

# Efeitos do pinçamento da aorta torácica e da drenagem do líquido cérebro-espinhal no fluxo sanguíneo capilar da medula espinhal e na incidência de paraplegia. Estudo experimental

*The effects of thoracic aorta cross-clamping and cerebrospinal fluid drainage in the spinal cord blood flow and in the incidence of paraplegia. Experimental study*

Célio Teixeira Mendonça<sup>1</sup>, Fernando Hintz Greca<sup>2</sup>, Josué Bruginski de Paula<sup>3</sup>

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar os efeitos da drenagem do líquido cérebro-espinhal realizada antes do pinçamento da aorta torácica na incidência de paraplegia, assim como avaliar o fluxo sanguíneo capilar da medula espinhal e a morfologia medular em cães.

**Método:** Os animais do grupo 1 ou controle (n = 8) foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda com pinçamento da aorta torácica durante 60 minutos. Os animais do grupo 2 ou experimental (n = 8) foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda seguida da drenagem do líquido cérebro-espinhal realizada imediatamente antes do pinçamento da aorta torácica.

**Resultados:** Todos os animais do grupo 1 apresentaram evidência clínica (100% de paraplegia) e histológica de lesão da medula espinhal. Em contraste, nos animais do grupo 2, a incidência de paraplegia foi de 0% ( $P < 0,05$ ). As médias do fluxo sanguíneo capilar da medula espinhal, medido durante os 60 minutos de pinçamento da aorta torácica, foram de 6,04 ml/min/100 g nos cães do grupo 1 e de 19,35 ml/min/100 g nos cães do grupo 2 ( $P < 0,05$ ), aumento que provavelmente evitou a lesão neuronal da medula espinhal e a consequente paraplegia nestes animais. A drenagem do líquido cérebro-espinhal também evitou a hiperemia de reperfusão após o despinçamento da aorta torácica.

**Conclusões:** A drenagem do líquido cérebro-espinhal foi eficaz na prevenção da paraplegia após o pinçamento da aorta torácica em nosso modelo canino. O efeito protetor foi devido à redução na pressão do líquido cérebro-espinhal, com o consequente aumento no fluxo sanguíneo capilar da medula espinhal nos animais do grupo 2.

**Palavras-chave:** aorta torácica, paraplegia, líquido céfalo-raquidiano.

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the effects of cerebrospinal fluid drainage done before thoracic aorta cross-clamping in the incidence of paraplegia, in the spinal cord blood flow and in the morphology of the spinal cord in a canine model.

**Method:** Group 1 or control animals (n = 8) were submitted to a left thoracotomy with thoracic aorta cross-clamping during 60 minutes. Group 2 or experimental animals (n = 8) were submitted to a left thoracotomy with cerebrospinal fluid drainage before the thoracic aorta cross-clamping.

**Results:** All Group 1 animals showed clinical and histological evidence of spinal cord injury with paraplegia (100%). In contrast, the incidence of paraplegia in Group 2 animals was 0% ( $P < 0.05$ ). The cerebrospinal fluid drainage done before thoracic aorta cross-clamping increased spinal cord blood flow during thoracic aorta cross-clamping from 6.04 ml/min/100 g in Group 1 animals to 19.35 ml/min/100 g in Group 2 animals ( $P < 0.05$ ), avoiding the neuronal injury to the spinal cord and the consequent paraplegia in these animals. The cerebrospinal fluid drainage also decreased the hyperemic response of the spinal cord blood flow following release of the aortic cross-clamp.

**Conclusions:** Cerebrospinal fluid drainage prevented paraplegia after 60 minutes of thoracic aorta cross-clamping in this canine model. This protective effect was due to the reduction in the cerebrospinal fluid drainage that caused an increase in spinal cord blood flow during thoracic aorta cross-clamping in Group 2 animals.

**Key words:** thoracic aorta, paraplegia, cerebrospinal fluid.

1. Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Pós-doutorado na *Medical University of South Carolina*, EUA. Cirurgião vascular, Hospital Nossa Senhora das Graças, Hospital VITA e Hospital Universitário Cajuru da PUC-PR, Curitiba, PR.
2. Chefe da Disciplina de Técnica Operatória, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR.
3. Professor assistente da Disciplina de Técnica Operatória, PUC-PR, Curitiba, PR.

Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Disciplina de Técnica Operatória da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR).

Artigo submetido em 27.12.04, aceito em 21.02.05.

A paraplegia é a mais devastadora complicação do tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta torácica e tóraco-abdominal. Como a incidência dessa complicação pode variar de 6,5 a 40%, dependendo da extensão do segmento aórtico envolvido, da presença de dissecação ou rotura, da ocorrência de hipotensão per-operatória e do tempo de oclusão aórtica<sup>1-4</sup>, há um grande interesse em se desenvolverem métodos experimentais clinicamente relevantes para a proteção da medula espinhal nessa circunstância. A paraplegia também pode ser causada ou agravada pelo hiperfluxo tecidual que ocorre durante a reperfusão, e que consiste em um complexo mecanismo de lesão tecidual<sup>5</sup>. Embora a disfunção da medula espinhal ocorra durante ou imediatamente após o pinçamento da aorta na maioria dos pacientes, alguns desenvolvem paraplegia tardia, que se manifesta do primeiro ao terceiro dia de pós-operatório. A causa deste fenômeno ainda não é bem entendida, e sua ocorrência tem sido atribuída a hipotensão pós-operatória, embolização ou trombose da artéria espinhal anterior, ou oclusão das artérias intercostais reimplantadas no enxerto aórtico. Ackerman & Traynelis<sup>6</sup> demonstraram que a drenagem do líquido cérebro-espinhal (DLCE) poderia, em alguns casos, reverter a paraplegia de instalação tardia.

Mesmo com o advento da correção endoluminal dos aneurismas da aorta torácica, a paraplegia continua a ocorrer<sup>7</sup>, ainda que com incidência muito menor.

Recente estudo experimental realizado por nossa equipe<sup>8</sup> confirmou a eficácia da DLCE em aumentar a pressão de perfusão arterial da medula espinhal (PPME) e diminuir a incidência de paraplegia em cães após o pinçamento da aorta torácica (PAT), e resultados clínicos promissores têm sido relatados com o uso dessa técnica empregada isoladamente ou em conjunto com outros métodos de proteção da medula espinhal<sup>9,10</sup>.

Entretanto, a PPME utilizada nesses estudos era um parâmetro indireto de avaliação da perfusão arterial da medula espinhal<sup>8</sup>, e os esforços para se estudar a lesão isquêmica da medula espinhal durante o PAT vinham sendo prejudicados pela falta de um método eficaz para a monitorização intraoperatória direta e contínua da microcirculação da medula espinhal. O desenvolvimento de uma técnica não-invasiva, capaz de medir o fluxo sanguíneo da medula espinhal (FSME) de modo atraumático e em tempo real (fluxometria utilizando a tecnologia Laser-Doppler), possibilitou estudar com mais profundidade as alterações de perfusão que ocorrem na micro-

circulação da medula espinhal e que poderiam estar envolvidas na gênese da paraplegia. Com o objetivo de melhor entender tais mecanismos, o presente estudo foi focado na determinação das variações do FSME em cães durante o PAT, com ou sem DLCE, utilizando a tecnologia Laser-Doppler (Figura 1).



Figura 1 - *Laserflo® Blood Perfusion Monitor*: no canto inferior direito, observa-se a conexão entre o *probe* de fibras ópticas e o aparelho; no lado esquerdo, vê-se a ponta do *probe*

Este estudo tem como objetivos: a) determinar se a drenagem líquórica realizada antes do PAT poderia impedir a ocorrência de paraplegia, e b) correlacionar a incidência de paraplegia nos grupos 1 (controle) e 2 (experimental) com o FSME, a PPME e as alterações morfológicas da medula.

## Material e métodos

### *Delineamento experimental*

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Bioética de Pesquisa em Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, tendo sido realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da disciplina de Técnica Operatória desta instituição.

Foram utilizados 16 cães mestiços, adultos, provenientes do Canil da Prefeitura Municipal de Curitiba (PR), com peso corpóreo variando entre 12 e 20 kg. Os animais foram incluídos no protocolo do experimento após avaliação clínica realizada pelo médico veterinário da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e período de observação pré-operatória (7 dias). Todos os cães foram abrigados em canil apropriado durante o período

pré-operatório e mantidos em jejum por 12 horas antes da cirurgia. Em seguida foram distribuídos, aleatoriamente e por sorteio, em dois grupos:

- Grupo 1 ou controle (n = 8): os animais do grupo 1 foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda com PAT 1 cm distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos.
- Grupo 2 ou experimental (n = 8): os animais do grupo 2 foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda + DLCE antes do pinçamento aórtico + PAT 1 cm distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos.

### **Anestesia**

A anestesia foi induzida com solução de tiobarbiturato (1-metil-butil) etil-sódico endovenoso (Thionem-butal<sup>®</sup>, Abbott) na dose de 15 a 30 mg para cada quilo de peso corpóreo. A seguir, o animal foi posicionado na mesa de cirurgia em decúbito lateral direito. Na seqüência foi realizada a intubação orotraqueal, e os cães foram ventilados com ventilador de pressão em ar ambiente. A anestesia foi mantida mediante vaporização com halotano endotraqueal (Halotano<sup>®</sup>, Hoechst), na concentração de 1 a 2% durante o restante do procedimento, por intermédio de um vaporizador para halotano (Takaoka<sup>®</sup>). Procedia-se, então, à antisepsia da pele do animal com solução de Povidine<sup>®</sup> (Darrow).

Durante o curso do procedimento, administrava-se uma solução de glicose a 5% em solução de cloreto de sódio a 0,9% (Darrow<sup>®</sup>), na dose de 20 ml de solução por kg de peso em cada hora de cirurgia. Após a indução anestésica, 1 g de cefalotina sódica (Cefalotina, Cibran<sup>®</sup>) foi administrada a cada animal para profilaxia de infecções.

### **Preparativos experimentais**

- Em todos os cães foi utilizada técnica cirúrgica estéril.
- Através de incisões na face lateral esquerda do pescoço e na virilha direita, linhas arteriais (cateteres de teflon 18G, A-Cath Tecnobio<sup>®</sup>) foram introduzidas na artéria carótida esquerda e na artéria femoral direita para monitorização da pressão na artéria carótida (PAC ou pressão arterial proximal ao nível do pinçamento aórtico) e da pressão na artéria femoral (PAF ou pressão arterial distal ao nível do pinçamento aórtico). Todas as linhas para

monitorização das pressões (em mmHg) foram conectadas a tubos extensores (Tubo Extensor Tecnobio<sup>®</sup> com conexão rotativa *luerlock*, com 3,3 mm de diâmetro e 120 cm de comprimento) e a transdutores em um monitor cardíaco digital multicanal (Biomonitor 7 marca BESE<sup>®</sup>-Bio Engenharia de Sistemas e Equipamentos S.A.), com três canais de pressão invasiva (para monitorização da PAC, PAF e da pressão do líquido cérebro-espinhal – PLCE) e um canal de eletrocardiograma.

- Através de incisão na face posterior do pescoço, um cateter de teflon 18G (A-Cath Tecnobio<sup>®</sup>) foi introduzido no espaço subaracnóideo para monitorização da PLCE através de punção da cisterna magna sob visão direta, para evitar vazamento do líquido cérebro-espinhal (LCE).
- Através de incisão na linha média da região dorsal, foi realizada uma laminectomia ao nível da primeira vértebra lombar. A medula espinhal lombar foi exposta e a ponta do sensor de fibras ópticas do *Laserflo<sup>®</sup> Blood Perfusion Monitor* foi então colocada em contato com a dura-máter intacta, sobre a área previamente selecionada na medula espinhal, para monitorização do FSME. O sensor de fibras ópticas do *Laserflo<sup>®</sup> Blood Perfusion Monitor*, que ficava em contato com a medula espinhal, encontrava-se conectado ao aparelho que, em seu monitor de cristal líquido, mostrava o valor do FSME em tempo real (expresso em ml/min/100g de tecido). O medidor de fluxo sanguíneo que utiliza a tecnologia Laser-Doppler baseia-se no princípio de que a luz monocromática (raio laser) emitida pelo aparelho é refletida pelos eritrócitos em movimento no leito microvascular com uma mudança na sua frequência (efeito Doppler). Esta mudança na frequência é proporcional ao volume e à velocidade das células vermelhas circulantes que se movem dentro de um volume amostral de aproximadamente 1 mm<sup>3</sup>. Fibras ópticas conduzem a luz monocromática da sua fonte até a ponta do sensor, que tem uma abertura de 1 mm de diâmetro. A ponta do sensor também tem um fotodetector que é responsável pelo retorno da luz refletida (do tecido) até o microprocessador, que está localizado na base do aparelho (próximo à fonte do laser) (Figura 1). Os fótons refletidos geram um sinal elétrico quando entram em contato com a superfície do fotodetector; esse sinal é então analisado pelo microprocessador digital de sinais do sistema, que calcula a

velocidade média e o volume das células vermelhas circulantes na área amostral, o que permite obter o fluxo sanguíneo na microcirculação tecidual (expresso em ml/min/100 g de tecido)<sup>11</sup>. O fluxo sanguíneo obtido desta maneira é visualizado no monitor de cristal líquido do aparelho e então armazenado na base da unidade para facilitar a análise posterior dos dados. Estudos comparativos entre o sistema *Laserflo*<sup>®</sup> e outros métodos padrão (microesferas radioativas e *clearance* do hidrogênio) demonstraram excelente correlação entre os valores de fluxo sanguíneo capilar obtidos<sup>12-15</sup>.

- Uma sonda provida de termômetro foi colocada no esôfago do cão, para monitorização da temperatura (T) em graus Celsius.

### ***Procedimento cirúrgico***

Uma toracotomia esquerda foi efetuada ao nível do quinto espaço intercostal. A aorta torácica descendente foi dissecada até aproximadamente 1 cm distal à origem da artéria subclávia esquerda. Imediatamente antes do pinçamento aórtico, os animais do grupo 2 tinham seu LCE completamente drenado através de um tubo conectado à agulha situada na cisterna magna, e utilizada para a monitorização da PLCE. Cinco minutos após a injeção endovenosa de heparina na dosagem de 100 U/kg (heparina sódica, Organon Teknika<sup>®</sup>), a aorta foi pinçada 1 cm distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos nos animais dos grupos 1 e 2. Bicarbonato de sódio, na dosagem de 20 a 25 mEq, foi administrado 5 minutos antes da retirada da pinça para minimizar os efeitos da acidose metabólica.

Nos animais dos grupos 1 e 2 a PAC, PAF, PLCE, T e o FSME foram medidos nos seguintes intervalos: 20, 10 e 5 minutos antes do pinçamento da aorta; 5, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos durante o pinçamento aórtico; 5, 10 e 20 minutos após a liberação da pinça.

Ao final do procedimento, a toracotomia foi fechada por planos utilizando-se fios de poligalactina 1 (Vicryl<sup>®</sup>, Ethicon), o ar aspirado do espaço pleural e os animais foram monitorados por 24 (paraplégicos) ou 72 horas (normais e paréticos) para avaliação de seu estado neurológico. Após tal avaliação, os animais foram sacrificados mediante injeção endovenosa de 20 ml de cloreto de potássio a 19,1%. Os animais apresentavam parada cardíaca seguida de parada respiratória.

### ***Avaliação do estado neurológico***

Os animais foram avaliados quanto a seu estado neurológico imediatamente após a recuperação anestésica, e com 24 ou 72 horas de pós-operatório de acordo com a escala de Tarlov<sup>16</sup>.

#### ***Escala de Tarlov***

- 0 = ausência de movimento nos membros inferiores.
- 1 = movimentos perceptíveis nos membros inferiores.
- 2 = boa capacidade para movimentar os membros inferiores, mas incapacidade de manter-se em pé.
- 3 = capacidade para levantar e andar com certa dificuldade.
- 4 = recuperação completa.

Os animais com nível 0 foram considerados paraplégicos; animais com níveis de 1 a 3 foram considerados paréticos, e animais com nível 4 foram considerados normais.

### ***Análise histológica***

Imediatamente após os animais terem sido sacrificados, suas medulas espinhais foram removidas e colocadas em formalina tamponada a 10% para posterior análise histológica. Cortes da medula espinhal torácica baixa e lombo-sacral de todos os animais foram corados com hematoxilina-eosina para que um patologista, sem conhecimento dos grupos, documentasse a extensão da lesão da medula espinhal para posterior avaliação de correlação do grau de lesão histológica da medula espinhal com o estado neurológico dos animais, com a PPME e o FSME.

### ***Cálculo da PPME***

A PPME foi definida como a diferença entre a PAF e a PLCE:  $PPME = PAF - PLCE^8$ .

### ***Metodologia estatística***

As variáveis peso e volume globular (VG) entre os grupos foram avaliadas pelo teste *t* de Student.

Para as outras variáveis (PAC, PAF, PLCE, PPME, FSME e T), a comparação dos dois grupos obedeceu ao seguinte procedimento:

- Testou-se a normalidade das amostras dos dois grupos pelo Teste de Filliben.

- Testou-se a homogeneidade das variâncias pelo teste F.
- Sendo as amostras com distribuição normal e homogêneas na variância, utilizou-se o teste *t* de Student na forma clássica.
- Sendo as amostras com distribuição normal e não-homogêneas na variância, utilizou-se o teste *t* de Student na forma aproximada de Aspin-Welch.
- Sendo as amostras sem distribuição normal, utilizou-se o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Estado neurológico: a análise estatística do estado neurológico dos animais nos dois grupos foi feita comparando-se os estados neurológicos normal versus anormal. Especificamente, verificou-se se a distribuição dos cães nas categorias paraplégico, parético e normal foi a mesma nos grupos 1 e 2. Para isto, construíram-se tabelas de contingência 3x2 associando-se as categorias e os grupos e aplicou-se o teste do qui-quadrado. O citado valor de *P* refere-se ao teste do qui-quadrado.

A computação dos dados foi feita com a utilização do *software* estatístico MINITAB.

## Resultados

### Variável peso

As unidades experimentais foram constituídas de cães com peso médio de 14,62 kg no grupo 1 e 15,62

kg no grupo 2 ( $P = 0,426$ ). Sendo assim, concluiu-se que a diferença no peso médio dos animais dos dois grupos não foi estatisticamente significativa.

### Variável VG

Os volumes globulares médios nos cães dos grupos 1 e 2 foram 37,75 e 37,49, respectivamente ( $P = 0,893$ ); logo, a diferença no VG médio dos animais dos dois grupos não foi estatisticamente significativa.

As outras variáveis (PAC, PAF, PLCE, PPME, FSME e T) são mostradas nas Tabelas de 1 a 5.

### Temperatura

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as T dos animais dos dois grupos, nos intervalos de tempo analisados neste estudo.

### Medidas hemodinâmicas

#### Grupo 1

As variações na PAC, PAF, PLCE, PPME e FSME podem ser observadas nas Figuras 2 a 6 e nas Tabelas 1 a 5. A PPME média durante o intervalo correspondente aos 60 minutos de pinçamento aórtico foi de 12,84 mmHg (Figura 5 e Tabela 4).

**Tabela 1** - Valores da pressão na artéria carótida em mmHg (média ± erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré-pinçamento até 20 minutos após o despinçamento da aorta). O valor de *P* é visualizado na terceira linha

	20 min pré-pinçamento	10 min pré-pinçamento	5 min pré-pinçamento	5 min pós-pinçamento	10 min pós-pinçamento	20 min pós-pinçamento	
G1	102,2 ± 6,9	101,4 ± 6,2	101,1 ± 6,2	138,1 ± 7	138 ± 5,5	141,7 ± 5,4	
G2	107 ± 6,3	106,5 ± 6	105,1 ± 4,3	141,6 ± 3,6	146,7 ± 4,6	147,6 ± 4,2	
	<i>P</i> = 0,62	<i>P</i> = 0,56	<i>P</i> = 0,61	<i>P</i> = 0,67	<i>P</i> = 0,24	<i>P</i> = 0,41	
	30 min pós-pinçamento	40 min pós-pinçamento	50 min pós-pinçamento	60 min pós-pinçamento	5 min pós-despinçamento	10 min pós-despinçamento	20 min pós-despinçamento
G1	141 ± 5,9	142 ± 6,3	142 ± 7,2	140 ± 7,4	110,1 ± 8	106 ± 7,2	106 ± 7,9
G2	146 ± 3,9	149 ± 4,1	150,2 ± 5	144 ± 5,2	112 ± 8,3	112 ± 7,8	112 ± 7,9
	<i>P</i> = 0,44	<i>P</i> = 0,36	<i>P</i> = 0,37	<i>P</i> = 0,68	<i>P</i> = 0,86	<i>P</i> = 0,61	<i>P</i> = 0,56



A PPME média (dos oito animais) durante o intervalo correspondente aos 60 minutos de pinçamento aórtico foi de 31 mmHg (Figura 5 e Tabela 4). A PPME média do único animal que apresentou paresia (escala de Tarlov = 2) foi de 23,14 mmHg; a PPME média dos sete animais que não apresentaram lesão neurológica (escala de Tarlov = 4) foi de 32,12 mmHg.

O FSME médio (dos oito animais) durante o intervalo correspondente aos 60 minutos de pinçamento aórtico foi de 19,36 ml/min/100 g de tecido (Figura 6); o FSME médio durante os 60 minutos de pinçamento aórtico do único animal que apresentou paresia (escala de Tarlov = 2) foi de 14,2 ml/min/100 g de tecido, e o FSME médio dos sete animais que não

**Tabela 4 -** Valores da pressão de perfusão da medula espinhal em mmHg (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o período do pinçamento aórtico (de 5 a 60 minutos após o pinçamento aórtico). O valor de *P* é visualizado na terceira linha

	20 min pré-pinçamento	10 min pré-pinçamento	5 min pré-pinçamento	5 min pós-pinçamento	10 min pós-pinçamento	20 min pós-pinçamento	
G1	-	-	-	8,9 $\pm$ 1,7	11,4 $\pm$ 1,7	13 $\pm$ 1,6	
G2	-	-	-	29,7 $\pm$ 1,3	30,5 $\pm$ 1,4	30,7 $\pm$ 1,5	
				<i>P</i> = 0,0009	<i>P</i> = 0,000	<i>P</i> = 0,000	
	30 min pós-pinçamento	40 min pós-pinçamento	50 min pós-pinçamento	60 min pós-pinçamento	5 min pós-despinçamento	10 min pós-despinçamento	20 min pós-despinçamento
G1	13,2 $\pm$ 1,2	13,4 $\pm$ 1,4	15 $\pm$ 2	15 $\pm$ 1,5	-	-	-
G2	30,9 $\pm$ 1,4	30,7 $\pm$ 1,3	32 $\pm$ 1,2	32 $\pm$ 1,2	-	-	-
	<i>P</i> = 0,000	<i>P</i> = 0,000	<i>P</i> = 0,000	<i>P</i> = 0,000			

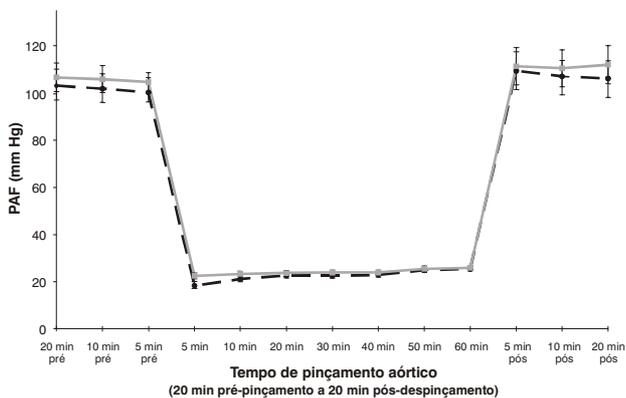
**Tabela 5 -** Valores do fluxo sangüíneo capilar da medula espinhal (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré-pinçamento até 20 minutos após o despinçamento da aorta). O valor de *P* é visualizado na terceira linha

	20 min pré-pinçamento	10 min pré-pinçamento	5 min pré-pinçamento	5 min pós-pinçamento	10 min pós-pinçamento	20 min pós-pinçamento	
G1	33,1 $\pm$ 1,7	33,6 $\pm$ 1,5	33,7 $\pm$ 2	6,3 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,8	6 $\pm$ 0,9	
G2	35,9 $\pm$ 1,2	35,9 $\pm$ 1	34,8 $\pm$ 2	19,1 $\pm$ 1,1	18,8 $\pm$ 1	19,6 $\pm$ 0,9	
	<i>P</i> = 0,21	<i>P</i> = 0,25	<i>P</i> = 0,70	<i>P</i> = 0,000	<i>P</i> = 0,000	<i>P</i> = 0,000	
	30 min pós-pinçamento	40 min pós-pinçamento	50 min pós-pinçamento	60 min pós-pinçamento	5 min pós-despinçamento	10 min pós-despinçamento	20 min pós-despinçamento
G1	5,8 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,9	5,8 $\pm$ 1	6,2 $\pm$ 1,1	87,5 $\pm$ 4,2	65,7 $\pm$ 4,2	37,7 $\pm$ 2,7
G2	19,3 $\pm$ 0,9	19,2 $\pm$ 0,9	19,6 $\pm$ 1	19,9 $\pm$ 0,7	45,2 $\pm$ 4	38,2 $\pm$ 3	33,9 $\pm$ 1,4
	<i>P</i> = 0,000	<i>P</i> = 0,0001	<i>P</i> = 0,24				

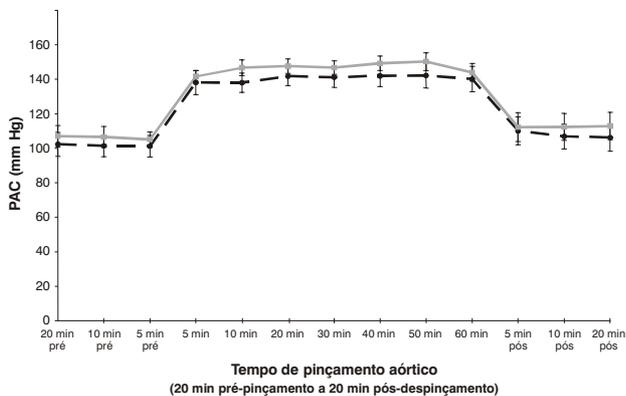
Observação: o fluxo sangüíneo da medula espinhal foi relatado em ml/min/100 gramas de tecido.

apresentaram lesão neurológica (escala de Tarlov = 4) foi 20,09 ml/min/100 g de tecido.

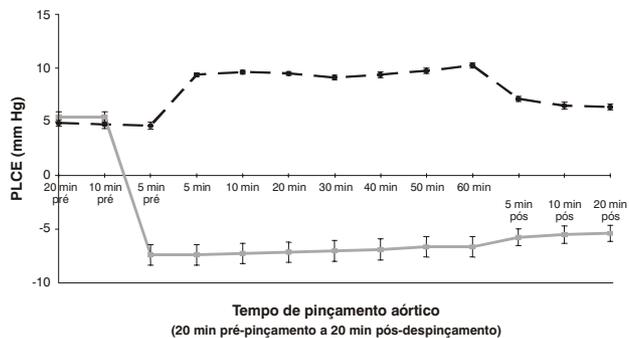
Cinco minutos após o despinçamento da aorta foi observado um aumento no fluxo sanguíneo significativo na microcirculação da medula espinhal do único animal que apresentou paresia (escala de Tarlov = 2), aumentando para 70 ml/min/100 g de tecido (75% em relação ao seu valor de base de 40 ml/min/100 g de tecido). Nos demais cães do grupo 2, não se observou aumento do FSME após o despinçamento da aorta.



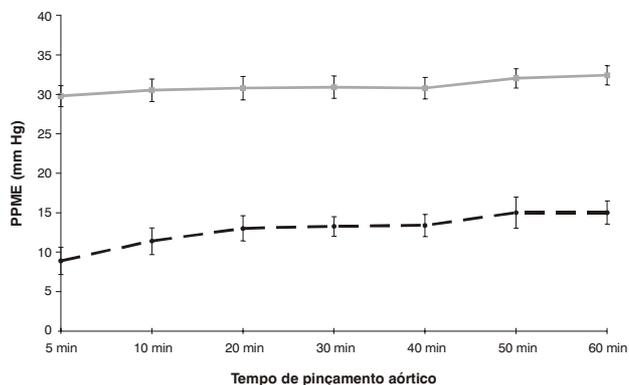
**Figura 2 -** Variação da PAF (pressão na artéria femoral) nos grupos I (linha tracejada) e II (linha cheia) durante o curso do experimento



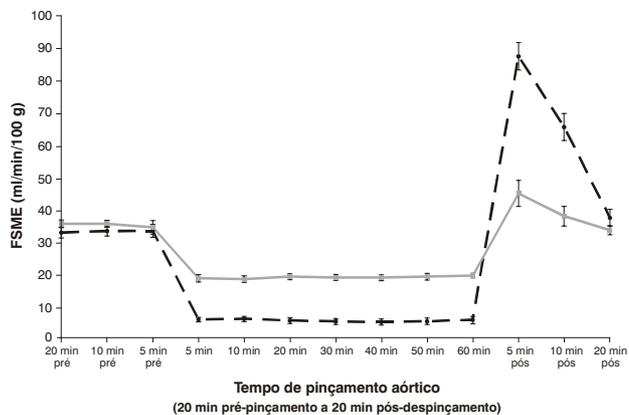
**Figura 3 -** Variação da PAC (pressão na artéria carótida) nos grupos I (linha tracejada) e II (linha cheia) durante o curso do experimento



**Figura 4 -** Variação da PLCE (pressão do líquido cérebro-espinhal) nos grupos I (linha tracejada) e II (linha cheia) durante o curso do experimento



**Figura 5 -** Variação da PPME (pressão de perfusão arterial da medula espinhal) nos grupos I (linha tracejada) e II (linha cheia) durante os 60 minutos de pinçamento aórtico



**Figura 6 -** Variação do FSME (fluxo sanguíneo da medula espinhal) nos grupos I (linha tracejada) e II (linha cheia) durante o curso do experimento

### **Grupo 1 versus Grupo 2**

PAC: não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 nos 13 pontos amostrados. A Tabela 1 e a Figura 3 mostram o desenvolvimento desta variável.

PAF: não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 nos 13 pontos amostrados. A Tabela 2 e a Figura 2 mostram o desenvolvimento desta variável.

PLCE: não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 nos períodos de 20 e 10 minutos pré-pinçamento. Nos demais pontos, a PLCE dos animais do grupo 1 era significativamente maior que a PLCE dos animais do grupo 2. A Tabela 3 e a Figura 4 mostram o desenvolvimento desta variável.

PPME: a PPME dos animais do grupo 2 era significativamente maior que a PPME dos animais do grupo 1 no intervalo de tempo que correspondeu ao pinçamento da aorta (dos 5 aos 60 minutos após o pinçamento). A Tabela 4 e a Figura 5 mostram o desenvolvimento dessa variável.

FSME: não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 nos pontos 20, 10 e 5 minutos pré-pinçamento. O FSME dos animais do grupo 2 era significativamente maior que o FSME dos animais do grupo 1 durante o pinçamento da aorta ( $P < 0,0001$ ). Aos 5 e 10 minutos após o despinçamento aórtico foi observado um aumento no fluxo sanguíneo de reperfusão nos cães do grupo 1 que foi significativamente maior que nos animais do grupo 2 ( $P < 0,0001$  e  $P = 0,0001$ , respectivamente). Finalmente, aos 20 minutos após o despinçamento aórtico, já não existia diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2. A Tabela 5 e a Figura 6 mostram o desenvolvimento desta variável.

### **Avaliação do estado neurológico dos animais**

Grupo 1: todos os cães apresentaram paraplegia espástica com ausência de movimento nos membros inferiores (Tarlov 0).

Grupo 2: sete cães (87,5%) andaram normalmente sem qualquer evidência de lesão da medula espinhal durante as 72 horas de observação (Tarlov 4), e um (12,5%) apresentou paresia caracterizada por boa capacidade para movimentar os membros inferiores, mas incapacidade de manter-se em pé (Tarlov 2).

Os animais do grupo 2 apresentaram melhor evolução neurológica no pós-operatório, quando comparados aos animais do grupo 1 ( $P = 0,0003$ ).

### **Histologia da medula espinhal**

A medula espinhal torácica baixa e lombo-sacral foi removida dos 16 animais deste estudo.

Os oito animais do grupo 1 apresentaram paraplegia espástica com ausência de movimento nos membros inferiores (Tarlov = 0), e a microscopia óptica de suas medulas espinhais mostrou infarto caracterizado por degeneração da substância cinzenta, hemorragia e morte dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal (Figura 7).

Sete animais do grupo 2 permaneceram normais do ponto de vista neurológico e a microscopia óptica mostrou que os neurônios motores localizados no corno anterior de suas medulas espinhais tinham aspecto normal, sem evidência de lesão isquêmica da medula espinhal (Figura 8). A microscopia óptica da medula espinhal do único animal do grupo 2 que apresentou paresia mostrou lesão neuronal de menor extensão, quando comparada à dos animais que ficaram paraplégicos: alguns neurônios motores do corno anterior tinham aspecto normal, enquanto outros encontravam-se degenerados.

### **Discussão**

A lesão da medula espinhal que ocorre nos pacientes submetidos à cirurgia de reparo dos aneurismas da aorta tóraco-abdominal é causada por vários fatores como a trombose ou embolização de artérias intercostais críticas, interrupção permanente de um vaso importante na irrigação da medula espinhal, e, principalmente, pela isquemia prolongada da medula espinhal durante o período de pinçamento aórtico. A lesão por reperfusão (aumento do fluxo sanguíneo tecidual observado em alguns estudos experimentais)<sup>5</sup> também pode causar ou agravar a lesão neurológica nesta circunstância.

Recente estudo experimental realizado por nossa equipe confirmou a eficácia da DLCE em aumentar a PPME e diminuir a incidência de dano neurológico em cães após o PAT<sup>8</sup>.

Utilizando no presente estudo o mesmo modelo experimental e tempo de oclusão da aorta torácica<sup>8,17</sup>, demonstramos que a DLCE não só diminuiu a incidên-

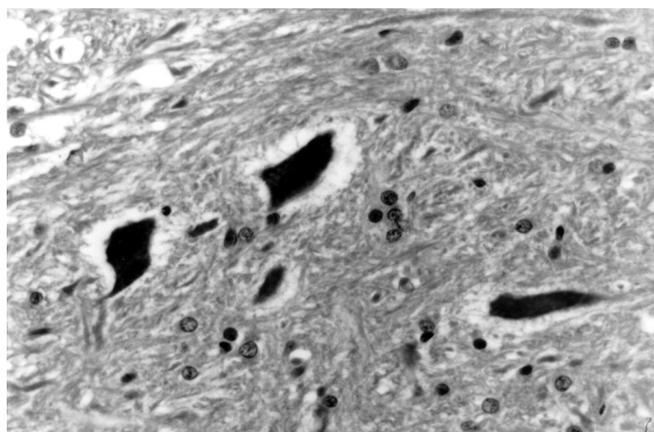
cia de lesão neurológica mas também causou um aumento significativo no FSME durante o PAT, em relação aos animais não submetidos à DLCE. A DLCE também aumentou significativamente a PPME durante o PAT nos cães do grupo 2.

Os valores observados na variação do FSME, durante os períodos de isquemia e reperfusão em nosso modelo canino de paraplegia, indicam que a técnica da fluxometria Laser-Doppler foi um método reproduzível de medida do FSME, com alta resolução temporal, corroborando achados de outros investigadores<sup>11,12,18</sup>. O PAT causou uma diminuição de 81,15% no FSME nos animais do grupo 1. Lindsberg *et al.*<sup>11</sup> e Aadahl *et al.*<sup>19</sup> observaram uma queda semelhante no FSME de coelhos e suínos após oclusão da aorta abdominal, utilizando a fluxometria Laser-Doppler.

Na reperfusão, após o despinçamento aórtico, foi observado um aumento significativo do fluxo sanguíneo na microcirculação da medula espinhal dos animais do grupo 1. Yamada *et al.*<sup>20</sup>, utilizando oclusão da aorta torácica em gatos, observaram aumento do fluxo sanguíneo semelhante na medula espinhal dos animais durante o período de reperfusão. O presente estudo

mostrou também que, além da DLCE ter aumentado significativamente o FSME durante o PAT nos animais do grupo 2, ela diminuiu significativamente o fluxo sanguíneo durante a reperfusão (em comparação aos cães do grupo 1) (Figura 6).

A síndrome da hiperperfusão cerebral e medular é bastante estudada em modelos experimentais e, de acordo com esses vários estudos, caracteriza-se por um estado de vasodilatação crônica, associado à perda da capacidade de regulação do fluxo sanguíneo após a retirada da pinça, podendo causar edema da medula espinhal e potencializar a lesão causada pela isquemia. Diversos mecanismos estariam envolvidos na gênese da lesão medular após isquemia e reperfusão. Durante a isquemia, ocorreria diminuição do aporte de oxigênio para o tecido medular, levando a inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial e queda na produção de trifosfato de adenosina (ATP). A falta de energia celular causaria a falência da bomba de sódio-potássio e, devido à falência da bomba, passaria a haver maior acúmulo de sódio intracelular e perda de potássio para fora da célula, com conseqüente edema da célula e de suas organelas. Concomitantemente, estaria ocorrendo in-



**Figura 7 -** Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal de um dos animais do grupo I (com pinçamento da aorta torácica e sem drenagem do líquido céfalo-raquidiano) que apresentou paraplegia após 60 minutos de oclusão da aorta torácica: observa-se degeneração dos neurônios do corno anterior com isquemia do tecido neural circunvizinho (hematoxilina-eosina, aumento de 400 x)

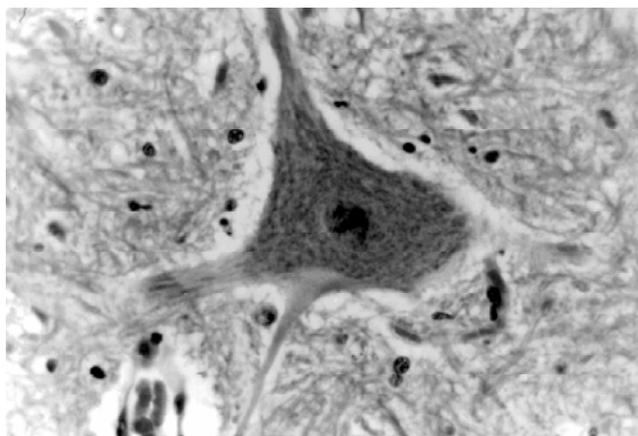
fluxo de cálcio e de cloreto para o meio intracelular<sup>5,21</sup>. Este aumento do íon cálcio no espaço intracelular poderia ocasionar:

- a) quebra da ligação peptídica da xantina desidrogenase, formando xantina oxidase e tendo o superóxido como subproduto. A hipoxantina, um produto da degradação do ATP, é o substrato natural da xantina oxidase. Na ausência de oxigênio durante a isquemia, esta reação não tem continuidade; porém, no momento da reperfusão com oxigênio novamente presente e correção da acidose, a reação se completa com a formação de ácido úrico e de superóxido. O radical livre superóxido, juntamente com os radicais livres peróxido de hidrogênio e hidroxila, são os principais responsáveis por iniciar a peroxidação lipídica, que culmina com a desintegração das membranas e a conseqüente rotura e morte celular;
- b) estímulo das fosfolipases C e A, causando quebra de fosfolípidos de membrana e aumento da quantidade de ácidos graxos livres, os quais entram no metabolismo da lipoxigenase e da cicloxigenase formando tromboxanos (vasoconstritores), prostaglandinas (vasodilatadoras) e superóxido; também há estímulo da proteína quinase C, levando à liberação de superóxido pelo endotélio e por neutrófilos<sup>21</sup>; e

- c) ativação da óxido nítrico sintetase constitutiva (cNOS), que causa a transformação da L-arginina em óxido nítrico (NO), um dos mais potentes vasodilatadores conhecidos<sup>22</sup>. Tal fato poderia ser responsável pelo aumento do fluxo sanguíneo que ocorre durante a reperfusão, e que é diretamente proporcional ao grau de isquemia à qual o tecido em questão foi exposto.

É possível que estes mecanismos apontados possam explicar muitas das alterações ligadas a isquemia e reperfusão medular observadas no presente estudo. A magnitude do aumento do fluxo sanguíneo na reperfusão parece ser um bom índice para se avaliar o grau de lesão (induzido pela isquemia) a que foram submetidos os mecanismos de auto-regulação vascular da medula espinhal. Portanto, a redução na PLCE durante condições de baixo FSME parece oferecer proteção para a manutenção do funcionamento adequado dos mecanismos que regulam a microcirculação da medula espinhal. Se o aumento do fluxo sanguíneo na reperfusão causa o dano neurológico, contribui para a seqüela, ou é apenas uma reação à lesão, ainda não está claro.

Em alguns estudos clínicos, a DLCE é comumente realizada após a oclusão da aorta torácica, e quando a pressão do líquido for superior a 10 cmH<sub>2</sub>O<sup>10</sup>. Em recente estudo experimental realizado por nossa equipe<sup>8</sup>, demonstramos que o aumento da pressão líquórica



**Figura 8** - Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal de um dos animais do grupo II (Tarlov = 4), mostrando aspecto histológico normal (hematoxilina-eosina, aumento de 400 x)

e a conseqüente queda da PPME ocorrem imediatamente após a oclusão da aorta torácica; portanto, a injúria isquêmica da medula espinhal poderia se iniciar já no momento da oclusão aórtica. Devido a esse fato, decidimos drenar todo o volume do LCE antes da oclusão aórtica, para proporcionar a maior proteção possível à medula.

Após a DLCE total, que era realizada através de punção do espaço subaracnóideo com um cateter de teflon 18G, criava-se um efeito de vácuo no espaço subaracnóideo e a pressão líquórica tornava-se negativa (atingindo até -7,4 mmHg, Figura 4); tal efeito foi notado até o final do experimento, pois o cateter permanecia no espaço subaracnóideo até 20 minutos após o despinçamento aórtico. Apesar de complicações graves terem sido descritas após a drenagem abrupta de grandes quantidades de liquor (como hematomas subdural e intracerebral, e hérnia cerebral)<sup>23-25</sup>, não observamos nenhum efeito colateral decorrente deste procedimento em nosso estudo.

O PAT causou um aumento importante na PLCE, uma diminuição na PPME e no FSME e um aumento significativo no fluxo sanguíneo durante a reperfusão (após o despinçamento da aorta) nos cães do grupo 1. A DLCE causou um efeito de vácuo no espaço subaracnóideo (tornando a PLCE negativa) e, como conseqüência, aumentou a PPME e o FSME nos cães do grupo 2, prevenindo a morte dos neurônios medulares e a conseqüente paraplegia. A DLCE ainda reduziu de maneira significativa o FSME após o despinçamento da aorta.

Baseados nos dados descritos, a DLCE parece ser benéfica para pacientes portadores de aneurismas da aorta tóraco-abdominal que necessitem de tratamento cirúrgico. Embora a DLCE não restaure a PPME e o FSME aos níveis normais (Figuras 5 e 6), ela mantém níveis tais que poderiam prolongar o tempo de tolerância da medula espinhal à isquemia e, provavelmente, diminuir a incidência de paraplegia pós-operatória num grupo selecionado de pacientes. Apesar de ter havido boa correlação entre o fluxo medido pelo laser e a PPME, acreditamos que o monitor Laser-Doppler deveria ser utilizado em estudos clínicos, pois ele fornece monitorização operatória direta e contínua da microcirculação da medula espinhal ao contrário da PPME (que é um parâmetro indireto e, portanto, mais sujeito a erros). Entretanto, deve-se considerar que sua aplicação depende de posicionamento invasivo do sensor junto à medula.

## Conclusões

O presente estudo demonstrou que: a) a drenagem líquórica realizada antes do pinçamento aórtico preveniu a ocorrência de paraplegia; b) com a DLCE houve uma redução na PLCE, aumento na PPME, aumento no fluxo sanguíneo capilar da medula espinhal e prevenção da paraplegia; c) a drenagem líquórica diminuiu significativamente o hiperfluxo sanguíneo de reperfusão (após o despinçamento da aorta torácica).

## Referências

1. Stolf NA, Pego Fernandes PM, Bittencourt D, et al. Thoracic aorta aneurysms and dissections. Surgical treatment. *Arq Bras Cardiol* 1983;41:221-6.
2. Cambria RP, Clouse WD, Davison JK, et al. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Ann Surg* 2002;236:471-9.
3. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993;17:357-70.
4. Zvara DA. Thoracoabdominal aneurysm surgery and the risk of paraplegia: contemporary practice and future directions. *J Extra Corpor Technol* 2002;34:11-17.
5. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63.
6. Ackerman LL, Traynelis VC. Treatment of delayed-onset neurological deficit after aortic surgery with lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Neurosurgery* 2002;51:1414-21.
7. Scharrer-Pamler R, Kotsis T, Kapfer X, et al. Complications after endovascular treatment of thoracic aortic aneurysms. *J Endovasc Ther* 2003;10:711-18.
8. Mendonça CT. Efeitos da drenagem do líquido cérebro-espinhal na prevenção da paraplegia após o clampeamento da aorta torácica em modelo canino. *J Vasc Br* 2004;3:181-90.
9. Estrera AL, Rubenstein FS, Miller CC, et al. Descending thoracic aortic aneurysm: surgical approach and treatment using the adjuncts cerebrospinal fluid drainage and distal aortic perfusion. *Ann Thorac Surg* 2001;72:481-6.
10. Coselli JS, Lemaire SA, Koksoy C, et al. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2002;35:631-9.
11. Lindsberg PJ, Jacobs TP, Frerichs KU, et al. Laser-Doppler flowmetry in monitoring regulation of rapid microcirculatory changes in spinal cord. *Am J Physiol* 1992;263:H285-92.
12. Lindsberg PJ, O'Neill JT, Paakkari IA, et al. Validation of laser-Doppler flowmetry in measurement of spinal cord blood flow. *Am J Physiol* 1989;257:H674-80.
13. Nitzan M, Fairs SL, Roberts VC. Simultaneous measurement of skin blood flow by the transient thermal-clearance method and laser Doppler flowmetry. *Med Biol Eng Comput* 1988;26:407-10.

14. Rosenblum BR, Bonner RF, Oldfield EH. Intraoperative measurement of cortical blood flow adjacent to cerebral AVM using laser Doppler velocimetry. *J Neurosurg* 1987;66:396-9.
15. Chung R, Bruch D, Dearlove J. Endoscopic measurement of gastric mucosal blood flow by laser Doppler velocimetry: effect of chronic esophageal variceal sclerosis. *Am Surg* 1988;54:116-20.
16. Tarlov IM. Spinal cord compression. Mechanisms of paralysis and treatment. 1<sup>st</sup> ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1957.
17. Blaisdell FW, Cooley DA. The mechanism of paraplegia after temporary thoracic aortic occlusion in its relationship to spinal fluid pressure. *Surgery* 1962;51:351-5.
18. Rhee RY, Gloviczki P, Cambria RA, et al. The effects of nimodipine on ischemic injury of the spinal cord during thoracic aortic cross-clamping. *Int Angiol* 1996;15:153-61.
19. Aadahl P, Saether OD, Stenseth R, et al. Microcirculation of the spinal cord during proximal aortic cross-clamping. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:5-10.
20. Yamada T, Morimoto T, Nakase H, et al. Spinal cord blood flow and pathophysiological changes after transient spinal cord ischemia in cats. *Neurosurgery* 1998;42:626-34.
21. Tardini DMS, Yoshida WB. Lesões cerebrais decorrentes de isquemia e reperfusão na cirurgia de endarterectomia de carótida. *J Vasc Br* 2003;2:119-28.
22. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
23. Dardik A, Perler BA, Roseborough GS, et al. Subdural hematoma after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: an underreported complication of spinal fluid drainage. *J Vasc Surg* 2002;36:47-50.
24. Murakami H, Yoshida H, Hino Y, et al. Complications of cerebrospinal fluid drainage in thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2004;39:243-5.
25. Settepani F, van Dongen EP, Schepens MA. Intracerebellar hematoma following thoracoabdominal aortic repair: an unreported complication of cerebrospinal fluid drainage. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:659-61.

Correspondência:

Célio Teixeira Mendonça

Rua Visconde do Rio Branco, 1717, 3° andar

CEP 80420-210 – Curitiba, PR

Tel.: (41) 322.5422

E-mail: celiotm@uol.com.br