion from the cerebrospinal fluid as a nutritional pathway for spinal nerve roots.* Acta Physiol Scand 1990; 138(2):247-248.
80. Cooper RG, Freemont AJ, Hoyland JA, et al. *Herniated intervertebral disc-associated periradicular fibrosis and vascular abnormalities occur without inflammatory cell infiltration.* Spine (Phila Pa 1976) 1995; 20(5):591-598.
81. Hasue M. *Pain and the nerve root. An interdisciplinary approach.* Spine (Phila Pa 1976) 1993; 18(14):2053-2058.
82. Kallewaard JW, Vanelderden P, Richardson J, et al. *Epiduroscopy for patients with lumbosacral radicular pain.* Pain Pract 2014; 14(4):365-377.
83. Schimizzi AL, Massie JB, Murphy M, et al. *High-molecular-weight hyaluronan inhibits macrophage proliferation and cytokine release in the early wound of a preclinical postlaminectomy rat model.* Spine J 2006; 6(5):550-556.

84. Zhang C, Kong X, Liu C, et al. *ERK2 small interfering RNAs prevent epidural fibrosis via the efficient inhibition of collagen expression and inflammation in laminectomy rats*. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444(3):395-400.
85. Zhang C, Kong X, Ning G, et al. *All-trans retinoic acid prevents epidural fibrosis through NF-kappaB signaling pathway in post-laminectomy rats*. *Neuropharmacology* 2014; 79:275-281.
86. Zhang C, Kong X, Zhou H, et al. *An Experimental Novel Study: Angelica sinensis Prevents Epidural Fibrosis in Laminectomy Rats via Downregulation of Hydroxyproline, IL-6, and TGF-beta 1*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:291814.
87. Lv P, Zhao J, Su W, et al. *An experimental novel study: hyperbaric oxygen treatment on reduction of epidural fibrosis via down-regulation of collagen deposition, IL-6, and TGF-beta1*. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014. 10.1007/s00590-014-1509-x.
88. Kobayashi S, Takeno K, Yayama T, et al. *Pathomechanisms of sciatica in lumbar disc herniation: effect of periradicular adhesive tissue on electrophysiological values by an intraoperative straight leg raising test*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(22):2004-2014.
89. Edgar MA. *The nerve supply of the lumbar intervertebral disc*. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(9):1135-1139.
90. Groen GJ, Baljet B, and Drukker J. *Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column*. *Am J Anat* 1990; 188(3):282-296.
91. Schütze G, *Epiduroscopy: Spinal Endoscopy*. 2008: Springer London, Limited.
92. Kress M and Reeh PW, *Chemical excitation and sensitization in nociceptors*, in *Neurobiology of nociceptors* F. Cervero and C. Belmonte, Editors. 1996, Oxford University Press Inc: New York. p. 258-297.
93. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. *An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations*. *Pain Physician* 2013; 16(2 Suppl):S49-283.
94. Gill GG, Sakovich L, and Thompson E. *Pedicle fat grafts for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study in dogs*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1979; 4(2):176-186.
95. Martin-Ferrer S. *Failure of autologous fat grafts to prevent postoperative epidural fibrosis in surgery of the lumbar spine*. *Neurosurgery* 1989; 24(5):718-721.
96. Songer MN, Rauschnig W, Carson EW, and Pandit SM. *Analysis of peridural scar formation and its prevention after lumbar laminotomy and discectomy in dogs*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20(5):571-580; discussion 579-580.
97. Bellen P. *[Prevention of peridural fibrosis following laminectomy. Apropos of a case of monoradicular paralysis due to an intracanalicular hematoma on Gelfoam]*. *Acta Orthop Belg* 1992; 58(2):236-239.
98. Songer MN, Ghosh L, and Spencer DL. *Effects of sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990; 15(6):550-554.
99. Alkalay RN, Kim DH, Urry DW, et al. *Prevention of postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28(15):1659-1665.
100. Akdemir H, Pasaoglu A, Selcuklu A, et al. *Prevention of adhesions after laminectomy: an experimental study in dogs*. *Res Exp Med (Berl)* 1993; 193(1):39-46.
101. Akeson WH, Massie JB, Huang B, et al. *Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis*. *Spine J* 2005; 5(2):180-190.
102. Cook SD, Prewett AB, Dalton JE, and Whitecloud TS, 3rd. *Reduction in perineural scar formation after laminectomy with Polyactive membrane sheets*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19(16):1815-1825.
103. Quist JJ, Dhert WJ, Meij BP, et al. *The prevention of peridural adhesions. A comparative long-term histomorphometric study using a biodegradable barrier and a fat graft*. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80(3):520-526.
104. DiFazio FA, Nichols JB, Pope MH, and Frymoyer JW. *The use of expanded polytetrafluoroethylene as an interpositional membrane after lumbar laminectomy*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20(9):986-991.

105. Welch WC, Thomas KA, Cornwall GB, et al. *Use of polylactide resorbable film as an adhesion barrier.* J Neurosurg 2002; 97(4 Suppl):413-422.
106. MacKay MA, Fischgrund JS, Herkowitz HN, et al. *The effect of interposition membrane on the outcome of lumbar laminectomy and discectomy.* Spine (Phila Pa 1976) 1995; 20(16):1793-1796.
107. Choi HJ, Kim KB, and Kwon YM. *Effect of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesion on a rat model.* J Korean Neurosurg Soc 2011; 49(6):323-328.
108. Tao H and Fan H. *Implantation of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesions.* Eur Spine J 2009; 18(8):1202-1212.
109. Bolat E, Kocamaz E, Kulahcilar Z, et al. *Investigation of efficacy of mitomycin-C, sodium hyaluronate and human amniotic fluid in preventing epidural fibrosis and adhesion using a rat laminectomy model.* Asian Spine J 2013; 7(4):253-259.
110. Le AX, Rogers DE, Dawson EG, et al. *Unrecognized durotomy after lumbar discectomy: a report of four cases associated with the use of ADCON-L.* Spine (Phila Pa 1976) 2001; 26(1):115-117; discussion 118.
111. Hieb LD and Stevens DL. *Spontaneous postoperative cerebrospinal fluid leaks following application of anti-adhesion barrier gel: case report and review of the literature.* Spine (Phila Pa 1976) 2001; 26(7):748-751.
112. Kuhn J, Hofmann B, Knitelius HO, et al. *Bilateral subdural haematomata and lumbar pseudomeningocele due to a chronic leakage of liquor cerebrospinalis after a lumbar discectomy with the application of ADCON-L gel.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(7):1031-1033.
113. Kim SB and Lim YJ. *Delayed Detected Unexpected Complication of ADCON-L(R) Gel in Lumbar Surgery.* J Korean Neurosurg Soc 2010; 48(3):268-271.
114. Zou X, Li H, Egund N, et al. *Inhibition of spinal fusion by use of a tissue ingrowth inhibitor.* Eur Spine J 2004; 13(2):157-163.
115. Kalogrianitis S, Barrett P, and Shackelford I. *ADCON-L and hypotension during lumbar microdiscectomy.* Br J Anaesth 2001; 87(5):770-771.
116. Petrie JL and Ross JS. *Use of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms following lumbar disc surgery: a preliminary report.* Eur Spine J 1996; 5 Suppl 1:S10-17.
117. Carvalho M, Costa LM, Pereira JE, et al. *The role of hybrid chitosan membranes on scarring process following lumbar surgery: post-laminectomy experimental model.* Neurol Res 2015; 37(1):23-29.
118. Isik S, Taskapilioglu MO, Atalay FO, and Dogan S. *Effects of cross-linked high-molecular-weight hyaluronic acid on epidural fibrosis: experimental study.* J Neurosurg Spine 2015; 22(1):94-100.
119. Li X, Chen L, Lin H, et al. *Efficacy of Poly(D,L-Lactic Acid-co-Glycolic acid)-Poly(Ethylene Glycol)-Poly(D,L-Lactic Acid-co-Glycolic Acid) Thermogel As a Barrier to Prevent Spinal Epidural Fibrosis in a Postlaminectomy Rat Model.* J Spinal Disord Tech 2014. 10.1097/BSD.0000000000000221.
120. Li C, Wang H, Liu H, et al. *The prevention effect of poly (L-glutamic acid)/chitosan on spinal epidural fibrosis and peridural adhesion in the post-laminectomy rabbit model.* Eur Spine J 2014; 23(11):2423-2431.
121. Zeinalizadeh M, Miri SM, Ardalan FA, et al. *Reduction of epidural fibrosis and dural adhesions after lamina reconstruction by absorbable cement: an experimental study.* Spine J 2014; 14(1):113-118.
122. Andrychowski J, Frontczak-Baniewicz M, Sulejczak D, et al. *Nanofiber nets in prevention of cicatrization in spinal procedures. Experimental study.* Folia Neuropathol 2013; 51(2):147-157.

123. Xu J, Chen Y, Yue Y, et al. *Reconstruction of epidural fat with engineered adipose tissue from adipose derived stem cells and PLGA in the rabbit dorsal laminectomy model*. *Biomaterials* 2012; 33(29):6965-6973.
124. Hinton JL, Jr., Warejcka DJ, Mei Y, et al. *Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20(5):564-570; discussion 579-580.
125. Sandoval MA and Hernandez-Vaquero D. *Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Eur Spine J* 2008; 17(3):451-455.
126. Nakano M, Matsui H, Miaki K, and Tsuji H. *Postlaminectomy adhesion of the cauda equina. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on cauda equina adhesion in rats*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23(3):298-304.
127. Shaban M, Aras Y, Aydoseli A, et al. *Effects of sodium hyaluronate and methylprednisolone alone or in combination in preventing epidural fibrosis*. *Neurol Res* 2013; 35(8):851-856.
128. Zhang K, Zhao J, Su W, et al. *Immunomodulatory effectiveness of licofelone in preventing epidural fibrosis in post-laminectomy rat*. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014. 10.1007/s00590-014-1534-9.
129. Turkoglu E, Tuncer C, Dinc C, et al. *The effect of etanercept on spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model*. *Turk Neurosurg* 2014; 24(4):506-511.
130. Ozdemir O, Calisaneller T, Sonmez E, et al. *Topical use of colchicine to prevent spinal epidural fibrosis in rats*. *Neurol Res* 2010; 32(10):1117-1120.
131. Dogulu F, Kurt G, Emmez H, et al. *Topical mitomycin C-induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits*. *J Neurosurg* 2003; 99(1 Suppl):76-79.
132. Liu J, Ni B, Zhu L, et al. *Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy rat model*. *Spine J* 2010; 10(5):441-447.
133. Liu L, Sui T, Hong X, et al. *Inhibition of epidural fibrosis after microendoscopic discectomy with topical application of mitomycin C: a randomized, controlled, double-blind trial*. *J Neurosurg Spine* 2013; 18(5):421-427.
134. Ozkan U, Osun A, Samancioglu A, et al. *The effect of bevacizumab and 5-Fluorouracil combination on epidural fibrosis in a rat laminectomy model*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(1):95-100.
135. Zhu L, Ni B, Liu J, et al. *Hydroxycamptothecin liposomes inhibit collagen secretion and induce fibroblast apoptosis in a postlaminectomy rabbit model*. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23 Suppl 1:S85-91.
136. Aydincak O, Yilmaz MB, Emmez H, et al. *The effect of temozolomide on the prevention of epidural fibrosis developing after lumbar laminectomy in rats*. *Turk Neurosurg* 2012; 22(6):706-711.
137. Ceviz A, Arslan A, Ak HE, and Inaloz S. *The effect of urokinase in preventing the formation of epidural fibrosis and/or leptomeningeal arachnoiditis*. *Surg Neurol* 1997; 47(2):124-127.
138. Kemaloglu S, Ozkan U, Yilmaz F, et al. *Prevention of spinal epidural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats*. *Spinal Cord* 2003; 41(8):427-431.
139. Emmez H, Borcek AO, Durdag E, et al. *Immunomodulatory effectiveness of azithromycin in prevention of postlaminectomy epidural fibrosis*. *Neurol Res* 2011; 33(4):344-348.
140. Olmarker K. *Reduction of adhesion formation and promotion of wound healing after laminectomy by pharmacological inhibition of pro-inflammatory cytokines: an experimental study in the rat*. *Eur Spine J* 2010; 19(12):2117-2121.
141. Emmez H, Kardes O, Dogulu F, et al. *Role of antifibrotic cytokine interferon-gamma in the prevention of postlaminectomy peridural fibrosis in rats*. *Neurosurgery* 2008; 62(6):1351-1357; discussion 1357-1358.
142. Sabuncuoglu H, Bavbek M, Sabuncuoglu B, et al. *Attenuation of postlaminectomy epidural fibrosis with monoclonal antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and CD-18*. *Spine J* 2007; 7(4):459-465.



143. Erol FS, Kavakli A, Ilhan N, et al. *Effects of melatonin and octreotide on peridural fibrosis in an animal model of laminectomy*. Turk Neurosurg 2010; 20(1):50-56.
144. Sun P, Miao B, Xin H, et al. *The effect of resveratrol on surgery-induced epidural fibrosis in laminectomy rats*. Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014:574236.
145. Cemil B, Tun K, Kaptanoglu E, et al. *Use of pimecrolimus to prevent epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model*. J Neurosurg Spine 2009; 11(6):758-763.
146. Yan L, Li X, Wang J, et al. *Immunomodulatory effectiveness of tacrolimus in preventing epidural scar adhesion after laminectomy in rat model*. Eur J Pharmacol 2013; 699(1-3):194-199.
147. Savran M, Bekar A, Cansev M, et al. *Prevention of epidural fibrosis in rats by local or systemic administration of citicoline*. Turk Neurosurg 2012; 22(5):634-640.
148. Farrokhi MR, Vasei M, Fareghbal S, and Farrokhi N. *The effect of methylene blue on peridural fibrosis formation after laminectomy in rats: an experimental novel study*. Spine J 2011; 11(2):147-152.
149. Chen F, Zuo Z, Wang K, et al. *Study on salvianolic acid B in the reduction of epidural fibrosis in laminectomy rats*. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15(1):337.
150. Gunaldi O, Erdogan S, Guclu DG, et al. *"Honey" can prevent epidural fibrosis development after laminectomy: an experimental study*. Turk Neurosurg 2014; 24(6):849-854.
151. Farrokhi MR, Vasei M, Fareghbal S, and Bakhtzad A. *Effect of honey on peridural fibrosis formation after laminectomy in rats: a novel experimental study*. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 2011:504967.
152. Gerszten PC, Moossy JJ, Bahri S, et al. *Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a rat model*. Neurosurgery 1999; 44(3):597-602; discussion 602-593.
153. Bora H, Aykol SV, Akyurek N, et al. *Inhibition of epidural scar tissue formation after spinal surgery: external irradiation vs. spinal membrane application*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(2):507-513.
154. Su WR, Lee JS, Chen HH, et al. *Neurophysiological and histopathological evaluation of low-dose radiation on the cauda equina and postlaminotomy fibrosis: an experimental study in the rat*. Spine (Phila Pa 1976) 2009; 34(5):463-469.
155. Borcek AO, Borcek P, Civi S, et al. *Hyperbaric oxygen in epidural fibrosis: is there a potential for treatment?* Turk Neurosurg 2013; 23(5):607-610.
156. Philadelphia P. *Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for low back pain*. Phys Ther 2001; 81(10):1641-1674.
157. Guzman J, Esmail R, Karjalainen K, et al. *Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review*. BMJ 2001; 322(7301):1511-1516.
158. Hazard RG. *Failed back surgery syndrome: surgical and nonsurgical approaches*. Clin Orthop Relat Res 2006; 443:228-232.
159. Hussain A and Erdek M. *Interventional pain management for failed back surgery syndrome*. Pain Pract 2014; 14(1):64-78.
160. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. *Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome*. Pain 2007; 132(1-2):179-188.
161. North RB, Kidd D, Shipley J, and Taylor RS. *Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized, controlled trial*. Neurosurgery 2007; 61(2):361-368; discussion 368-369.
162. Yakovlev AE, Resch BE, and Yakovleva VE. *Peripheral nerve field stimulation in the treatment of postlaminectomy syndrome after multilevel spinal surgeries*. Neuromodulation 2011; 14(6):534-538; discussion 538.
163. Verrills P, Mitchell B, Vivian D, and Sinclair C. *Peripheral nerve stimulation: a treatment for chronic low back pain and failed back surgery syndrome?* Neuromodulation 2009; 12(1):68-75.

164. Fiume D, Sherkat S, Callovini GM, et al. *Treatment of the failed back surgery syndrome due to lumbo-sacral epidural fibrosis*. Acta Neurochir Suppl 1995; 64:116-118.
165. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, and Piantadosi SA. *Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial*. Neurosurgery 2005; 56(1):98-106; discussion 106-107.
166. Nizard J, Raoul S, Nguyen JP, and Lefaucheur JP. *Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain*. Discov Med 2012; 14(77):237-246.
167. Barolat G, Oakley JC, Law JD, et al. *Epidural spinal cord stimulation with a multiple electrode paddle lead is effective in treating intractable low back pain*. Neuromodulation 2001; 4(2):59-66.
168. Song JJ, Popescu A, and Bell RL. *Present and potential use of spinal cord stimulation to control chronic pain*. Pain Physician 2014; 17(3):235-246.
169. Herron L. *Recurrent lumbar disc herniation: results of repeat laminectomy and discectomy*. J Spinal Disord 1994; 7(2):161-166.
170. Maroon JC, Abla A, and Bost J. *Association between peridural scar and persistent low back pain after lumbar discectomy*. Neurol Res 1999; 21 Suppl 1:S43-46.
171. Wynn TA. *Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm*. Nat Rev Immunol 2004; 4(8):583-594.
172. Lund SA, Giachelli CM, and Scatena M. *The role of osteopontin in inflammatory processes*. J Cell Commun Signal 2009; 3(3-4):311-322.
173. Herring GM and Kent PW. *Some Studies on Mucosubstances of Bovine Cortical Bone*. Biochem J 1963; 89:405-414.
174. Ashizawa N, Graf K, Do YS, et al. *Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction*. J Clin Invest 1996; 98(10):2218-2227.
175. Mori R, Shaw TJ, and Martin P. *Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring*. J Exp Med 2008; 205(1):43-51.
176. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, et al. *Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1)*. J Clin Invest 1998; 101(7):1468-1478.
177. Pardo A, Gibson K, Cisneros J, et al. *Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis*. PLoS Med 2005; 2(9):e251.
178. Junaid A and Amara FM. *Osteopontin: correlation with interstitial fibrosis in human diabetic kidney and PI3-kinase-mediated enhancement of expression by glucose in human proximal tubular epithelial cells*. Histopathology 2004; 44(2):136-146.
179. Xiao X, Gang Y, Gu Y, et al. *Osteopontin contributes to TGF-beta1 mediated hepatic stellate cell activation*. Dig Dis Sci 2012; 57(11):2883-2891.
180. Patouraux S, Bonnafous S, Voican CS, et al. *The osteopontin level in liver, adipose tissue and serum is correlated with fibrosis in patients with alcoholic liver disease*. PLoS One 2012; 7(4):e35612.
181. Zanotti S, Gibertini S, Di Blasi C, et al. *Osteopontin is highly expressed in severely dystrophic muscle and seems to play a role in muscle regeneration and fibrosis*. Histopathology 2011; 59(6):1215-1228.
182. Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, et al. *Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase?* Cardiovasc Res 2013; 99(1):111-120.
183. Morales-Ibanez O, Dominguez M, Ki SH, et al. *Human and experimental evidence supporting a role for osteopontin in alcoholic hepatitis*. Hepatology 2013; 58(5):1742-1756.
184. Schuetze G. *Epiduroscopy for Diagnosis and Treatment of Spinal Pain Syndromes*. in 12th International Pain Clinic Congress of the World Society of Pain Clinicians. 2006. Turin, Italy: Medimond International Proceedings, Bologna, Italy.
185. Burman MS. *Myeloscopy or the direct visualization of the spinal canal and its contents*. Journal of Bone and Joint Surgery 1931; 13:695-696.

186. Pool JL. *Myeloscapy - Intraspinal endoscopy*. Surgery 1942; 11:169-182.
187. Shimoji K, Fujioka H, Onodera M, et al. *Observation of spinal canal and cisternae with the newly developed small-diameter, flexible fiberscopes*. Anesthesiology 1991; 75(2):341-344.
188. Schutze G and Kurtze H. *Direct Observation of the Epidural Space with a Flexible Catheter-Secured Epiduroscopic Unit*. Regional Anesthesia 1994; 19(2):85-89.
189. Saberski LR and Kitahata LM. *Direct visualization of the lumbosacral epidural space through the sacral hiatus*. Anesth Analg 1995; 80(4):839-840.
190. Heavner JE, Bosscher HA, and Wachtel MS. *Cell types obtained from the epidural space of patients with low back pain/radiculopathy*. Pain Pract 2009; 9(3):167-172.
191. Beltrutti D, Groen GJ, Saberski L, et al. *Epiduroscopy - Consensus Decision March, 2006*. 2006; World Initiative on Spinal Endoscopy (WISE):[Available from: <http://www.epiduroscopia.com/consensus2006.pdf>].
192. Racz GB and Holubec JT, *Lysis of adhesions in the epidural space*, in *Techniques of neurolysis*, G.B. Racz, Editor. 1989, Kluwer Academic, Publishers.: Boston (MA). p. 57-72.
193. Manchikanti L, Pampati V, Fellows B, et al. *Role of one day epidural adhesiolysis in management of chronic low back pain: a randomized clinical trial*. Pain Physician 2001; 4(2):153-166.
194. Park CH and Lee SH. *Effectiveness of percutaneous transforaminal adhesiolysis in patients with lumbar neuroforaminal spinal stenosis*. Pain Physician 2013; 16(1):E37-43.
195. Hwang BY, Ko HS, Suh JH, et al. *Clinical experiences of performing transforaminal balloon adhesiolysis in patients with failed back surgery syndrome: two cases report*. Korean J Anesthesiol 2014; 66(2):169-172.
196. Chun-jing H, Hao-xiong N, and jia-xiang N. *The application of percutaneous lysis of epidural adhesions in patients with failed back surgery syndrome*. Acta Cir Bras 2012; 27(4):357-362.
197. Birkenmaier C, Baumert S, Schroeder C, et al. *A biomechanical evaluation of the epidural neurolysis procedure*. Pain Physician 2012; 15(1):E89-97.
198. Choi E, Nahm FS, and Lee PB. *Evaluation of prognostic predictors of percutaneous adhesiolysis using a Racz catheter for post lumbar surgery syndrome or spinal stenosis*. Pain Physician 2013; 16(5):E531-536.
199. Raffaelli W, Righetti D, Andruccioli J, and Sarti D. *Periduroscopy: general review of clinical features and development of operative models*. Acta Neurochir Suppl 2011; 108:55-65.
200. Helm S, Hayek SM, Colson J, et al. *Spinal endoscopic adhesiolysis in post lumbar surgery syndrome: an update of assessment of the evidence*. Pain Physician 2013; 16(2 Suppl):SE125-150.
201. Kim JD, Jang JH, Jung GH, et al. *Epiduroscopic laser disc and neural decompression*. J Neurosurg Rev 2011; 1:14-19.
202. Lee GW, Jang SJ, and Kim JD. *The efficacy of epiduroscopic neural decompression with Ho:YAG laser ablation in lumbar spinal stenosis*. Eur J Orthop Surg Traumatol 2014; 24 Suppl 1:S231-237.
203. Raffaelli W, Righetti D, Andruccioli J, and Sarti D. *Epiduroscopy and radiofrequency technique: the Raffaelli-Righetti technique*. The Pain Clinic 2007; 19(4):185-191.
204. Gill JB and Heavner JE. *Visual impairment following epidural fluid injections and epiduroscopy: a review*. Pain Med 2005; 6(5):367-374.
205. Justiz R, Taylor V, and Day M. *Neurogenic bladder: a complication after endoscopic adhesiolysis with return of bladder function while using nitrofurantoin*. Anesth Analg 2010; 110(5):1496-1498.
206. Mizuno J, Gauss T, Suzuki M, et al. *Encephalopathy and rhabdomyolysis induced by iotrolan during epiduroscopy*. Can J Anaesth 2007; 54(1):49-53.
207. Ryu KS, Rathi NK, Kim G, and Park CK. *Iatrogenic intradural lumbosacral cyst following epiduroscopy*. J Korean Neurosurg Soc 2012; 52(5):491-494.
208. Beyaz SG. *Seizures and Transient Neurological Deficits During Epiduroscopy in a Patient with Failed Back Surgery Syndrome*. Pain Med 2014. 10.1111/pme.12655.

209. Richardson J. *A (pain free) step in the right direction*. Br J Anaesth 2004; 93(2):173-174.
210. Parke WW and Watanabe R. *Adhesions of the ventral lumbar dura. An adjunct source of discogenic pain?* Spine (Phila Pa 1976) 1990; 15(4):300-303.
211. Kayama S, Konno S, Olmarker K, et al. *Incision of the annulus fibrosus induces nerve root morphologic, vascular, and functional changes. An experimental study*. Spine (Phila Pa 1976) 1996; 21(22):2539-2543.
212. Jamison DE, Hsu E, and Cohen SP. *Epidural adhesiolysis: an evidence-based review*. J Neurosurg Sci 2014; 58(2):65-76.
213. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, and Pampati V. *Assessment of effectiveness of percutaneous adhesiolysis and caudal epidural injections in managing post lumbar surgery syndrome: 2-year follow-up of a randomized, controlled trial*. J Pain Res 2012; 5:597-608.
214. Gerdesmeyer L, Wagenpfeil S, Birkenmaier C, et al. *Percutaneous epidural lysis of adhesions in chronic lumbar radicular pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Pain Physician 2013; 16(3):185-196.
215. Dashfield AK, Taylor MB, Cleaver JS, and Farrow D. *Comparison of caudal steroid epidural with targeted steroid placement during spinal endoscopy for chronic sciatica: a prospective, randomized, double-blind trial*. Br J Anaesth 2005; 94(4):514-519.
216. Richter EO, Abramova MV, Cantu F, et al. *Anterior epiduroscopic neural decompression: Eight-center experience in 154 patients*. Eur J Pain Suppl 2011; 5(S2):401-407.
217. Saberski LR. *A retrospective analysis of spinal canal endoscopy and laminectomy outcomes data*. Pain Physician 2000; 3(2):193-196.
218. Sakai T, Aoki H, Hojo M, et al. *Adhesiolysis and targeted steroid/local anesthetic injection during epiduroscopy alleviates pain and reduces sensory nerve dysfunction in patients with chronic sciatica*. J Anesth 2008; 22(3):242-247.
219. Avellanal M and Diaz-Reganon G. *Interlaminar approach for epiduroscopy in patients with failed back surgery syndrome*. Br J Anaesth 2008; 101(2):244-249.
220. Igarashi T, Hirabayashi Y, Seo N, et al. *Lysis of adhesions and epidural injection of steroid/local anaesthetic during epiduroscopy potentially alleviate low back and leg pain in elderly patients with lumbar spinal stenosis*. Br J Anaesth 2004; 93(2):181-187.
221. Geurts JW, Kallewaard JW, Richardson J, and Groen GJ. *Targeted methylprednisolone acetate/hyaluronidase/clonidine injection after diagnostic epiduroscopy for chronic sciatica: a prospective, 1-year follow-up study*. Reg Anesth Pain Med 2002; 27(4):343-352.
222. Jo DH, Kim ED, and Oh HJ. *The Comparison of the Result of Epiduroscopic Laser Neural Decompression between FBSS or Not*. Korean J Pain 2014; 27(1):63-67.
223. Masini M and Calaca A. *Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O2/O3 and steroid therapy*. Acta Neurochir Suppl 2011; 108:33-37.
224. Magalhaes FNO, Soares SC, Torres JM, et al. *Effects of ozone applied by spinal endoscopy in patients with chronic pain related to failed back surgery syndrome: a pilot study*. Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9:1759-1766.
225. Bosscher HA and Heavner JE. *Lumbosacral epiduroscopy findings predict treatment outcome*. Pain Pract 2014; 14(6):506-514.
226. Di Donato A, Fontana C, Alemanno D, and Di Giacomo A. *Epiduroscopy in treatment of degenerative chronic low back pain: A prospective analysis and follow-up at 60 months*. Clin Res Reg Aff 2010; 27:69-74.
227. Murai K, Suzuki H, Igarashi T, et al. *Epiduroscopy for intractable low back pain or sciatica in operated and non-operated back patients: Results from the Japan society of epiduroscopy*. Pain Clin 2007; 19:163-169.
228. Ruetten S, Meyer O, and Godolias G. *Endoscopic surgery of the lumbar epidural space (epiduroscopy): results of therapeutic intervention in 93 patients*. Minim Invasive Neurosurg 2003; 46(1):1-4.

229. Takeshima N, Miyakawa H, Okuda K, et al. *Evaluation of the therapeutic results of epiduroscopic adhesiolysis for failed back surgery syndrome*. Br J Anaesth 2009; 102(3):400-407.
230. Raffaelli W and Righetti D. *Surgical radio-frequency epiduroscopy technique (R-ResAblator) and FBSS treatment: preliminary evaluations*. Acta Neurochir Suppl 2005; 92:121-125.
231. Ross JS, Delamarter R, Hueftle MG, et al. *Gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging of the postoperative lumbar spine: time course and mechanism of enhancement*. AJR Am J Roentgenol 1989; 152(4):825-834.
232. Babar S and Saifuddin A. *MRI of the post-discectomy lumbar spine*. Clin Radiol 2002; 57(11):969-981.
233. Trojanowska M. *Mediators of fibrosis*. Open Rheumatol J 2012; 6:70-71.
234. Ghosh AK, Quaggin SE, and Vaughan DE. *Molecular basis of organ fibrosis: potential therapeutic approaches*. Exp Biol Med (Maywood) 2013; 238(5):461-481.
235. Nygaard OP, Jacobsen EA, Solberg T, et al. *Postoperative nerve root displacement and scar tissue. A prospective cohort study with contrast-enhanced MR imaging one year after microdiscectomy*. Acta Radiol 1999; 40(6):598-602.
236. Lubina ZI, Baranovic S, Karlak I, et al. *The grading model for the assessment of the total amount of epidural fibrosis in postoperative lumbar spine*. Eur Spine J 2013; 22(4):892-897.
237. Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P, et al. *Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change*. Spine (Phila Pa 1976) 2008; 33(1):90-94.
238. Liu SH, Al-Shaikh RA, Panossian V, et al. *Estrogen affects the cellular metabolism of the anterior cruciate ligament. A potential explanation for female athletic injury*. Am J Sports Med 1997; 25(5):704-709.
239. Yu WD, Panossian V, Hatch JD, et al. *Combined effects of estrogen and progesterone on the anterior cruciate ligament*. Clin Orthop Relat Res 2001(383):268-281.
240. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. *Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury*. Nature 2010; 464(7285):104-107.
241. Birkenmaier C, Redeker J, Sievers B, et al. *An evaluation of medications commonly used for epidural neurolysis procedures in a human fibroblast cell culture model*. Reg Anesth Pain Med 2011; 36(2):140-144.
242. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, et al. *Fluoroscopic caudal epidural injections in managing post lumbar surgery syndrome: two-year results of a randomized, double-blind, active-control trial*. Int J Med Sci 2012; 9(7):582-591.
243. Rabinovitch DL, Peliowski A, and Furlan AD. *Influence of lumbar epidural injection volume on pain relief for radicular leg pain and/or low back pain*. Spine J 2009; 9(6):509-517.
244. Hsu E, Atanelov L, Plunkett AR, et al. *Epidural lysis of adhesions for failed back surgery and spinal stenosis: factors associated with treatment outcome*. Anesth Analg 2014; 118(1):215-224.
245. Kitsou MC, Kostopanagiotou G, Kalimeris K, et al. *Histopathological alterations after single epidural injection of ropivacaine, methylprednisolone acetate, or contrast material in swine*. Cardiovasc Intervent Radiol 2011; 34(6):1288-1295.
246. Johnson BA, Schellhas KP, and Pollei SR. *Epidurography and therapeutic epidural injections: technical considerations and experience with 5334 cases*. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20(4):697-705.
247. Igarashi T, Hirabayashi Y, Shimizu R, et al. *Inflammatory changes after extradural anaesthesia may affect the spread of local anaesthetic within the extradural space*. Br J Anaesth 1996; 77(3):347-351.
248. Kitamura A, Sakamoto A, Aoki S, et al. *Epiduroscopic changes in patients undergoing single and repeated epidural injections*. Anesth Analg 1996; 82(1):88-90.
249. Aldrete JA. *Epidural fibrosis after permanent catheter insertion and infusion*. J Pain Symptom Manage 1995; 10(8):624-631.

250. Wulf H and Striepling E. *Postmortem findings after epidural anaesthesia*. *Anaesthesia* 1990; 45(5):357-361.
251. Durant PA and Yaksh TL. *Epidural injections of bupivacaine, morphine, fentanyl, lofentanyl, and DADL in chronically implanted rats: a pharmacologic and pathologic study*. *Anesthesiology* 1986; 64(1):43-53.
252. Korbon GA, Lynch C, 3rd, Arnold WP, et al. *Repeated epidural anesthesia for extracorporeal shock-wave lithotripsy is unreliable*. *Anesth Analg* 1987; 66(7):669-672.
253. Ture H, Eti Z, Gogus FY, et al. *Histopathological effects on epidural tissue of bolus or continuous infusions through an epidural catheter in ewes*. *Anaesthesia* 2010; 65(5):473-477.
254. Younger J, McCue R, and Mackey S. *Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques*. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(1):39-43.
255. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, et al. *Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol* 1990; 17(8):1022-1024.
256. Main CJ, Wood PL, Hollis S, et al. *The Distress and Risk Assessment Method. A simple patient classification to identify distress and evaluate the risk of poor outcome*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1992; 17(1):42-52.
257. Cheatle MD, Brady JP, and Ruland T. *Chronic low back pain, depression, and attributional style*. *Clin J Pain* 1990; 6(2):114-117.
258. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. *The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions*. *Psychol Bull* 2007; 133(4):581-624.
259. Carragee EJ and Kim DH. *A prospective analysis of magnetic resonance imaging findings in patients with sciatica and lumbar disc herniation. Correlation of outcomes with disc fragment and canal morphology*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22(14):1650-1660.
260. Ware JE, Jr. and Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. *Med Care* 1992; 30(6):473-483.
261. Ferreira PL. *[Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part I. Cultural and linguistic adaptation]*. *Acta Med Port* 2000; 13(1-2):55-66.
262. Lee JH and Lee SH. *Clinical effectiveness of percutaneous adhesiolysis versus transforaminal epidural steroid injection in patients with postlumbar surgery syndrome*. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39(3):214-218.
263. Gilchrist RV, Isaac Z, and Bhat AL. *Innervation of the anterior spinal canal: an update*. *Pain Physician* 2002; 5(2):167-171.
264. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, et al. *Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain*. *Lancet* 1997; 350(9072):178-181.
265. Hellwig N, Plant TD, Janson W, et al. *TRPV1 acts as proton channel to induce acidification in nociceptive neurons*. *J Biol Chem* 2004; 279(33):34553-34561.
266. Julius D and Basbaum AI. *Molecular mechanisms of nociception*. *Nature* 2001; 413(6852):203-210.
267. Kidd BL. *What are the mechanisms of regional musculoskeletal pain?* *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13(2):217-230.
268. Harrington JF, Messier AA, Hoffman L, et al. *Physiological and behavioral evidence for focal nociception induced by epidural glutamate infusion in rats*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30(6):606-612.
269. Yamashita T, Minaki Y, Oota I, et al. *Mechanosensitive afferent units in the lumbar intervertebral disc and adjacent muscle*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993; 18(15):2252-2256.
270. Bogduk N, Tynan W, and Wilson AS. *The nerve supply to the human lumbar intervertebral discs*. *J Anat* 1981; 132(Pt 1):39-56.
271. Ashton IK, Ashton BA, Gibson SJ, et al. *Morphological basis for back pain: the demonstration of nerve fibers and neuropeptides in the lumbar facet joint capsule but not in ligamentum flavum*. *J Orthop Res* 1992; 10(1):72-78.
272. Weinstein J, Claverie W, and Gibson S. *The pain of discography*. *Spine (Phila Pa 1976)* 1988; 13(12):1344-1348.

273. Indahl A, Kaigle AM, Reikeras O, and Holm SH. *Interaction between the porcine lumbar intervertebral disc, zygapophysial joints, and paraspinal muscles*. Spine (Phila Pa 1976) 1997; 22(24):2834-2840.
274. Hisaoka M, Okamoto S, Koyama S, et al. *Microtubule-associated protein-2 and class III beta-tubulin are expressed in extraskeletal myxoid chondrosarcoma*. Mod Pathol 2003; 16(5):453-459.
275. Imai S, Hukuda S, and Maeda T. *Dually innervating nociceptive networks in the rat lumbar posterior longitudinal ligaments*. Spine (Phila Pa 1976) 1995; 20(19):2086-2092.
276. Nakamura S, Takahashi K, Takahashi Y, et al. *Origin of nerves supplying the posterior portion of lumbar intervertebral discs in rats*. Spine (Phila Pa 1976) 1996; 21(8):917-924.
277. Hammer M, Doleys DM, and Chung OY. *Transforaminal ventral epidural adhesiolysis*. Pain Physician 2001; 4(3):273-279.
278. Zhang C, Baklaushev VP, Alexandnovich MP, et al. *Osteopontin Induces the Extension of Epidural Fibrosis into the Spinal Canal*. Pain Physician 2015; 18(1):E93-E95.

**ANEXOS**



## ANEXO I

### **Informações destinadas aos doentes participantes no estudo**

#### **“Contributos da Epiduroscopia na Investigação da Patologia da Coluna Lombar”**

Caro(a) Sr.(a),

Como complemento à consulta com o seu médico, esta carta pretende disponibilizar-lhe informações adicionais sobre o estudo no qual gostaríamos que participasse.

#### **O que é a epiduroscopia?**

A epiduroscopia é uma técnica minimamente invasiva de diagnóstico e tratamento de doenças da coluna lombar, utilizada quando após a consulta médica e realização do exame clínico e meios auxiliares de diagnóstico (radiografias, TAC, Ressonância Magnética, electromiografias, etc.) não é possível ter a certeza sobre o local de origem da dor.

Consiste na introdução de um endoscópio com um diâmetro inferior a 3 milímetros, flexível e direccionável, no interior do canal vertebral e inspeccionar directamente as raízes nervosas e a membrana que as reveste, procurando alterações patológicas que possam ser causa da dor.

Após identificação da origem da dor é possível na maior parte dos casos efectuar tratamentos, que variam em função dos problemas encontrados.

#### **Qual o objectivo do estudo?**

O estudo para o qual estamos a solicitar a sua participação voluntária destina-se a procurar identificar através da epiduroscopia as alterações patológicas existentes no interior do seu canal vertebral, que possam ser responsáveis pelas suas queixas de dores na região lombar e/ou no(s) membro(s) inferior(es).

A epiduroscopia permite não só visualizar o interior do canal vertebral e as estruturas normais e eventualmente patológicas aí existentes, mas também estimular essas estruturas e tentar identificar a(s) que desperta(m) um tipo de dor que seja idêntica à que costuma sentir.

Caso seja possível identificar a causa precisa da sua dor a epiduroscopia permite, em muitos casos, aplicar tratamentos locais durante o mesmo procedimento.

#### **Como funciona o estudo?**

A epiduroscopia só é proposta quando os sintomas (dores na região lombar e/ou membros inferiores) são intensos, interferindo de forma significativa com a qualidade de vida do doente, de longa duração e não se obtêm resultados satisfatórios com os tratamentos habituais (medicação, fisioterapia, infiltrações epidurais, etc.).

Se for este o seu caso e o seu médico entender que não tem contra-indicações para o procedimento, poderá ser-lhe proposta a realização de uma epiduroscopia com fins diagnósticos (para tentar perceber melhor a causa das suas queixas) e possivelmente terapêuticos (caso os problemas encontrados sejam susceptíveis de tratamento por este método).

Nesse caso, ser-lhe-á pedido que preencha uns questionários, que se destinam a tentar encontrar factores que possam contribuir para os seus sintomas e perceber se é um bom candidato para o procedimento, ou seja, se é provável que a epiduroscopia dê um contributo significativo para a compreensão da sua sintomatologia.

O passo seguinte será explicar-lhe detalhadamente o procedimento, riscos e efeitos laterais mais frequentes e pedir-lhe que assine um documento chamado "Consentimento informado", caso se sinta devidamente esclarecido e concorde com a realização da epiduroscopia.

Em seguida ser-lhe-ão pedidos exames pré-operatórios (análises e, eventualmente, electrocardiograma ou outros), como em qualquer procedimento cirúrgico, dadas as indicações para o dia da cirurgia e, se necessário, da medicação que terá de suspender previamente.

### **O que significa a participação no estudo para si, enquanto doente?**

Antes de participar no estudo iremos proceder a uma avaliação prévia relativa à sua elegibilidade, conforme explicado no ponto anterior.

Após verificação da elegibilidade, de acordo com critérios de inclusão e exclusão definidos para este estudo e caso dê o seu consentimento para a participação neste estudo será programada a epiduroscopia.

Após o procedimento será necessário manter seguimento regular na consulta de Neurocirurgia durante, pelo menos, 12 meses (5 consultas). Além disso, ser-lhe-ão entregues em cada consulta questionários que deverá preencher sobre a sua sintomatologia e estado geral de saúde.

Não será necessária a realização de exames pós-operatórios decorrentes da participação neste estudo; a necessidade destes será ditada apenas por critérios clínicos.

### **Em que consiste o procedimento cirúrgico?**

A epiduroscopia é realizada num bloco operatório, em condições de esterilização e sob anestesia local, embora seja ministrada alguma medicação com o objectivo de deixar o doente menos ansioso e mais relaxado durante o procedimento.

O doente fica deitado de barriga para baixo e é desinfectada a região entre o fundo das costas e o ânus, onde vai ser injectada a anestesia local e introduzido o endoscópio (no hiato sagrado), através de uma incisão com menos de 1 centímetro.

A progressão do endoscópio é controlada através de Rx e das imagens do interior do canal vertebral, que são transmitidas pelo endoscópio para um monitor de vídeo.

O endoscópio é guiado para junto das raízes nervosas, em busca de aderências, fibrose, fragmentos disciais ou outras estruturas que as possam comprimir. As imagens obtidas durante o procedimento podem ser gravadas em vídeo.

É possível também com o endoscópio tocar em diversas estruturas e pedir ao doente para indicar se alguma destas manobras reproduz a sua dor habitual (teste de dor memória).

As aderências, fibrose, fragmentos disciais ou outras estruturas que possam comprimir as raízes nervosas por vezes podem ser desfeitas ou removidas com instrumentos especiais introduzidos através do endoscópio.

No final pode ser introduzida medicação directamente no local onde foram encontrados os problemas (analgésicos, anestésicos, anti-inflamatórios ou outros).

Após todos os procedimentos o endoscópio será removido, desinfectado novamente o local de introdução e encerrado com um ponto e um pequeno penso compressivo.

### **Quanto tempo demora o procedimento cirúrgico?**

Cerca de uma hora.

### **E depois do procedimento?**

- Ficará em repouso, deitado, durante pelo menos uma hora, após o que poderá levantar-se, sob vigilância de um enfermeiro e iniciada a alimentação
- Poderá ter alta algumas horas após o procedimento ou na manhã seguinte, mas não deverá ir a conduzir
- O médico dar-lhe-á todas as informações antes da alta, nomeadamente em relação a retomar a sua medicação habitual ou a alterar a terapêutica
- O local da cirurgia será coberto com um penso impermeável, pelo que poderá tomar duche mas não banho de imersão durante 10 dias. Pode retirar o penso 2 dias após a alta, desinfetar o local com Betadine dérmico e a partir de então deixar a ferida cicatrizar ao ar, sem necessidade de mais pensos. O fio de sutura é reabsorvível, pelo que não deve retirar o ponto
- Desde que se sinta bem pode retomar as suas actividades de vida diária após a alta, embora possa ser necessário algum repouso adicional nos primeiros dias após o procedimento em função da sua sintomatologia
- Retome a sua dieta habitual
- Não faça exercício físico intenso durante as primeiras 2 semanas
- Avise o cirurgião se notar alguma escorrência pelo local da cirurgia, inflamação da pele em redor, tiver febre nos dias a seguir ao procedimento ou tiver sintomas diferentes do que lhe foi explicado

### **Quais são os benefícios esperados com o procedimento?**

O principal benefício esperado é a identificação precisa da origem dos seus sintomas.

Identificando o local do problema é muitas vezes possível durante o mesmo procedimento a realização de tratamentos locais, que podem ser a remoção ou destruição de tecidos patológicos ou a injeção de medicação.

### **Quais são os possíveis efeitos secundários?**

Durante as primeiras horas após o procedimento podem surgir os seguintes sintomas:

- Dores de cabeça – geralmente melhoram se beber líquidos e tomar um analgésico. Se as dores persistirem ou se agravarem terá de ser avaliado por um médico.
- Falta de força ou adormecimento dos membros inferiores – geralmente é transitória e desaparece ao fim de poucas horas. Mantenha o repouso e não ande a pé enquanto não se sentir seguro. Se os sintomas persistirem ou se agravarem terá de ser avaliado por um médico.
- Dor no local da incisão - Quando termina o efeito do anestésico local é frequente o doente sentir alguma dor no local, que geralmente responde bem aos analgésicos habituais.

### **Quais são os riscos do procedimento?**

A epiduroscopia é um procedimento seguro, com muito baixa taxa de complicações.

O efeito lateral mais frequente é a dor, geralmente no local da incisão e transitória. Outros riscos possíveis, embora raros, são a laceração da dura mater (a membrana que reveste as raízes nervosas, de que pode resultar uma fístula do líquido céfalo-raquidiano), infecção ou hemorragia no espaço epidural (com risco de lesão neurológica por compressão e agravamento dos sintomas). Outras complicações são muito raras com as soluções salinas e as pressões de injeção actualmente utilizadas. Há também a possibilidade de uma reacção alérgica a um dos fármacos injectados, que é independente do procedimento em si.

### **Participação voluntária**

A sua participação neste estudo é inteiramente voluntária. Se concordar em participar, poderá sair do estudo a qualquer momento, sem necessidade de explicar as razões para tal (excepto se não se importar de o fazer). A decisão de participar ou não, não afectará o seu tratamento futuro ou a relação com o seu médico.

Depois de lhe ser proposta a participação neste estudo terá o tempo que considere necessário para reflectir antes de informar o médico da sua decisão.

### **Confidencialidade dos dados do doente**

Todos os seus dados pessoais recolhidos durante este estudo serão tratados com confidencialidade, não sendo permitido o seu acesso a pessoas não autorizadas. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas médicas ou apresentados em reuniões científicas, mas nada será publicado ou comunicado que possa permitir a sua identificação.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de S. João – EPE e autorizado pelo Conselho de Administração do Hospital de S. João – EPE e Director do Serviço de Neurocirurgia.

Se depois de ler estas informações tiver algumas dúvidas sobre o estudo, contacte por favor o investigador responsável:

Dr. Paulo Pereira  
Serviço de Neurocirurgia  
Hospital S. João  
Tel.: 225512100 – extensões 1292/1776  
Tlm.: 917780463  
paulompereira@netc.pt

## ANEXO II

# DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

**Considerando a "Declaração de Helsínquia" da Associação Médica Mundial**  
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

### Designação do Estudo (em português):

#### Contributos da Epiduroscopia na Investigação da Patologia da Coluna Lombar

**Eu, abaixo-assinado, (nome completo do participante)** -----

-----, compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, da investigação que se tenciona realizar, para qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação que me foi prestada versou os objectivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que se recusar não haverá qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para reflectir sobre esta proposta de participação.

Nestas circunstâncias, decido livremente aceitar participar neste projecto de investigação, tal como me foi apresentado pelo investigador(a).

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / 20\_\_\_\_

**Assinatura do(a) participante:**

\_\_\_\_\_

**O(A) Investigador(a) responsável:**

Nome: Paulo Pereira

Assinatura: \_\_\_\_\_

## ANEXO III

### Epiduroscopia – Resumo da técnica cirúrgica

Em todos os doentes é obtido consentimento informado para a cirurgia e para inclusão no estudo.

O procedimento é realizado no bloco operatório do Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar São João, EPE.

É utilizada antibioterapia profilática com 1 grama de cefazolina endovenosa cerca de 30 minutos antes do início do procedimento. A monitorização intraoperatória inclui eletrocardiografia, pressão arterial não invasiva e oximetria digital. O procedimento realiza-se sob sedação consciente, com dose de carga de midazolam de 0,04 mg/Kg seguida, se necessário, de doses de titulação de 1 mg, com um máximo de 6 mg.

O doente é posicionado em decúbito ventral, numa marquesa radiotransparente em liga de carbono para otimização do controlo imagiológico intraoperatório por fluoroscopia. Utiliza-se uma almofada mole radiotransparente sob a região abdominal para reduzir a lordose lombar e o ângulo lombossagrado. Apoios almofadados adicionais são utilizados nas regiões tibiotársicas e, ocasionalmente, em zonas de pressão, para melhorar o conforto do doente.

As regiões lombossagrada, coccígea e glúteas são desinfetadas com solução alcoólica iodada, colocando-se uma compressa na região perianal para evitar a irritação da mucosa pela solução alcoólica. Após secagem, são colocados campos cirúrgicos esterilizados, deixando exposta a região do hiato sagrado, que é coberta com Steri-Drape™ (3M, St. Paul, Minnesota, E.U.A.).

A pele e tecido celular subcutâneo sobre a região do hiato sagrado são anestesiados com lidocaína a 2%, utilizando uma agulha subcutânea 23G. O mesmo anestésico local é injetado através do hiato sagrado, até à região distal do canal sagrado, com uma agulha raquidiana tipo “Quincke” 22G, perfazendo um total de 10 ml.

Uma agulha de Tuohy 18G é inserida no canal sagrado através do hiato sagrado, sob controlo por fluoroscopia em incidência lateral. O mandril da agulha é retirado, introduz-se um fio-guia flexível com ponta em “J” através do lúmen até S3 e a agulha é removida.

Após alargamento da incisão cutânea com uma lâmina de bisturi nº 11, introduz-se um dilatador 10 French em redor do fio-guia, rodeado por uma manga plástica. Depois de a extremidade cranial da manga estar localizada no canal sagrado retiram-se o fio-guia e o dilatador.

O epiduroscópio utilizado é o modelo Resascope®, fabricado pela MRT – Molecular Resonance Technology, AMS Group S.P.A. Soc. Unip., San Pietro Viminario, Pádua, Itália. Trata-se de um endoscópio de uso único, flexível, fornecido em embalagem esterilizada. É composto por um cateter epidural com 3,3 mm de diâmetro externo e 30 cm de comprimento e um corpo que contém 2 manípulos, que permitem dobrar a extremidade distal do cateter em 2 planos perpendiculares. Existem 4 portais de acesso, para a ótica, instilação de líquidos e instrumentos endoscópicos. A ótica flexível, com uma definição de 10000 píxeis, é esterilizável e, depois de inserida no epiduroscópio através do portal adequado, é conectada a um sistema de vídeo de alta definição com equipamento de gravação. O cateter epidural tem 2 canais de trabalho no seu interior, com 1,25 mm de diâmetro, um dos quais é ocupado pela ótica e o outro pode ser usado para a introdução de instrumentos de trabalho. A existência de 2 portais para acesso ao mesmo canal de trabalho permite que 2 instrumentos possam ser utilizados sequencialmente sem ter de os retirar por completo do endoscópio.

Depois de ajustada a focagem, o brilho e o controlo de brancos, o epiduroscópio é introduzido no canal sagrado através da manga plástica e avançado lentamente, injetando pequenos volumes de soro fisiológico para permitir a visualização endoscópica das estruturas epidurais, até ao nível S1-S2.

Nesta fase, o equipamento de fluoroscopia é posicionado em orientação ântero-posterior e é efetuado um epidurograma com injeção de 10 ml de contraste iodado Ultravist 240® (Bayer Schering Pharma A.G., Berlin-Wedding, Alemanha), inspecionando-se a progressão da coluna de contraste ao longo do canal vertebral e bainhas radiculares. Quando se encontram defeitos de preenchimento no epidurograma, o epiduroscópio é direcionado inicialmente para essas regiões e confrontados os achados endoscópicos com os do epidurograma.

As áreas do espaço epidural onde se identificam sinais inflamatórios, tecido de fibrogranulação ou aderências entre a *dura mater* ou raízes nervosas e estruturas epidurais são estimuladas com a ponta de um cateter Fogarty 3 French (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, Califórnia, E.U.A.) e regista-se quando o doente refere, durante esta manipulação, dor semelhante à habitual. A adesiólise é efetuada preferencialmente nestas regiões.

A técnica inicial de adesiólise consiste na injeção de *boluses* de soro fisiológico e manipulação de aderências ligeiras com a ponta do endoscópio ou do cateter Fogarty. As aderências mais consistentes são resolvidas insuflando e manipulando o balão do cateter Fogarty ou um balão de maior volume Resaloon® (MRT – Molecular Resonance Technology), que atinge um diâmetro máximo de 5 mm e um comprimento de 30 mm. Em algumas destas situações, quando não se identificam vasos sanguíneos à superfície dos septos fibrosos, estes são excisados com uma pinça de biópsia endoscópica flexível de 1 mm (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Alemanha). Os septos fibrosos mais resistentes e as áreas de tecido

fibroso que não é possível perfurar com os cateteres epidurais são destruídos com um cateter de radiofrequência Resaflex® (MRT – Molecular Resonance Technology). Nas situações de fibrose compacta, que impede a progressão do epiduroscópio, após a criação de uma solução de continuidade com o cateter de radiofrequência, o cateter Fogarty é introduzido nessa abertura e o balão é insuflado, por forma a alargar esta passagem. Se o epidurograma inicial tiver mostrado alterações de preenchimento, é realizado um novo epidurograma após a adesiólise.

Terminada a adesiólise, o espaço epidural é irrigado com soro fisiológico para dispersar o contraste iodado utilizado no epidurograma. A ponta do epiduroscópio é reposicionada no local onde o doente referiu dor concordante durante a estimulação e são injetados 5 ml de bupivacaína a 0,5% e 2 ml de uma mistura contendo 6 mg de fosfato sódico de betametasona e 6 mg de acetato de betametasona (Celesdepot®, Schering-Plough, Merck & Co., Whitehouse Station, New Jersey, E.U.A.).

O epiduroscópio é exteriorizado lentamente, confirmando-se a hemostase epidural. Hemorragias provenientes de pequenos vasos epidurais podem ser controladas com o cateter de radiofrequência. Após retirada do epiduroscópio e da manga plástica, o orifício de entrada é suturado com um ponto utilizando um fio reabsorvível Monocryl® 3/0 (Ethicon Endo-Surgery GmbH, a Johnson & Johnson Company, Norderstedt, Alemanha), desinfetado com solução alcoólica iodada e coberto com penso autocolante estéril.





Doente nº	D0	D1	D15	D30	D90	D180	D360
1	3,5		4	3,8	8,1	8,7	8,5
2	4			5	6,1	0	3
3	10	0		3,2	3,5	3,1	3,5
4	8,8	3	3	2,3	6,7	6,6	8,3
5	10	7	4	2,8	7	7,8	6,3
6	8,7	3,7	8	8			
7	10	0	8	8	10	5,4	5,2
8	4,8	7,7	9	4,9	7	5,9	8,3
9	8	7	5	3,6	6	3,4	6,2
10	8	0,7	8	5	6,3	6,3	7,6
11	8,5	1,4	2	0	0	3	
12	7,3	1	1	0,4	0,3	0,5	0,7
13	5	1	6	5,2	6,1	5,6	5,3
14	5	0	3		5	5	3
15	7	2	2	2	2	2	2
16	7,3	3	3,5	2,5	2,8	4,8	9
17	8,5	4,8	3	1,8	1,5	2,5	2,7
18	4,8	1	4	3,6	1,8	9,1	3,7
19	8	5	5	7,5	8	8,9	7,6
20	2,4	0,9	2	1,1	0,8	3	1,6
21	6	8	6	4	2,8	0,7	2,1
22	7,5	0	0	0,5	0,5	0,4	1
23	7,5	2,6	0	0,3	2,2	7,5	1,4
24	5	1	4	4	0	2	0,8

**Tabela 2 - Evolução da intensidade da dor lombar (VAS)**

D0 - Antes da intervenção, D1-360 - Tempo decorrido após a intervenção, em dias

Doente nº	D0	D1	D15	D30	D90	D180	D360
1	7	3,8	0	0,3	3,6	1	4,1
2	5,7	0,7	0	0	1	2	3
3	10	0		2,7	3,5	3	3,1
4	5,1	1,5	0	2,4	4	2,4	2,7
5	9	8	0	5,5	2	6	7,5
6	8,7	4	5	7,8			
7	10	0	8	10	10	0	5,8
8	6	4	0	3,4	5	5	8,4
9	8	3	3	3,4	5,6	4,1	5,8
10	6	0,7	7	3	6,1	2,8	5,7
11	2	0,1	0	0	0	2	
12	7	0,4	1	0,5	0,3	0,6	0,8
13	4,7	0	4	2,1	5,4	5	4,5
14	0	0	0		0	0	0
15	9	0	0	5	4	4	4
16	6,1	0	0	3,6	2,8	0	9
17	5,7	6	2	1	2,1	0	3,8
18	6,2	8,4	8	8,1	5,2	9,5	8,4
19	8,9	5,1	8	8,4	9	8,9	9
20	5	1	2	1,1	0,7	3	2,9
21	2	0	3	7	4,5	0,6	2,1
22	7,5	0	1	4,3	0,5	1,1	2
23	7,6	0	0	3,6	0	5,6	0
24	6	0	5	0	0	0	0

**Tabela 3 - Evolução da intensidade da dor no(s) membro(s) inferior(es) (VAS)**

D0 - Antes da intervenção, D1-360 - Tempo decorrido após a intervenção, em dias

Doente nº	D0	D15	D30	D90	D180	D360
1	37	24	32	30	30	44
2	24	2	6	20	8	4
3	31,1		36	44	42	40
4	56		32	44	44	48
5	58		50	46	42	52
6	38	40	36			
7	66	22	52	70	56	58
8	52	48	50	62	52	60
9	30	27,5	24	28	22	18
10	48	42	26	26	20	28
11	28	17,5	0	0	22	
12	68	22	30	42	40	50
13	58	45	40	52	56	50
14	30	26		22	22	6
15	46	33	48	40	28	38
16	54	42	40	62	66	75,6
17	56	7,5	42	42	36	40
18	44,4	37,1	44,4	26	52	33,3
19	50	37,5	48	58	58	54
20	42	22,5	36	22	48	40
21	28	20	30	22	34	34
22	36	9	12	18	12	12
23	26	0	14	16	16	14
24	51,1	40	13,3	20	51,1	32

**Tabela 4 - Evolução da incapacidade de acordo com o ODI**

D0 - Antes da intervenção, D15-360 - Tempo decorrido após a intervenção, em dias

Doente nº	Dor radicular					Medicação					Atividade					Satisfação					Total				
	D15	D30	D90	D180	D360	D15	D30	D90	D180	D360	D15	D30	D90	D180	D360	D15	D30	D90	D180	D360	D15	D30	D90	D180	D360
1	10	10	6	9	6	5	5	5	5	5	7	6	5	5	5	9,5	9	5	9	9	7,88	7,5	5,25	7	6,25
2	10	10	9	8	7	10	10	10	8	10	10	10	9	10	8	10	10	10	10	9	10	10	9,5	9	8,5
3		7	10	7	7		8	8	10	8		6	6	5	7		8	7	7	6		7,25	7,75	7,25	7
4	10	8	6	8	10	10	10	8	8	8	5	8	4	4	4	10	10	10	10	5	8,75	9	7	7,5	6,75
5	10	5	8	4	3	10	10	8	5	5	8	9	9	8	8	10	9	10	8	8	9,5	8,25	8,75	6,25	6
6	5	2				8	8				8	8				8	0				7,25	4,5			
7	2	10	0	10	10	10	5	5	10	10	8	8	6	8	8	8	8	4	10	5	7	7,75	3,75	9,5	8,25
8	10	7	5	5	2	0	0	8	0	0	6	5	5	4	4	5	4	7	5	5	5,25	4	6,25	3,5	2,75
9	7	7	5	10	4	10	8	8	10	5	6	7	5	7	7	10	8	7	5	7	8,25	7,5	6,25	8	5,75
10	3	7	4	7	10	0	0	2	5	8	7	8	8	8	8	8	8	8	8	5	4,5	5,75	5,5	7	7,75
11	10	10	10	8		10	10	10	8		6	5	10	6		10	10	10	5	9	8,75	10	6,75		
12	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	8	9	10	10	10	10	10	10	9,5	10	9,5	9,75	10
13	6	8	10	10	10	0	8	8	0	8	2	7	5	5	5	6	7	5	5	5	3,5	7,5	7	5	7
14	10		10	10	10	10		10	10	10	6		7	5	8	5	8	8	10	7,75	8,75	8,25	9,5		
15	10	5	6	6	6	10	5	10	5	10	4	3	4	5	5	5	4	4	4	5	7,25	4,25	6	5	6,5
16	10	10	7	10	1	10	8	5	0	0	5	4	7	4	2	7	10	8	4	0	8	8	6,75	4,5	0,75
17	8	10	8	10	6	10	8	8	8	8	10	8	8	10	8	10	10	8	8	8	9,5	9	8	9	7,5
18	2	2	5	1	2	5	10	5	0	5	8	5	10	7	8	8	5	8	5	6	5,75	5,5	7	3,25	5,25
19	2	2	1	1	3	8	8	5	5	5	5	5	4	4	0	8	8	2	0	0	5,75	5,75	3	2,5	2
20	8	10	10	10	10	8	10	10	10	10	5	7	10	8	3	10	10	8	8	8	7,75	9,25	9,5	9	7,75
21	7	3	6	9	8	10	10	10	5	8	8	6	5	8	6	4	8	8	9	8	7,25	6,75	7,25	7,75	7,5
22	9	10	9	10	8	10	10	10	8	10	7	9	10	10	9	9	9	10	10	10	8,75	9,5	9,75	9,5	9,25
23	10	10	10	10	10	8	10	10	10	10	5	8	7	4	8	6	8	5	4	8	7,25	9	8	7	9
24	5	10	10	10	10	8	10	10	10	8	8	10	10	10	9	6	10	10	10	10	6,75	10	10	10	9,25

**Tabela 5 - Avaliação de resultados de acordo com o Stanford score**  
D15-360 - Tempo decorrido após a intervenção, em dias

Doente nº	Função física			Desempenho físico			Dor			Saúde geral			Vitalidade			Função social			Desempenho emocional			Saúde mental		
	D0	D180	D360	D0	D180	D360	D0	D180	D360	D0	D180	D360	D0	D180	D360	D0	D180	D360	D0	D180	D360	D0	D180	D360
12	20	35	10	25	100	100	18	54	65	20	35	100	25	56	75	38	100	100	33	67	100	15	60	55
13	35	40	45	25	25	100	29	42	42	65	55	45	56	75	88	75	25	100	67	33	100	60	55	40
14	20	50	50	25	50	50	18	31	31	45	20	20	50	38	38	50	62	62	33	100	100	50	70	70
15	30	45	55	0	100	50	53	65	43	77	55	70	31	63	69	63	100	88	0	100	67	55	75	60
16	5	10	20	100	25	0	18	31	22	50	45	0	25	25	6	100	67	0	100	66	33	20	30	5
17	35	65	40	0	0	0	12	54	22	65	65	72	50	75	88	100	100	100	0	100	100	65	70	85
18	15	40	40	25	25	25	42	42	42	40	35	35	50	38	38	13	38	0	0	100	0	20	20	50
19	30	60	60	0	0	0	7	18	18	87	50	50	19	50	50	100	100	100	100	100	100	95	95	95
20	35	40	55	50	100	100	42	76	54	30	10	40	63	38	38	37	100	50	0	100	100	45	45	50
21	60	85	35	100	25	25	18	76	18	52	62	45	25	63	38	15	100	75	67	33	67	25	70	65
22	35	85	85	0	100	100	51	87	87	30	25	25	13	0	0	100	50	50	0	100	0	15	15	25
23	34	34	85	0	0	75	32	32	54	50	55	67	100	75	75	100	75	100	100	100	100	70	70	85

**Tabela 6 - Avaliação de resultados de acordo com o Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey (SF-36)**

D0 - antes da intervenção, D180-360 - Tempo decorrido após a intervenção, em dias

## ANEXO V

### Resumo da técnica laboratorial

As amostras de material fibroso epidural foram obtidas com uma pinça de biópsia endoscópica flexível de 1mm (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Alemanha) durante o procedimento de epiduroscopia utilizando um epiduroscópio flexível, direcionável, estéril, de uso único Resascope® (MRT – Molecular Resonance Technology, AMS Group S.P.A. Soc. Unip., Pádua, Itália). Todas as biópsias foram obtidas em zonas do espaço epidural posterior ou perirradicular posterior, onde a estimulação do tecido fibroso com a ponta do endoscópio ou de um cateter Fogarty 3 *French* (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, E.U.A.) despertou no doente dor com características idênticas à habitual e a imagem endoscópica não identificou vasos sanguíneos. Os procedimentos epiduroscópicos foram realizados após anestesia local na região de introdução do epiduroscópio, no hiato sagrado, sob sedação ligeira com midazolam e após antibioterapia profilática com 1g de cefazolina endovenosa antes do início do procedimento.

Após a colheita, as amostras foram irrigadas com soro fisiológico, imediatamente fixadas numa solução de paraformaldeído a 4% em tampão fosfatos 0,1M durante 1 a 2 horas e em seguida conservadas a 4°C em tampão fosfatos 0,1M, pH 7,2-7,4 contendo 30% de sacarose e 0,05% de azida sódica. Após inclusão em parafina segundo procedimentos de rotina, realizaram-se cortes de 5 micrómetros de espessura num micrótomo Microm HM325, que foram montados em lâminas de vidro revestidas com poli-L-lisina a 0,1%. Seguidamente procedeu-se a desparafinação e hidratação.

A partir deste passo, as lâminas contendo cortes contíguos das amostras foram divididas em 3 grupos. No grupo 1 as amostras foram coradas com hematoxilina e eosina, montadas em Eukitt® e estudadas num microscópio de luz Zeiss Axioskop 40 utilizando objetivas de 10, 20 e 40x. No grupo 2 as lâminas foram incubadas em anticorpo primário anti-beta 3-tubulina produzido em murganho (Abcam, Cambridge, Reino Unido) e no grupo 3 em anticorpo primário anti-osteopontina produzido em coelho (Abcam, Cambridge, Reino Unido), ambos diluídos a 1:4000 em tampão fosfatos 0,1M, pH 7,2-7,4 contendo 0,3% de Triton™ X-100 durante 24 horas a 4°C. Os anticorpos primários foram visualizados por imunofluorescência com anticorpos secundários anti-murganho conjugados com fluorocromo verde Alexa Fluor® 488 (Molecular Probes, Leiden, Holanda) ou com anticorpos secundários anti-coelho conjugados com fluorocromo vermelho Alexa Fluor® 568 (Molecular Probes, Leiden, Holanda). A observação e captação de imagens foram efetuadas num microscópio de fluorescência Zeiss Axiovision Z1. As reações do grupo 2 foram controladas com processamento paralelo de amostras de bexiga humana provenientes do *stock* de tecidos do laboratório e as do grupo 3 de osso esponjoso proveniente de uma corporectomia cervical para tratamento de patologia degenerativa.

Em 2 doentes foi colhida uma amostra adicional do mesmo tecido e segundo a mesma técnica. Estas amostras foram submetidas a fixação em glutaraldeído a 1% em tampão fosfatos 0,1M durante 2 horas e pós-fixação em tetróxido de ósmio a 2% no mesmo tampão durante 1 hora. Após inclusão de rotina em resina Epon 812 foram obtidas secções ultrafinas utilizando um micrótomo Reichert Ultracut S (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemanha), que foram coradas com citrato de chumbo e acetato de uranilo e examinadas num microscópio eletrónico de transmissão Jeol.