

TRAUMA EXPERIMENTAL DE MEDULA ESPINHAL EM CÃO: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE TRATAMENTOS CLÍNICO E NEUROCIRÚRGICO

EXPERIMENTAL SPINAL CORD TRAUMA IN DOG: COMPARATIVE STUDY FOLLOWING CLINICAL AND NEUROSURGICAL TREATMENTS

Édison Luiz Prisco Farias** Ney Luiz Pippi*** Dominguita Lühers Graça****

RESUMO

Vinte e nove cães, sem raça definida, foram distribuídos em 5 grupos, todos submetidos a laminectomia dorsal e contusão por trauma agudo com 500GCF aos segmentos medulares de L₁ e L₂, através do método de Allen modificado. No grupo controle e nos grupos tratados com ácido épsilon-aminocapróico e através de mielotomia parcial longitudinal dorsal, não ocorreu melhora significativa. Dos 6 cães medicados com succinato sódico de metilprednisolona, 4 apresentaram funções motoras voluntárias normais com ausência ou deficiência severa da propriocepção, resultando no melhor tratamento empregado neste experimento.

Palavras-chave: trauma de medula espinhal, metilprednisolona, mielotomia, ácido épsilon-aminocapróico.

SUMMARY

Twenty nine adult mongrel dogs were distributed into 5 groups, all were submitted to dorsal laminectomy and acute trauma with 500GCF to the spinal cord segments L₁ and L₂ through the Allen's modified method. In the dogs of the control group and in those medicated with epsilon aminocaproic acid and by myelotomy, there was not significant improvement. Dogs of medicated group with methylprednisolone sodium succinate, four animals had normal voluntary motor function with absent or severe proprioceptive deficit. It was concluded that glucocorticoid resulted in the best treatment employed in this experiment.

Key words: spinal cord injury, methylprednisolone, myelotomy, epsilon aminocaproic acid.

INTRODUÇÃO

A pesquisa contemporânea do trauma agudo à medula espinhal e seus protocolos de tratamento, iniciaram na década de 1900 com Alfred Reginald Allen, segundo OSTERHOLM & MATHEWS (1972), proporcionando uma padronização na indução das lesões experimentais nas diferentes espécies animais e permitindo maior conhecimento sobre o trauma e suas inferências ao sistema nervoso central. Para BERG & RUCKER (1985), o enfoque cirúrgico ou médico do trauma de medula espinhal, continua a ser um dos problemas mais críticos, enfrentados por Médicos Veterinários e Médicos.

É propósito deste trabalho experimental, produzir um aparelho modificado em relação à técnica de Allen, com a finalidade de induzir lesões à medula lombar de cães com 500GCF após laminectomia dorsal. Avaliar a eficácia de fármacos (ácido épsilon-aminocapróico e succinato sódico de metilprednisolona) e de procedimento neurocirúrgico (mielotomia parcial longitudinal dorsal), com o objetivo de retardar as disfunções no sistema nervoso segmentar. Pretende-se descrever as variações atinentes ao exame físico do sistema nervoso e através da histomorfologia, durante e aos trinta dias, respectivamente, e delinear as vias ascendentes e descendentes preservadas no segmento medular lesado.

ALLEN (1911, 1914), foi o primeiro a usar um método experimental para induzir lesões de medula espinhal em animais. Tal processo consistiu de um cone de massa conhecida, que ao cair de uma altura pré-determinada, ocasionou trauma agudo à medula espinhal, previamente exposta por laminectomia dorsal. O impacto foi interpretado como o produto da multiplicação entre a

* Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Cirurgia, da Universidade Federal de Santa Maria. 97119-900 - Santa Maria, RS.

** Médico Veterinário, Mestre, Professor Assistente de Anatomia Veterinária do Departamento de Anatomia do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, Centro Politécnico s/nº, Jardim das Américas, Cx. P. 19031 - 81531-970 - Curitiba, PR.

*** Médico Veterinário, PhD, Professor Titular do Departamento de Clínica de Pequenos Animais da UFSM.

**** Médico Veterinário, PhD, Professor Titular do Departamento de Patologia da UFSM.

massa do cone e sua altura em relação ao tecido medular e expresso em grama/centímetro/força (GCF) (ALLEN 1911, 1914).

Segundo PARKER (1974), HOERLEIN (1978) e deLAHUNTA (1983), a paralisia flácida seguida de paralisia espástica, a reflexologia, o tono muscular assim como a avaliação da sensibilidade dolorosa superficial e profunda e a paralisia vesical, deveriam responder de acordo com as leis dos neurônios motores superior e inferior.

Para WURTMAN & ZERVAS (1975), o encéfalo e/ou a medula espinhal, ao tornarem-se severamente isquêmicos, perdem substâncias intracelulares encontradas normalmente em altas concentrações. Entre as substâncias liberadas, os neurotransmissores poderiam exacerbar as alterações patofisiológicas provocadas pelo trauma. A habilidade da noradrenalina para provocar necrose hemorrágica foi testada por OSTERHOLM & MATHEWS (1972), com maiores concentrações ocorrendo na substância cinzenta em comparação à substância branca da medula espinhal. Os mecanismos sugeridos por OSTERHOLM (1974), OSTERHOLM et al (1974) e WHITE (1975), para o acúmulo de noradrenalina incluem o transporte exacerbado e a liberação e/ou síntese aumentadas no sistema nervoso central. FAIRHOLM & TURNBULL (1971), YASHOW et al (1973) e KOBRINE (1975), enfatizaram que a patofisiologia do trauma agudo à medula espinhal poderia fundamentar-se sobre fatores mecânicos (dano às células nervosas) em relação à liberação de neurotransmissores.

Entre os diversos protocolos de tratamento empregados no trauma agudo de medula espinhal, foram relatados resultados auspiciosos com o uso do ácido épsilon-aminocapróico (AEAC), mielotomia parcial longitudinal dorsal e succinato sódico de metilprednisolona por ALLEN (1911, 1914), LAITINEN & SINGOUNAS (1971), NEMECEK et al (1974), BRHAUGHLER & HALL (1982, 1983A, 1983B, 1984, 1985) E HOERLEIN et al (1985).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados vinte e nove cães, sem raça definida, com peso corporal entre três e meio e dez e meio quilogramas. Após exame físico geral e do sistema nervoso, os animais foram divididos aleatoriamente em 5 grupos e numerados de um a vinte e nove. A medicação pré-anestésica constou de acepromazina a 1%^a (1,0mg/kg/IM) e sulfato de atropina^b (0,044mg/kg/SC) administrada trinta minutos antes da indução anestésica. Com injeção endovenosa de pentobarbital sódico^c na dose de 15mg/kg foram promovidas a indução, intubação orotraqueal e a manutenção da anestesia cirúrgica. Com a linha longitudinal mediana dorsal depilada e preparada para cirurgia asséptica, os cães foram submeti-

dos a laminectomia dorsal profunda modificada (técnica descrita por HOERLEIN, 1978), entre L₁ e L₂. A indução do trauma à medula espinhal, foi feita por meio de um aparelho de base arredondada, sustentando duas hastas perpendiculares de aço inoxidável. Em uma das extremidades da haste horizontal, um cilindro com 2,5cm de diâmetro serviu como depósito para um cone de metal com 0,7cm de diâmetro e 50 gramas de massa. Tal cone de metal, foi mantido a 10cm de altura em relação à superfície dorsal da dura-máter, e deixado cair em queda livre ocasionando trauma agudo com força de 500g/cm. Após cuidadosa revisão da hemostasia, foi realizada a síntese respeitando os planos anatômicos. Todos os protocolos de tratamento foram efetuados trinta minutos após o trauma. Os cães do grupo 1 foram traumatizados e usados como testemunhas. No Grupo 2, os animais receberam por via venosa 1g de AEAC^d, seguido de infusão em solução fisiológica com 350mg/h por duas horas. O grupo 3 foi medicado com succinato sódico de metilprednisolona^e na dose de 30mg/kg em injeção venosa. Ao primeiro dia do pós-operatório, foram administradas 30mg/kg em doses fracionadas três vezes ao dia. No segundo, terceiro, quarto e quinto dias, a dose variou entre 30mg/kg e 15mg/kg por via venosa, 7,5mg/kg e 3,75mg/kg por via intramuscular, respectivamente. Nos cães do grupo 4, foi procedida a mielotomia parcial longitudinal dorsal. Trinta dias após o procedimento cirúrgico, os cães foram necropsiados, com a medula espinhal submetida a estudo histopatológico.

RESULTADOS

Nos animais do grupo pré-experimento, houve predomínio da paralisia espástica vinte e quatro horas após o trauma. Ao final dos trinta dias, quatro cães expressaram função motora voluntária normal. Nos funículos dorsais de substância branca, observou-se um revestimento pial tênue invadido por fagócitos. Houve degeneração Walleriana por toda a substância branca e proliferação de macrófagos, principalmente nos manguitos perivasculares. Na substância cinzenta constatou-se malácia com intensa vascularização, presença de astrogliose e várias áreas preservadas do lado menos traumatizado. Foram evidenciados quatro tratos ascendentes e quatro descendentes.

Nos animais do grupo 1, controle, houve uniformidade nas respostas obtidas quanto ao registro da função motora dos tratos da medula espinhal, com paralisia flácida seguida de paralisia espástica a partir do sétimo dia. Não houve registro de função motora voluntária. A substância cinzenta apresentou edema e cavitações assimétricas com ruptura do canal central. Os funículos evidenciaram ovóides e balões com grandes cavitações. Houve integridade para três tratos descendentes e dois ascendentes.

No grupo 2, medicado com AEAC, somente dois cães mostraram funções motoras voluntárias moderada e normal. Nos funículos ocorreu degeneração Walleriana, com formação de grandes balões e ovóides. Algumas áreas de substância cinzenta demonstraram integridade dos corpos de neurônios. Os animais deste grupo exibiram a preservação de seis tratos ascendentes e três descendentes.

O grupo 3, tratado com succinato sódico de metilprednisolona, apresentou quatro pacientes com funções motoras voluntárias débil e normal. A substância cinzenta mostrou como principal alteração, a presença de manguitos perivasculares com diversos corpos de neurônios preservados. A integridade dos tratos detiveram-se a quatro ascendentes ou sensitivos e cinco descendentes ou motores.

No grupo 4, os animais sofreram mielotomia parcial, com paralisia flácida persistindo por trinta dias em quatro cães. Um dos cães permaneceu com atonia vesical durante os trinta dias da avaliação. O exame histopatológico revelou em todos os segmentos medulares, intensa fibrose das meninges espinhais. Nos funículos ocorreram deformação com astrogliose, cavitação e degeneração Walleriana. Toda a substância cinzenta apresentou microcavitações envolvendo o canal central. Entre os tratos motores e sensitivos nos animais mielotomizados, foram observados cinco e três, respectivamente.

DISCUSSÃO

Neste experimento, o modelo de ALLEN (1911), sofreu modificações, com o objeto responsável pelo impacto à superfície dorsal da medula espinhal, caindo em queda livre, evitando o atrito entre o peso e as paredes de um cilindro condutor ao segmento medular lesado. Assim, foi assegurado que a contusão com peso de 50 gramas e 10cm de altura, ocasionou trauma de 500GCF.

Os resultados obtidos diferem de PARKER (1974), HOERLEIN (1978) e de deLAHUNTA (1983), não ocorrendo imutação da espasticidade aos primeiros dias pós-trauma.

A reflexologia miotática e o tono muscular, obedeceram às leis dos neurônios motores mencionadas por PARKER (1974), HOERLEIN (1978) e deLALHUNTA (1983).

Não houve disparidade entre os achados deste experimento e os relatos de PARKER (1974), durante a avaliação da sensibilidade dolorosa superficial e profunda, ocorrendo primeiramente o regresso da dor profunda devido à localização ventral no parênquima medular.

Houve manifestação da bexiga neurogênica, após traumatismo agudo com 500GCF aos segmentos medulares de L₁ e L₂. Entretanto, existiu período maior

do que o referido por PARKER (1974), para o início da micção reflexa.

Para OSTERHOLM & MATHEWS (1972) e WURTMAN & ZERVAS (1975), as catecolaminas, particularmente a noradrenalina, seriam as responsáveis pelas alterações após trauma agudo ao sistema nervoso central, originando disfunções das fibras noradrenérgicas que liberariam substâncias vasoativas. De acordo com KOBRINE (1975), houve uniformidade nos valores de noradrenalina rostral e caudal ao local do trauma, diferindo dos achados de OSTERHOLM & MATHEWS (1972), OSTERHOLM (1974), OSTERHOLM et al (1974), WURTMAN & ZERVAS (1975) e WHITE (1975). Conforme FAIRHOLM & TURNBULL (1971), YASHOW et al (1973) e KOBRINE (1975), com o trauma ocorreu incapacidade da medula espinhal em transmitir impulsos, devido a um reordenamento molecular na membrana, responsável pela impermeabilidade ao sódio em repouso, tornando-se alterada com quantidades significativas deste íon, que perde-se dentro da célula originando novo potencial de repouso menos negativo. Nesta nova situação, a membrana é incapaz de ampliar a permeabilidade ao sódio no início do potencial de ação, perdendo sua excitabilidade. Para KOBRINE (1975), tal alteração é observada clinicamente como paralisia.

O objetivo do emprego do AEAC, segundo NEMECEK et al (1974), residiria na tentativa de retardar a destruição hemorrágica progressiva por possuírem atividade antiproteolítica e antifibrinolítica. Neste experimento, não houve diferença entre os animais controle e medicados com o AEAC.

Para BRHAUGHLER & HALL (1982, 1983a, 1983b, 1984, 1985), o glucocorticóide usado no experimento, poderia evitar a destruição tecidual pós-traumática, atenuando a peroxidação de ácidos graxos polinsaturados nas membranas gliais, mielínicas, neuronais e do endotélio vascular. O grupo medicado com as doses sugeridas por HOERLEIN et al (1985), evidenciaram clinicamente ao final dos trinta dias, maior número de animais com atividade motora em relação aos grupos controle, 2 e 4.

Segundo ALLEN (1911, 1914) e LAITINEN & SINGOUNAS (1971), com o uso da mielotomia haveria diminuição da pressão intramedular com melhora da espasticidade e retorno dos movimentos voluntários. Os animais deste grupo permaneceram com paraplegia flácida com dilatação maior do que os pacientes controle, medicados com AEAC e succinato sódico de metilprednisolona.

Em relação a preservação das vias da medula espinhal, o trato vital, no cão, para a função motora reside no feixe rubrospinal, encontrado somente em um dos cães do grupo pré-experimento com retorno da ambulação e em dois do grupo 3, tratados com glucocorticóide. Entretanto, o grande número de conexões do sistema extrapiramidal encontrado no cão, poderia justifi-

car a função motora voluntária em dez pacientes, nos quais não houve visualização do trato rubrospinal nos segmentos espinhais examinados.

CONCLUSÕES

O aparelho desenvolvido para este experimento foi eficaz para induzir lesões à medula espinhal em cães.

A administração de AEAC na dosagem usada neste experimento, assim como o procedimento da mielotomia parcial longitudinal dorsal, não induziram melhora na recuperação da função motora para os membros posteriores, após traumatismo agudo com 500GCF à medula lombar de cães.

O uso do succinato sódico de metilprednisolona, nas doses empregadas neste experimento, favoreceu o regresso da atividade motora em quatro animais.

O exame físico do sistema nervoso realizado em vinte e nove cães, permitiu a observação de um período de tempo inconstante para o início da micção reflexa e na mudança de paralisia flácida à espasticidade.

Os tratos espinocerebelares dorsal e ventral, espinotalâmicos lateral e ventral e os fascículos cuneiforme e grácil, foram as vias ascendentes preservadas. Entre as vias motoras ocorreu integridade para os tratos reticulospinal ventral e lateral, tectospinal, vestibulospinal, corticospinal ventral e rubrospinal.

Houve demora na instauração da resposta inflamatória no segmento medular lesado, com o uso do succinato sódico de metilprednisolona.

FONTES DE AQUISIÇÃO

- a - Acepran 1% - Univet S.A. Rua Clímaco Barbosa, 700 São Paulo, SP.
- b - Sulfato de Atropina Geyer 1mg - Lab. Geyer S.A. Rua Pelotas, 320 - Porto Alegre, RS.
- c - Nembutal - Abott Lab. do Brasil Ltda. Rua New York, 245 São Paulo, SP.
- d - Ipsilon - Lab. Nikko do Brasil S.A. Rod. Pres. Dutra Km 157, São José dos Campos, SP.
- e - Solu Medrol - Upjhon Produtos Farmacêuticos Ltda. Av. das Nações, 22.428 - São Paulo, SP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, A.R. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *J Am Med Assoc*, v. 57, n. 9, p. 878-880, 1911.
- ALLEN, A.R. Remarks on the histopathological changes in the spinal cord due to impact an experimental study. *J Nerv and Ment Dis*, v. 41, p. 141-147, 1914.
- BERG, R.J., RUCKER, N.C. Pathophysiology and medical management of acute spinal cord injury. *Compend Contin Educ*, v. 7, n. 8, p. 646-654, 1985.
- BRHAUGHLER, J.M., HALL, E.D. Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effect on Na^+ - K^+ - ATPase lipid peroxidation and alpha motor neuron function. *J Neurosurg*, v. 56, n. 6, p. 838-844, 1982.
- BRHAUGHLER, J.M., HALL, E.D. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. *J Neurosurg*, v. 59, n. 2, p. 256-261, 1983a.
- BRHAUGHLER, J.M., HALL, E.D. Uptake and elimination of methylprednisolone from contused cat spinal cord following intravenous injection of the sodium succinate ester. *J Neurosurg*, v. 58, n. 4, p. 538-542, 1983b.
- BRHAUGHLER, J.M., HALL, E.D. Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg*, v. 61, n. 2, p. 290-295, 1984.
- BRHAUGHLER, J.M., HALL, E.D. Current application of high-dose steroid therapy for CNS injury. *J Neurosurg*, v. 62, n. 6, p. 806-810, 1985.
- deLAHUNTA, A. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1983. cap. 10: Small animal spinal cord disease: p. 175-214.
- FAIRHOLM, D.J., TURNBULL, I.M. Microangiographic study of experimental spinal cord injury. *J Neurosurg*, v. 35, n. 3, p. 277-286, 1971.
- HOERLEIN, B.F. *Canine neurology diagnosis and treatment* 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1978. cap. 12: Acute trauma to the central nervous system: p. 381-407.
- HOERLEIN, B.F., REDDING, R.W., HOFF, E.F., et al. Evaluation of naloxone, crocetin, thyrotropin releasing hormone, methylprednisolone, partial myelotomy and hemilaminectomy in the treatment of acute spinal cord trauma. *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 1, n. 21, p. 67-77, 1985.
- KOBRINE, A.I. The neuronal theory of experimental traumatic spinal cord dysfunction. *Surg Neurol*, v. 3, p. 261-264, 1975.
- LAITINEN, L., SINGOUNAS, E. Longitudinal myelotomy in the treatment of spasticity of the legs. *J Neurosurg*, v. 35, n. 5, p. 563-570, 1971.
- NEMECEK, S., PETR, R., SUBA, P., et al. Attempt to influence pharmacologically spinal cord tissue changes after an experimental injury. *Pr Lek Fat Karlovy Univ*, v. 18, n. 4, p. 439-448, 1974.
- OSTERHOLM, J.L. The pathophysiological response to spinal cord injury. *J Neurosurg*, v. 40, n. 1, p. 5-33, 1974.

- OSTERHOLM, J.L., HIRTZ, D., HILL, H. Successful treatment of severe experimental spinal cord injuries by intracisternal 3-dimethyltyrosine. *J Am Surg*, v. 126, p. 440-442, 1974.
- OSTERHOLM, J.L., MATHEWS, G.J. Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury-relationship to hemorrhagic necrosis and post-wounding neurological deficits. *J Neurosurg*, v. 36, n. 4, p. 386-394, 1972.
- PARKER, A.J. Canine spinal cord disease. *Vet Scope*, v. 18, n. 1, p. 2-17, 1974.
- WHITE, R.J. Pathological of spinal cord injury in experimental lesions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, v. 112, p. 16-26, 1975.
- WURTMAN, R.J., ZERVAS, N.T. Monoamine neurotransmitter and pathophysiology of stroke and central nervous system trauma. *J Neurosurg*, v. 40, n. 1, p. 34-36, 1975.
- YASHOW, D., BINGHAN, W.G., FADDOUL, E.M., et al. Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. *J Neurosurg*, v. 38, n. 6, p. 693-697, 1973.