



Revista Brasileira de Cirurgia  
Cardiovascular/Brazilian Journal of  
Cardiovascular Surgery

ISSN: 0102-7638

[revista@sbccv.org.br](mailto:revista@sbccv.org.br)

Sociedade Brasileira de Cirurgia  
Cardiovascular

BENÍCIO, Anderson; Pinho MOREIRA, Luiz Felipe; Assumpção de MÔNACO, Bernardo;  
CASTELLI, Jussara B.; Eckmann MINGRONE, Larissa; Groppo STOLF, Noedir Antônio  
Estudo comparativo entre o pré-condicionamento isquêmico e a drenagem liquórica como  
métodos de proteção medular em cães

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery,

vol. 22, núm. 1, enero-marzo, 2007, pp. 15-23

Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

São José do Rio Preto, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=398941862007>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

The logo for Redalyc.org, featuring the word 'redalyc' in a red, stylized font with a red 'a', followed by '.org' in a smaller, black font.

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Estudo comparativo entre o pré-condicionamento isquêmico e a drenagem liquórica como métodos de proteção medular em cães

*Comparative study between ischemic preconditioning and cerebrospinal fluid drainage as methods of spinal cord protection in dogs*

Anderson BENÍCIO<sup>1</sup>, Luiz Felipe Pinho MOREIRA<sup>2</sup>, Bernardo Assumpção de MÔNACO<sup>3</sup>, Jussara B. CASTELLI<sup>4</sup>, Larissa Eckmann MINGRONE<sup>5</sup>, Noedir Antônio Groppo STOLF<sup>6</sup>

RBCCV 44205-864

## Resumo

**Objetivo:** Este estudo compara os efeitos do pré-condicionamento isquêmico imediato, baseado na monitorização do potencial evocado somatossensitivo (PESS), com aqueles da drenagem do líquido cefalorraquidiano, em um modelo de oclusão da aorta torácica descendente em cães.

**Método:** Dezoito cães foram submetidos à isquemia medular induzida pela oclusão da aorta torácica descendente por 60

minutos. O Grupo Controle foi submetido à oclusão da aorta (n=6), o Grupo Pré-Condicionamento Isquêmico (PCI), ao pré-condicionamento isquêmico (n=6) e o grupo drenagem, à drenagem do líquido cefalorraquidiano (n=6), imediatamente antes da oclusão da aorta. A condição neurológica foi acessada por um observador independente, de acordo com a escala de Tarlov. Os animais foram sacrificados e as medulas retiradas para exame histopatológico.

1. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Professor Livre Docente do Departamento de Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Cirúrgica de Pesquisa do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3. Médico Graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico da Santa Casa de Misericórdia de São Bernardo do Campo.

4. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Departamento de Anatomia Patológica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5. Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Médica Veterinária.

6. Professor Titular de Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Apoio: FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Endereço para correspondência: Anderson Benício. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 / 2 andar - Bloco II / Sala 13 Cerqueira César - São Paulo - SP - CEP: 05403-000.

E-mail: abenicio@uol.com.br

Artigo recebido em 16 de outubro de 2006  
Artigo aprovado em 21 de fevereiro de 2007

**Resultados:** Pressões da aorta proximal e distal à oclusão foram semelhantes nos três grupos. Sete dias após o procedimento, o índice de Tarlov foi significativamente maior em comparação ao Grupo Controle, somente no Grupo PCI ( $p<0,05$ ). Foram observados valores menores no tempo de recuperação do PESS com o uso da drenagem líquórica durante a fase final de reperfusão ( $p<0,01$ ). Exame histopatológico evidenciou necrose menos grave na substância cinzenta torácica e lumbar, nos animais submetidos aos dois métodos de proteção medular, sendo mais pronunciada no Grupo PCI ( $p<0,001$ ).

**Conclusão:** A drenagem do líquor e o pré-condicionamento isquêmico parecem proteger a medula espinhal, durante a oclusão da aorta torácica descendente. Entretanto, o nível de proteção medular obtido parece ser mais significativo com a drenagem do líquido cefalorraquidiano.

**Descriptores:** Aorta, cirurgia. Medula espinhal. Líquido cefalorraquidiano. Potenciais somatosensoriais evocados. Cães.

#### Abstract

**Objective:** This study compares the effects of immediate ischemic preconditioning based on somatosensory evoked potential (SSEP) monitoring with those of cerebrospinal fluid drainage in a model of descending thoracic aorta occlusion in dogs.

**Method:** Eighteen dogs were submitted to spinal cord

ischemia induced by descending thoracic aortic cross-clamping for 60 minutes. The Control Group underwent only aortic cross-clamping ( $n=6$ ). The Ischemic Preconditioning Group (IPC) underwent ischemic preconditioning ( $n=6$ ) and the Drainage Group underwent cerebrospinal fluid drainage ( $n=6$ ), immediately before aortic cross-clamping. An independent observer assessed neurological status according to the Tarlov score. The animals were sacrificed and spinal cord harvested for histopathologic study.

**Results:** Aortic pressure before and after the occluded segment was similar in the three groups. Seven days after the procedure, Tarlov scores were significantly higher only in the Drainage Group when compared to the Control Group ( $p<0.05$ ). Lower SSEP recovery times were also observed with cerebrospinal fluid drainage during the final reperfusion period ( $p<0.01$ ). In the histopathologic study, stain showed less significant neuronal necrosis in the thoracic and lumbar gray matter in animals submitted to both methods of spinal cord protection, with it being more pronounced in the Ischemic Preconditioning Group ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Cerebrospinal fluid drainage and immediate ischemic preconditioning seems to protect the spinal cord during descending thoracic aorta cross-clamping. Nevertheless, the obtained level of spinal cord protection seems to be more significant with cerebrospinal fluid drainage.

**Descriptores:** Aorta, surgery. Spinal cord. Cerebrospinal fluid. Somatosensory evoked potentials. Dogs.

## INTRODUÇÃO

A paraplegia após o reparo dos aneurismas da aorta torácica descendente e tóraco-abdominal é uma complicação imprevisível, que pode ocorrer em 0,2% após as operações eletivas dos aneurismas da aorta abdominal ou em até 40% dos pacientes operados por dissecção aguda da aorta ou aneurismas da aorta torácica descendente ou tóraco-abdominal [1,2].

Alguns métodos são utilizados amplamente na prática clínica com resultados satisfatórios na prevenção de paraplegia [1-8]. Dentre eles, destacamos a derivação átrio esquerdo - artéria femoral e o controle da pressão do líquido cefalorraquidiano por meio da drenagem líquórica. Entretanto, estes métodos ainda não conseguem oferecer uma proteção definitiva, principalmente em casos mais complexos, deixando um índice de paraplegia de 15% a 20%. Por outro lado, outros métodos como a utilização de novos fármacos, a aplicação do pré-condicionamento isquêmico crônico, bem como a introdução dos potenciais evocados somatossensitivos (PESS) e motores na identificação de isquemia medular no intra-operatório vêm sendo desenvolvidos no sentido de complementar a proteção medular na cirurgia da aorta [1-8]. A aplicação do pré-condicionamento isquêmico agudo parece estar relacionada

a alguma proteção medular, todavia, a metodologia a ser aplicada não está bem estabelecida e até mesmo sua efetividade ainda é questionada.

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia do pré-condicionamento isquêmico agudo baseado na monitorização do PESS, comparado à drenagem do líquido cefalorraquidiano, como métodos complementares de proteção medular na cirurgia da aorta torácica descendente em cães.

## MÉTODO

O presente estudo foi realizado no Serviço de Fisiologia Aplicada do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os experimentos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal (COBEA) e “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1996). O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o registro número 209/03.

Foram utilizados 18 cães mestiços, de ambos os sexos,

pesando entre 15 e 20 kg e divididos em: Grupo Controle (seis), Grupo Pré-Condicionamento Isquêmico (seis) e Grupo Drenagem (seis).

#### **Grupo Controle**

Neste grupo, os cães foram submetidos a simples oclusão da aorta torácica descendente por um período de 60 minutos. A aorta foi ocluída na porção adjacente à emergência da artéria subclávia esquerda. Durante a oclusão da aorta, o PESS foi monitorado, observando-se o tempo de queda do potencial. Após a abertura da aorta, houve 60 minutos de reperfusão. Na existência de recuperação do potencial, foi observado seu tempo de recuperação. A monitorização do potencial foi realizada em todos os grupos da mesma forma.

#### **Grupo Pré-Condicionamento Isquêmico (PCI)**

Neste grupo, os cães foram submetidos ao pré-condicionamento isquêmico, realizado da seguinte forma: oclusão da aorta (como no Grupo Controle), promovendo lesão isquêmica tal que houvesse queda de 60% do potencial evocado [9]. O potencial foi medido a cada minuto, até que houvesse a queda esperada. Depois de atingida a isquemia medular, liberamos a aorta, seguindo-se a reperfusão medular, até a recuperação total do potencial evocado. Então, determinamos os respectivos tempos de isquemia e de recuperação do potencial. Imediatamente após a recuperação do potencial, realizamos duas novas oclusões dentro dos tempos predeterminados (para isquemia e reperfusão), completando a fase de pré-condicionamento. Finalmente, realizamos a última oclusão de 60 minutos, seguida também de 60 minutos de reperfusão.

#### **Grupo Drenagem**

Neste grupo, o procedimento seguiu da mesma forma como no Grupo Controle. Acrescentamos a drenagem do líquor, imediatamente antes da oclusão da aorta. A drenagem visou à manutenção da pressão liquórica próxima de zero mmHg.

#### **Procedimento cirúrgico**

Todos os cães foram submetidos à anestesia geral com pentobarbital sódico, na dose de 20 mg/kg, e citrato de fentanila, na dose de 4 µg/kg.

A ventilação mecânica foi realizada com auxílio de aparelho com pressão controlada (Ventilador-Inter-Três, Modelo 2600, Takaoka, São Paulo), mantendo volume de 12 ml/kg e frequência respiratória ótima para atingir pressão de dióxido de carbono entre 35 e 45 mmHg e saturação de oxigênio de 100%. Essas medidas foram controladas por meio de gasometrias arteriais seriadas (Nova Medical, Stat Profile Ultra, USA).

A monitorização foi realizada da seguinte forma: ECG

contínuo; pressão arterial sistêmica invasiva proximal e distal através de um cateter (Gelco 20) introduzido na artéria carótida comum esquerda e outro na artéria femoral direita, respectivamente. A pressão venosa central e infusão de drogas foi feita por meio de cateter central introduzido na veia jugular interna esquerda. A temperatura corpórea foi controlada por meio de termômetro esofágico, sendo mantida entre 35,5°C e 37°C. Para a monitorização e drenagem do líquor (LCR), foi realizada punção da cisterna magna e a introdução de cateter do tipo peridural nº 16. O LCR foi drenado antes da oclusão da aorta. O registro das medidas hemodinâmicas foi realizado com auxílio do programa Acknowledge 3.0. A hidratação foi mantida com administração de ringer simples, na dose de 50 ml/kg/h, com o objetivo de manter PVC entre 3mmHg e 5mmHg.

Em todos os cães, durante a fase de oclusão da aorta, a pressão arterial sistêmica proximal foi controlada com a administração intravenosa de nitroprussiato de sódio pelo cateter central.

Em todos os grupos, para o controle do equilíbrio ácido-básico, foi realizada gasometria arterial, antes, durante e após a oclusão da aorta, nos casos em que houve necessidade de correção de acidose metabólica, esta foi corrigida com a administração de bicarbonato de sódio, conforme o resultado da gasometria.

A monitorização do PESS foi feita por meio de uma punção lombar em nível de L2-L3 para a introdução de um eletrodo de prata. Outro eletrodo foi posicionado no nervo tibial direito, para estimulação; e outro na região occipital, para referência central. O registro do PESS foi realizado pelo aparelho Medleck Saphire 4ME.

Os experimentos foram realizados em condições estéreis. Com os cães em decúbito lateral direito, procedeu-se à toracotomia lateral esquerda, no quarto espaço intercostal esquerdo. A aorta foi dissecada e isolada na altura da emergência da artéria subclávia esquerda. Foi administrada heparina, na dose de 100 UI/kg de peso, para a oclusão da aorta. Ao final do procedimento, o efeito da heparina foi revertido com a administração de sulfato de protamina, na proporção 1:1 em relação à dose de heparina administrada. Foi realizada coleta seriada de sangue para avaliação dos gases arteriais e eletrólitos séricos, durante a operação. Ao final do experimento, foi administrada dose intramuscular de 1.200.000 UI de penicilina benzatina e uma dose endovenosa de 15mg/kg de cefalotina

Os animais foram observados por sete dias após a operação, seguindo-se a avaliação clínica e anatomo-patológica. A avaliação da recuperação sensitivo-motora das patas traseiras foi realizada segundo critérios clínicos, pelo método de Tarlov\* Apud Matsuyama et al. [10]:

- 0 - Sem movimentos das patas traseiras;
- 1 - Movimentos perceptíveis das patas traseiras;

- 2 - Bons movimentos, mas instabilidade da estática;
- 3 - Capacidade de se manter em pé e andar;
- 4 - Recuperação completa.

### Estudo Anatomopatológico

#### Coleta e processamento do material

Após sete dias de período pós-operatório, os animais foram sacrificados com a administração de pentobarbital sódico, na dose de 20 mg/kg, via intravenosa, seguidos de 10 ml de solução de cloreto de potássio. Procedeu-se, então, à retirada da coluna vertebral em bloco em sua transição tóraco-lombar. Realizado laminectomia, expondo a medula em toda a extensão do bloco retirado. A medula foi retirada com a secção dos nervos em suas emergências periféricas. Após a retirada da medula, abriu-se a dura-máter, longitudinalmente, expondo-a para sua melhor fixação. Foi colocada em solução tamponada de formol a 10% para fixação, na qual permaneceu por 24 horas. Realizamos três cortes transversais do segmento tóraco-lombar (T13, L1 e L2), de aproximadamente 0,5 cm cada, para depois condicioná-la em álcool a 70° por mais 24 horas e, então, serem colocadas no aparelho autotécnico de processamento histológico “overnight” (Leica TP1020 ou Shandon-Citadel 1000) e serem incluídos em parafina. A partir dos blocos de parafina, foram realizados cortes histológicos de 3 micras no micrótomo Leica RM2145 e colocados em lâminas histológicas previamente preparadas com organosilano.

### Estudo histológico convencional hematoxilina e eosina

Os cortes histológicos da medula espinhal, devidamente identificados e corados pela hematoxilina e eosina (HE), foram examinados à microscopia de luz, sem o conhecimento do patologista a qual grupo do experimento pertencia a amostra.

Foi analisado o número de neurônios em metade da substância cinzenta. As alterações detectadas foram tratadas de forma morfométrica, de tal modo que permitisse a análise comparativa entre os grupos quanto ao número de neurônios viáveis e necróticos.

### Análise estatística

Para a análise dos dados hemodinâmicos e do número de neurônios, utilizamos a análise de variância de dois fatores, complementada pelo teste de Bonferroni. Para a avaliação do tempo de perda e de recuperação do PESS, bem como para o índice de Tarlov e contagem de neurônios, utilizamos o teste não paramétrico para variáveis não relacionadas de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de comparação múltipla de Dunn. Os valores centrais são apresentados em média, sendo os valores de dispersão apresentados como desvio-padrão ou como intervalo de confiança de 95%. O nível de significância estabelecido para este estudo foi de 5%.

## RESULTADOS

O peso e o sexo dos cães entre os três grupos foram semelhantes, não havendo diferença significativa entre eles. Gases arteriais, temperatura esofágica e hematócrito também não apresentaram diferenças entre os grupos, apesar de alguns cães apresentarem níveis diferentes isoladamente. As medidas de pressão arterial média, proximal (Figura 1) e distal (Figura 2) foram realizadas em condições basais, durante a oclusão da aorta e em 60 minutos de reperfusão. Quando comparamos a pressão arterial sistêmica média proximal entre os três grupos, notamos que houve diferença estatística significante entre os valores observados ( $p=0,01$ ). Na comparação entre os grupos, foi identificada diferença estatística significante apenas entre os valores do Grupo Controle e do Grupo PCI na fase de reperfusão ( $p<0,05$ ). Na comparação dos valores da pressão arterial sistêmica média distal entre os três grupos, nas três condições analisadas, a pressão na fase de oclusão da aorta foi significativamente menor em relação às fases basal e de reperfusão. No entanto, não houve diferença na comparação entre os grupos.

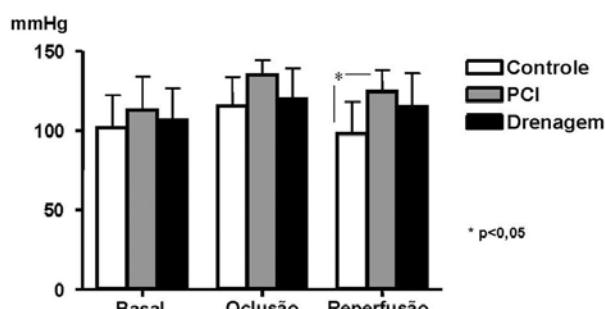


Fig. 1 - Pressão arterial sistêmica média proximal, antes, durante e após a oclusão da aorta, nos três grupos. Os valores estão expressos em média e desvio-padrão

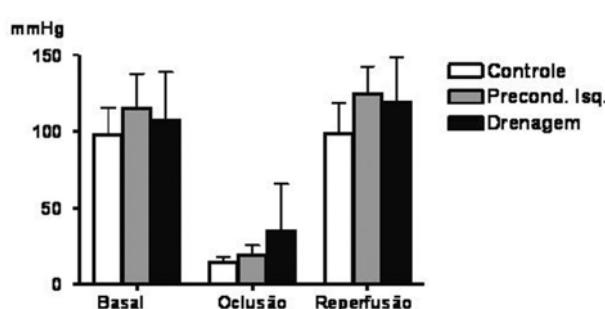


Fig. 2 - Pressão arterial sistêmica média distal, antes, durante e após a oclusão da aorta, nos três grupos. Os valores estão expressos em média e desvio-padrão

Analisamos a pressão liquórica nos três grupos dentro de duas condições: antes e durante a oclusão da aorta. Na fase de reperfusão, obtivemos um alto índice de perda da pressão liquórica, fato que inviabilizou o estudo nesta condição. Antes da oclusão da aorta, não houve diferença estatística da pressão liquórica nos três grupos. Entretanto, observamos diferença estatística significante da pressão liquórica na fase de oclusão, quando comparamos o Grupo Drenagem com o Grupo Controle ( $p<0,001$ ) e do mesmo modo quando comparamos o Grupo PCI com o Grupo Drenagem ( $p<0,001$ ) - Figura 3.

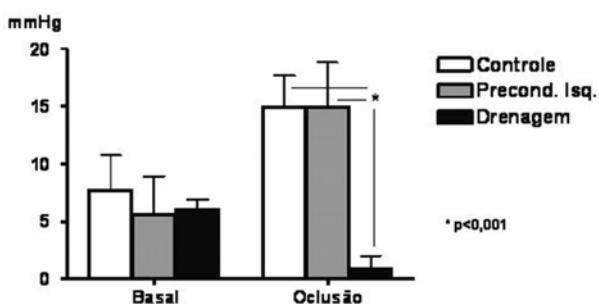


Fig. 3 - Pressão liquórica, antes e durante a oclusão da aorta, nos três grupos. Os valores estão expressos em média e desvio-padrão

Na avaliação do PESS, estudamos o tempo de perda durante o período de oclusão da aorta e o tempo para recuperação durante o período de reperfusão. Na análise da perda do PESS durante a oclusão da aorta, observamos uma diferença estatística significante entre os grupos ( $p=0,0014$ ). Na comparação entre os grupos, pelo teste comparativo de Dunn, observamos diferença estatística significante apenas quando comparamos o tempo de perda do PESS durante a oclusão da aorta entre o Grupo Controle e o Grupo Drenagem ( $p<0,001$ ). No entanto, notarmos também uma perda precoce no Grupo PCI (Figura 4).

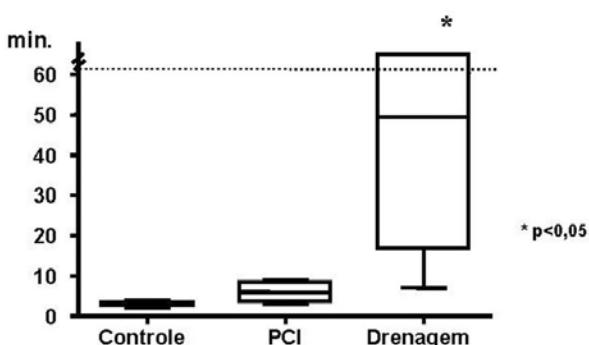


Fig. 4 - Tempo de perda do PESS, na fase de oclusão da aorta, nos três grupos

Na análise do tempo de recuperação PESS no período de reperfusão, observamos uma diferença estatística significante entre os grupos ( $p=0,0056$ ). Quando utilizamos o teste comparativo de Dunn, observamos diferença estatística significante entre o Grupo Controle e o Grupo Drenagem ( $p<0,001$ ) - Figura 5.

A avaliação clínica feita através do Índice de Tarlov também apresentou variações entre os grupos. Quando comparamos o Índice de Tarlov entre os grupos, observamos uma diferença estatística com um valor de  $p=0,0185$ . Adicionalmente, quando comparamos o Grupo Controle com o Grupo Drenagem, observamos uma diferença estatística significativa com valor de  $p<0,05$  (Tabela 1).

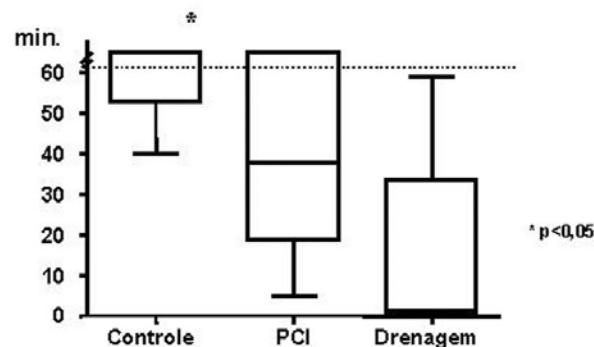


Fig. 5 -Tempo de recuperação do PESS, na fase de reperfusão medular, nos três grupos

Tabela 1. Índice de Tarlov dos seis cães de cada grupo

Tarlov	Controle	PCI	Drenagem*
0	5	1	1
1	0	2	0
2	1	0	0
3	0	0	0
4	0	3	5

PCI - Pré-Condicionamento Isquêmico

#### Análise histológica

A análise histológica constou de análise morfométrica. Realizamos contagem de neurônios viáveis e neurônios necróticos em metade da substância cinzenta. As análises foram feitas em três níveis diferentes: T13, L1 e L2. Quando analisamos os neurônios viáveis, observamos uma diferença estatística significativa entre os grupos ( $p=0,0017$ ). Na complementação pelo teste de Bonferroni, a comparação entre os grupos mostrou diferença estatística significativa

na comparação entre o Grupo Controle e o Grupo Drenagem apenas a nível de L2 ( $p<0,05$ ) - Figura 6.

Quando analisamos os neurônios necróticos, a diferença se exacerba. Na comparação entre os grupos encontramos uma diferença estatística significativa, com valor de  $p<0,0001$ . Na complementação pelo teste de Bonferroni, quando comparamos o Grupo Controle com o Grupo PCI, observamos diferença estatística significativa apenas a nível de L2 ( $p<0,001$ ). Entretanto, quando comparamos o Grupo Controle com o Grupo Drenagem, observamos diferença estatística significativa no nível T13 e no nível L1, com  $p<0,05$ , e no nível L2, com  $p<0,001$ . Por outro lado, na comparação entre o Grupo PCI e o Grupo Drenagem, não encontramos diferença estatística significativa em nenhum nível, apesar de observarmos tendência a melhor preservação da estrutura histológica medular no Grupo Drenagem (Figura 7).

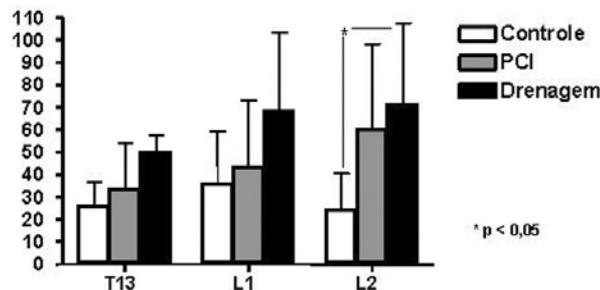


Fig. 6 - Número de neurônios viáveis, nos três grupos, nos níveis T13, L1 e L2. Os valores estão apresentados em média e desvio-padrão

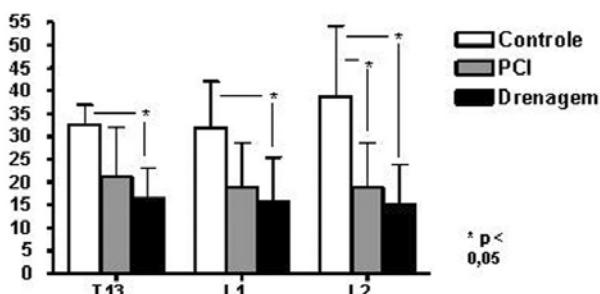


Fig. 7 - Número de neurônios necróticos, nos três grupos, nos níveis T13, L1 e L2. Os valores estão apresentados em média e desvio-padrão

## DISCUSSÃO

Mais comumente, a paraplegia é decorrente da isquemia da medula espinhal durante a correção cirúrgica e está relacionada a prolongados tempos de oclusão, interrupção do fluxo sanguíneo para a medula, hipotensão e à extensão

do aneurisma. Outros fatores também contribuem para a alta morbi-mortalidade: a dissecção aguda da aorta tipo III, insuficiência renal pré-operatória, idade avançada, aneurismas sintomáticos, aneurisma da aorta tipo II de Crawford [4], doença arterial coronariana, DPOC, tempo total de oclusão [5] e diabetes [6].

As complicações neurológicas após as correções cirúrgicas dos aneurismas podem se apresentar como duas manifestações cronologicamente distintas: déficits neurológicos imediatos e tardios. Os déficits imediatos são resultados diretos de hipóxia relacionada à privação aguda do fluxo sanguíneo por oclusão prolongada da aorta. Déficits neurológicos tardios podem se desenvolver entre o 1º e o 21º dia de pós-operatório, sendo responsável por aproximadamente um terço das lesões neurológicas. Danos tardios, geralmente, são consequentes de isquemia subclínica, de hiperemia por reperfusão com lesão celular mediada pela liberação de radicais livres na formação do edema medular ou hipotensão regional, restringindo o fluxo sanguíneo pela alta resistência vascular do plexo medular [7].

A fisiopatologia da isquemia medular, associada à interrupção aguda do fluxo sanguíneo, durante a operação dos aneurismas da aorta torácica descendente, representa uma série de eventos interdependentes progressivos, que, se permitido prevalecer, levam à lesão neurológica irreversível. Neste grupo, incluem-se: hipertensão proximal, aumento da pós-carga ventricular esquerda, aumento da pressão do líquor, comprometimento da perfusão de ramos intercostais ou artérias lombares durante a oclusão da aorta e, por fim, a extensão das lesões [8]. O risco de paraplegia durante a operação da aorta é determinado pela interação de quatro processos independentes: diminuição do fluxo sanguíneo medular; taxa do metabolismo do tecido neural; lesão de reperfusão após isquemia e fluxo sanguíneo após reperfusão [2]. Várias técnicas, evitando estes mecanismos, têm sido utilizadas na tentativa de anular ou minimizar seus efeitos. A hipotermia profunda com parada circulatória total [11,12], identificação angiográfica das artérias intercostais no pré-operatório para posterior implante cirúrgico [13], o uso de PESS [14,15], o uso da drenagem do líquido cefalorraquidiano [7,16], utilização de fármacos [8,15], perfusão da aorta distal (derivação aorta-aorta ou átrio esquerdo-artéria femoral) [17-19] e a drenagem do líquor [19] são estratégias de proteção medular amplamente utilizadas na prática clínica. Entretanto, nenhuma delas confere completa proteção à medula.

A hipotermia profunda reduz a demanda de oxigênio dos tecidos neurais e, portanto, aumenta sua tolerância à hipóxia. Apesar dos efeitos deletérios da hipotermia no contexto da cirurgia cardiovascular, esta se apresenta como um importante coadjuvante no cenário da proteção medular nas cirurgias da aorta tóraco-abdominal. Embora esta técnica possa conferir algum benefício no que diz respeito à queda

na taxa de metabolismo pela redução da temperatura, acompanha-se de inconvenientes que a limitam. Sua principal desvantagem é a elevação da pressão do LCR após a infusão salina gelada, necessária para abaixar a temperatura do LCR para 23°C a 25°C. Além disso, a temperatura do LCR se eleva logo após a interrupção da infusão de solução salina intratecal. Adicionalmente, não se utiliza cateter epidural para drenagem, porque o líquido rapidamente se difunde para fora do espaço epidural ao longo das raízes nervosas. Contudo, Rokkas et al. [11] e Kouchoukos et al. [12] mostraram resultados mais positivos na associação da perfusão da aorta distal com a hipotermia profunda.

Os PESS são usados para avaliar a integridade das vias somatossensitivas centrais. Permitem, ainda, detectar e localizar lesões das vias aferentes do sistema nervoso central. Nos casos de lesão medular, podem determinar a magnitude da lesão e também a presença do restabelecimento de uma resposta cortical, portanto, um prognóstico melhor de recuperação funcional [2,15]. Na prática clínica, alguns grupos têm utilizado esta técnica para identificação intra-operatória de isquemia medular [15]. Entretanto, não garante a prevenção de paraplegia, apesar de detectar situações intra-operatórias em que a presença de qualquer comprometimento isquêmico mais prolongado teria grande probabilidade de levar à lesão irreversível.

A grande limitação desta técnica reside na possibilidade de interpretação de falsos negativos, pois apenas as conduções do corno lateral e posterior são monitoradas, e a lesão motora resulta de isquemia do corno anterior da medula. Outro fato é a disfunção cortical de nervo periférico devido à isquemia ou decorrente de agentes anestésicos que também podem resultar em falsos positivos. Por outro lado, técnicas para detecção direta intra-operatória da função do corno anterior da medula (potencial evocado motor) vêm recentemente sendo desenvolvidas, no sentido de eliminar os possíveis falsos negativos e falsos positivos que ocorram nos potenciais evocados sensitivos [15].

A oclusão da aorta causa, invariavelmente, hipertensão arterial proximal e aumento da pós-carga ventricular esquerda, promovendo um aumento na pressão do LCR com hipotensão distal. A perfusão medular é ditada pela pressão de perfusão da medula espinhal (PPME), que é determinada pelo gradiente entre a pressão aórtica distal e a pressão do LCR [5,20]. Ensaios clínicos randomizados [7,16] suportam a prática clínica de drenagem e monitorização do LCR, durante as ressecções dos aneurismas da aorta ascendente, como método de proteção medular.

Outra técnica também utilizada é a perfusão da aorta distal ou *shunt* átrio esquerdo-artéria femoral. A premissa fundamental é que o aumento da pressão de perfusão da aorta distal (pelo *shunt*) resultará em aumento do fluxo sanguíneo medular e, portanto, diminuição da isquemia medular durante a oclusão da aorta. Safi et al. [17] mostraram

a experiência de 45 pacientes consecutivos que foram submetidos à correção cirúrgica de aneurisma da aorta tóraco-abdominal. Comparando os resultados destes pacientes com a experiência prévia do mesmo autor (112 pacientes), porém com dados não publicados, observou-se que no grupo de 45 pacientes, onde todos foram submetidos à drenagem do LCR e à perfusão da aorta distal, houve menor incidência de paraplegia pós-operatória em comparação à experiência prévia do autor. Com resultados semelhantes, Robertazzi et al. [15] comprovaram a eficácia da perfusão da aorta distal associada ou não a outros métodos de proteção medular na prevenção da isquemia medular. Por outro lado, Svensson et al. [5], em experiência com 1.509 pacientes submetidos à operação da aorta tóraco-abdominal, comprovaram que, apesar da taxa de mortalidade ter diminuído com as novas técnicas operatórias, a incidência de paraplegia pós-operatória continua sendo uma complicação grave e imprevisível.

No final da década passada, as consequências fisiopatológicas da isquemia miocárdica humana receberam especial atenção. Com a descrição do miocárdio atordoado e do miocárdio hibernado, até recentemente, acreditava-se que eventos intermitentes de isquemia levariam a um dano cumulativo do miocárdio. Murray et al. [20] demonstraram que mecanismos protetores endógenos do miocárdio realmente existem. Curtos intervalos de isquemia acompanhados por períodos de reperfusão, paradoxalmente, aumentam a resistência a comprometimentos isquêmicos maiores, tornando o tecido mais resistente a uma subsequente agressão isquêmica mais prolongada. Esta resposta é chamada de pré-condicionamento isquêmico (PCI) [20,21].

Subseqüentemente, foi demonstrado o efeito protetor do PCI em vários subsistemas. Na última década, vários estudos, inclusive nacional [22], tentaram demonstrar algum efeito benéfico do PCI sob a medula, embora todos eles tenham sido feitos de forma crônica, ao contrário de quando feito com o miocárdio, de forma aguda. Munyao et al. [23] estudaram coelhos que foram submetidos a trinta minutos de oclusão aórtica, divididos em dois grupos: um grupo com e outro sem o PCI da medula (12 ou 48 horas antes da oclusão). Os coelhos que foram submetidos ao PCI 12 horas antes da agressão isquêmica tiveram funções motoras significativamente melhores que os do grupo controle. Os coelhos que foram submetidos ao PCI 48 horas antes da oclusão aórtica apresentaram recuperação variável, com estreita correlação anatômopatológica em relação ao cordão posterior.

Matsuyama et al. [10] estudaram o PCI da medula em cães. Um grupo, utilizando o PCI, foi submetido a 20 minutos de oclusão aórtica. Após 48 horas, tais animais foram submetidos a 60 minutos de isquemia. O grupo controle foi submetido a apenas 60 minutos de isquemia. Após 24 horas

de recuperação, três dentre os seis cães do grupo controle apresentaram paraplegia, enquanto nenhum do grupo do PCI ficou paraplégico. Dentre os animais que não apresentaram paraplegia, evidenciou-se elevado nível da proteína “heat shock protein” (HSP). Os resultados dos trabalhos de Matsuyama et al. [10] e de Munyao et al. [23] demonstraram o benefício do PCI em modelo animal. Adicionalmente, Perdrizet et al. [24] demonstraram o mecanismo de aparecimento da HSP, encontrando correlação positiva entre seu aparecimento e a proteção neurológica. Estes resultados sugerem que o PCI crônico confere proteção à medula e que a HSP é uma proteína que, possivelmente, confere proteção adicional importante à medula.

No entanto, no que diz respeito ao PCI imediato, a conclusão ainda é controversa, pois alguns relatos, além de não reproduzirem essa associação com a HSP, realmente não demonstram seu efeito protetor, muito provavelmente devido à falta de padronização da técnica [25]. Em nosso meio, Contreras et al. [9] demonstraram uma forma inédita de padronização do PCI imediato, confirmando seus benefícios. A utilização do PESS na determinação do tempo de isquemia e no tempo de recuperação medular otimiza o efeito do PCI sobre a medula, tornando o método realmente eficaz. Do mesmo modo que no trabalho de Contreras et al. [9], em nosso trabalho, observamos um nível de proteção medular bastante satisfatório com PCI, como mostram também Tampouulis et al. [26], apesar de não utilizarem o PESS no auxílio do PCI.

Apesar de existirem diversas técnicas de proteção medular descritas na literatura, nenhuma delas realmente protege de forma eficaz, não diminuindo a paraplegia pós-operatória de forma absoluta, embora os mecanismos de lesão medular estejam bem estabelecidos [27]. Por outro lado, existe grande esforço na tentativa de associar as diversas técnicas a fim de abranger da forma mais ampla possível os mecanismos responsáveis pela lesão medular. No entanto, o tratamento cirúrgico das doenças da aorta ainda é acompanhado de complicações trágicas, como a paraplegia em boa parte dos pacientes.

## CONCLUSÃO

Observando-se os resultados obtidos, podemos concluir que ambos os métodos (PCI e Drenagem líquórica) se mostraram eficazes, tanto do ponto de vista clínico quanto histopatológico, na proteção medular durante isquemia aguda da aorta, neste modelo experimental. No entanto, o Grupo Drenagem líquórica se mostrou superior neste modelo experimental.

\* Tarlov IM. *Spinal cord compression: mechanisms of paralysis and treatment*. Springfield, III: Charles C. Thomas; 1957. p.147.

## REFERÊNCIAS

1. Albuquerque LC, Palma JH, Braile D, Gomes W, Guimarães JI. Diretrizes para a cirurgia das doenças da aorta. Arq Bras Cardiol. 2004;82(suppl.5):35-50.
2. Gharagozloo F, Neville RF Jr, Cox JL. Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta: a critical overview. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1998;10(1):73-86.
3. Coselli JS, LeMaire SA, Figueiredo LP, Kirby RP. Paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: is dissection a risk factor? Ann Thorac Surg. 1997;63(1):28-36.
4. LeMaire SA, Miller CC 3rd, Conklin LD, Schmittling ZC, Köksoy C, Coselli JS. A new predictive model for adverse outcomes after elective thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg. 2001;71(4):1233-8.
5. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg. 1993;17(2):357-70.
6. Coselli JS, LeMaire SA, Miller CC 3rd, Schmittling ZC, Köksoy C, Pagan J, et al. Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. Ann Thorac Surg. 2000;69(2):409-14.
7. Coselli JS, LeMaire SA, Köksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. J Vasc Surg. 2002;35(4):631-9.
8. Laschinger JC, Izumoto H, Kouchoukos NT. Evolving concepts in prevention of spinal cord injury during operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Ann Thorac Surg. 1987;44(6):667-74.
9. Contreras IS, Moreira LF, Ballester G, Mônaco BA, Lancellotti CL, Dias AR, et al. Immediate ischemic preconditioning based on somatosensory evoked potentials seems to prevent spinal cord injury following descending thoracic aorta cross-clamping. Eur J Cardiothoracic Surg. 2005;28(2):274-9.
10. Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A, Kimura T, Tanigawa N, Muraoka R. Effect of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. Ann Thorac Surg. 1997;63(5):1315-20.
11. Rokkas CK, Kouchoukos NT. Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1998;10(1):57-60.
12. Kouchoukos NT, Wareing TH, Izumoto H, Klausing W, Abboud N. Elective hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for spinal cord protection during operations on the thoracoabdominal aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 1990;99(4):659-64.

13. Griepp RB, Ergin MA, Galla JD, Lansman S, Khan N, Quintana C, et al. Looking for the artery of Adamkiewicz: a quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(5):1202-15.
14. Cunningham JN Jr, Laschinger JC, Spencer FC. Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgical procedures on the thoracoabdominal aorta. IV-Clinical observations and results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94(2):275-85.
15. Robertazzi RR, Cunningham JN Jr. Intraoperative adjuncts of spinal cord protection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;10(1):29-34.
16. Svensson LG, Stewart RW, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, Antunes MD, Beven EG, et al. Intrathecal papaverine for the prevention of paraplegia after operation on the thoracic or thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):823-9.
17. Safi HJ, Bartoli S, Hess KR, Shenaq SS, Viets JR, Butt GR, et al. Neurologic deficit in patients at high risk with thoracoabdominal aortic aneurysms: the role of cerebral spinal fluid drainage and distal aortic perfusion. *J Vasc Surg.* 1994;20(3):434-44.
18. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Influence of segmental arteries, extent, and atriofemoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg.* 1994;20(2):255-62.
19. Safi HJ, Campbell MP, Ferreira ML, Azizzadeh A, Miller CC. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;10(1):41-4.
20. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124-36.
21. Castro e Silva O Jr, Centurion S, Pacheco EG, Brisotti JL, Oliveira AF, Sasso K. Aspectos básicos da lesão de isquemia e reperfusão e do pré-condicionamento isquêmico. *Acta Cir Bras.* 2002;17(supl 3):96-100.
22. Sader AA, Chimelli LMC, Sader SL, Barbieri Neto J, Coutinho Neto J, Roselino JES, et al. Pré-condicionamento precoce da medula espinhal isquêmica: pesquisa em coelhos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1998;13(2):146-51.
23. Munyao N, Kaste M, Lindsberg PJ. Tolerization against loss of neuronal function after ischemia-reperfusion injury. *Neuroreport.* 1998;9(2):321-5.
24. Perdrizet GA, Lena CJ, Shapiro DS, Rewinski MJ. Preoperative stress conditioning prevents paralysis after experimental aortic surgery: increased heat shock protein content is associated with ischemic tolerance of the spinal cord. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(1):162-70.
25. Ondrejcak T, Vanicky I, Galik J. Ischemic preconditioning does not improve neurological recovery after spinal cord compression injury in the rat. *Brain Research.* 2004;995(2):267-73.
26. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Drossos GE, Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Katritsis DG. Early ischemic preconditioning without hypotension prevents spinal cord injury caused by descending thoracic aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(5):1030-6.
27. Khan SN, Stansby G. Cerebrospinal fluid drainage for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003635.