

EFEITOS DO TEMPO DE DESCOMPRESSÃO APÓS TRAUMA MEDULAR NA RECUPERAÇÃO NEUROLÓGICA EM RATOS WISTAR

EFFECTS OF DECOMPRESSION TIME AFTER SPINAL CORD INJURY ON NEUROLOGIC RECOVERY IN WISTAR RATS

CÉSAR DE CÉSAR NETTO¹, LEONARDO FRANCO PINHEIRO GAIA¹, ALEXANDRE ADORNO SATTIN¹,
ALEXANDRE FOGAÇA CRISTANTE¹, RAPHAEL MARTUS MARCON¹, TARCÍSIO ELOY PESSOA DE BARROS FILHO¹,
REGINALDO PERILO OLIVEIRA¹, IVAN DIAS ROCHA¹, ARTHUR RONCON DIAS¹, CLARISSA HARUMI OMORI²

RESUMO

Objetivo: Lesões traumáticas da medula espinal são frequentemente observadas no ambiente hospitalar de politraumatismos e cursam com grande morbi-mortalidade além de grandes custos psico-sociais e de saúde pública. Até os dias de hoje o tratamento destas lesões permanece controverso, sendo que diversos estudos na literatura compararam resultados do tratamento conservador e do tratamento cirúrgico imediato, precoce e tardio. O objetivo deste estudo é comparar a intervenção cirúrgica com descompressão imediata em relação à descompressão realizada após 1 hora de compressão medular. **Métodos:** Acreditando no melhor resultado do tratamento cirúrgico este estudo realiza comparação experimental do tipo caso-controle, com análise histo-patológica e funcional, dos resultados no tratamento cirúrgico por laminectomia posterior, imediata e após 1 hora de compressão, em 25 ratos da raça Wistar. **Resultados:** Respostas quanto à função e grau de déficit neurológico foram melhores nos ratos tratados por descompressão cirúrgica imediata em relação aos tratados após 1 hora de lesão ($p=0,036$). **Conclusão:** Quanto mais precoce a descompressão espinal nas lesões medulares traumáticas agudas, melhores seriam os resultados finais em relação à função e presença de déficit neurológico.

Descritores: Traumatismos da medula espinal. Ratos Wistar. Descompressão.

ABSTRACT

Objective: Traumatic spinal Cord injuries are common in patients with high-energy trauma, and have significant morbidity and mortality rates, as well as high psychological and social costs, causing a major impact on public health. To date, the treatment of such lesions remains controversial, with various studies in the literature comparing the results of non-surgical treatment with immediate, early or late surgical decompression. The objective of the present study is to compare the results of immediate and early (within 1 hour) spinal Cord decompression. **Methods:** In the belief that the surgical treatment obtains the best result, this experimental study has a case-control design, with histopathological and functional analysis of the results of surgical treatment of 25 Wistar mice submitted to posterior laminectomy immediately, or after one hour of spinal Cord compression. **Results:** in terms of functional and neurological deficit, the responses were better in the mice treated with immediate surgical decompression than in those treated one hour after the lesion ($p=0.036$). **Conclusion:** The earlier the decompression of spinal Cord injuries is performed, the better the end results in terms of the function and presence of neurological deficit.

Keywords: Spinal cord injuries. Rats, Wistar. Decompression.

Citação: de César Netto C, Gaia LF, Sattin AA, Cristante AF, Marcon RM, Barros Filho TE, et al. Efeitos do tempo de descompressão após trauma medular na recuperação neurológica em ratos Wistar. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2010;18(6):315-20. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Citation: de César Netto C, Gaia LF, Sattin AA, Cristante AF, Marcon RM, Barros Filho TE, et al. Effects of decompression time after spinal cord injury on neurologic recovery in wistar rats. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2010;18(6):315-20. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

¹ – Laboratório de Investigação Médica do Sistema Músculo Esquelético – LIM41 do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP
² – Graduanda da Faculdade de Medicina da USP

Trabalho realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Endereço para Correspondência: Rua Capote Valente 467, apto. 53, São Paulo, SP, Brasil. CEP 05409-001. E-mail: pinhal_89@yahoo.com.br

Trabalho recebido em 02/09/09, aprovado em 08/11/09

Acta Ortop Bras. 2010;18(6):315-20

INTRODUÇÃO

Lesões da medula espinal acarretam uma profunda transformação na qualidade e estilo de vida, com comprometimento da independência e relações sócio-econômicas daqueles que sofreram a lesão; este tipo de trauma é muito oneroso para o sistema público de saúde, devido à alta complexidade dos procedimentos realizados na fase aguda da lesão (cirurgias, métodos de imagem, medidas de suporte, internação) e longo período de tratamento e acompanhamento multiprofissional. Ocorre em geral secundariamente a acidentes automobilísticos, lesões por arma de fogo e arma branca e mergulho em água rasa. A lesão traumática inicial (primária) tipicamente envolve impacto, compressão e contusão da medula espinal, e resulta num dano imediato às células nervosas, tratos axonais e vasos sanguíneos. Atualmente muito se tem feito a fim de reverter e/ou minimizar os processos fisiológicos secundários, que incluem hemorragia, edema, isquemia, hipóxia, influenciados pela liberação de mediadores endógenos, promovendo morte celular por apoptose e necrose.¹ Apesar de tantos esforços, progrediu-se muito pouco na recuperação neurológica dos indivíduos traumatizados. Assim, novas idéias de intervenção terapêutica complementares têm sido elaboradas e estudadas, entre elas a utilização da câmara hiperbárica, atuação de novos antioxidantes e fatores de crescimento neuronais e otimização do tempo de descompressão, esta última avaliando se fatores compressivos como fragmentos ósseos, ligamentos ou disco intervertebral podem exacerbar o dano mecânico após a lesão primária com o passar do tempo.

Há forte evidência na literatura de que a descompressão cirúrgica da medula e alinhamento do canal vertebral nos primeiros dias ou semanas proporciona uma melhor recuperação neurológica final em relação a descompressões em períodos mais prolongados (meses ou anos).²⁻⁶

O que ainda permanece controverso é se descompressões ainda mais precoces (dentro das primeiras horas) seriam benéficas. Considerando que a cirurgia deva ser realizada somente após a estabilização das condições do paciente.

Delamarter et al.^{7,8} em um estudo recente, utilizou-se de um cabo de nylon para comprimir homogeneamente a circunferência medular de modo a reduzir seu diâmetro pela metade. Concluiu que descompressões dentro da primeira hora após a lesão da medula torácica superior em cães permite recuperação considerável, enquanto descompressões mais tardias não proporcionaram melhora significativa. Este estudo baseou-se num método de compressão contínua da medula. Nosso modelo melhor reproduz traumas medulares, em que ocorre uma lesão primária imediata seguida da compressão da medula de forma não homogênea. Apesar de muitos autores defenderem a abordagem cirúrgica quando há provas de compressão medular,^{6,9} vários outros não apontam vantagens deste método sobre a abordagem conservadora, não cirúrgica.¹⁰⁻¹² Alegam que uma vez lesada a medula espinal, todos os danos são irreversíveis ou quando há recuperação neurológica, esta ocorre independentemente de fatores como cirurgia (incluindo o tempo entre a lesão e a descompressão), deformidade espinal, mecanismo de lesão óssea e estreitamento do canal vertebral.

Neste estudo determinamos, através de análises histopatológica e funcional, os efeitos do tempo de compressão e do momento da descompressão na recuperação neurológica após a lesão medular, a partir de um grupo de animais com descompressão imediata após trauma medular padronizado e outro sustentando compressão por um período curto (1 hora).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas lesões em 25 ratos dos 30 inicialmente previstos, utilizando-se o NYU IMPACTOR¹³ (New York Impactor), com uma altura de queda de 25.0 mm. Os ratos foram divididos em 2 grupos, sendo que 12 sofreram descompressão imediata após a lesão (grupo Vermelho), e 13 sustentaram a compressão na medula durante uma hora antes da descompressão (grupo Preto). Cinco óbitos provavelmente foram devido aos efeitos da anestesia (pentobarbital intraperitoneal), mesmo que a aplicação tenha sido diluída em soro e realizada de acordo com padronização da dosagem por peso e sexo. Dois deles ocorreram antes do início da laminectomia, dois durante os procedimentos cirúrgicos e um no pós-operatório imediato. Além disso, ocorreu um sexto óbito no 5º dia pós operatório de causa desconhecida, restando assim 11 ratos do grupo vermelho. A produção das lesões e a eutanásia dos animais ocorreram no Laboratório de Estudos da Lesão Medular do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os animais foram mantidos no Laboratório de Estudos da Lesão Medular do IOT-FMUSP, em gaiolas individuais, em câmaras climatizadas e sob condições de alimentação e higiene adequadas. Foram utilizados ratos machos da raça Wistar de um único fornecedor (Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). A idade dos ratos eram de 12 semanas e o peso de 260g a 340g. Os ratos tinham a garantia de serem livres de patógenos e atentou-se para a identificação adequada de todos os ratos.

Procedimentos Anestésicos

Anestesiou-se os ratos com pentobarbital intraperitoneal. A dose utilizada foi de 55-75 mg/kg. A dose ótima pode variar dependendo de muitos fatores, mas o efeito anestésico sempre começava em torno de 5 minutos. Esta dose de pentobarbital anestesiou o rato por aproximadamente 2 horas. A avaliação do plano anestésico profundo foi determinado pela ausência dos reflexos da córnea e compressão da cauda.

Laminectomia

Expôs-se a medula espinal com uma laminectomia para a contusão.

Foi feita uma abertura na pele da linha média dorsal para se expor T8-T12 da coluna vertebral.

Cortou-se e afastou-se os músculos inseridos nos processos espinhosos de T10-T11. Realizou-se a laminectomia de T10 e T9 com um alicate, iniciando pela borda caudal de T10 e delicadamente sendo retirados pequenos fragmentos ao longo da lâmina de T10 com o alicate orientado em direção cranial (Um cirurgião destro opera com a cabeça do rato próxima à sua mão esquerda) até a lâmina de T9. Não se danificou o processo espinhoso de T8 ou a medula (Danificando-se o processo espinhoso de T8 estaria se enfraquecendo o sítio para o posicionamento do clampe cranial). A abertura, com uma margem mínima de 2mm, foi o suficiente para a acomodação da cabeça do Impactor.

Contusão

Usou-se o NYU IMPACTOR para contundir a medula espinal e monitorizar a contusão. Entre as contusões, a cabeça do IMPACTOR foi imersa em um *becker* com soro fisiológico. Antes da contusão limpou-se cuidadosamente a cabeça do IMPACTOR com solução alcóolica a 95%.

Posicionou-se o rato no IMPACTOR. Pinçou-se o segmento T8 e então prendeu-se o clampe caudal no processo espinhoso do segmento T11. Colocou-se uma esponja debaixo do peito do rato. (Os ratos ficaram suspensos pelos segmentos T8 e T11).

Ajustou-se a haste do IMPACTOR na posição zero. Prendeu-se o clipe de base na margem da ferida cirúrgica.

Centralizou-se e abaixou-se a haste do IMPACTOR em direção a medula espinal, entre a margem superior de T9 e a margem inferior de T10. Quando a cabeça entrava em contato com a medula, o IMPACTOR indicava um sinal sonoro e luminoso.

Elevou-se a haste do IMPACTOR para a altura de 25.0 mm.

Entrou-se com a altura no programa do IMPACTOR e preparou-se o mesmo para a aquisição dos dados.

Liberou-se o IMPACTOR para se contundir a medula. Imediatamente levantou-se a haste do IMPACTOR no grupo Vermelho e uma hora após a contusão no grupo Preto.

Retirou-se o rato colocando o mesmo em uma superfície aquecida. (A superfície não excedeu 38° C). Inspeccionou-se o sítio de contusão estancando-se qualquer hemorragia. Lavou-se o sítio de contusão com soro fisiológico. Os músculos paravertebrais foram suturados e a pele fechada com fio de sutura 3-0. (Figura 1)

Procedimentos no pós-lesão imediato e tardio

Transferiu-se o rato para uma câmara com temperatura controlada. (Manteve-se a temperatura da câmara por volta de 25-28° C. A proposta da câmara é prevenir a hipotermia).

Durante os 7 dias, os ratos receberam antibioticoterapia profilática (cefazolina 25mg/kg) e foram tomados os devidos cuidados básicos como alimentação e higiene.

Espremeu-se a bexiga do rato diariamente, sendo o esvaziamento vesical necessário devido à disfunção autonômica pós lesão medular, evitando-se ou atenuando a gravidade do bexigoma.

Durante este período os ratos também foram pesados e avaliados quanto ao grau de desidratação pelo turgor da pele e perda de 15g ou mais em um ou dois dias consecutivos, sendo administrado aos ratos desidratados soro fisiológico via oral. Pela coloração da urina (hematúria) pôde-se verificar a necessidade de antibioticoterapia complementar (levofloxacina, 2,5mg/kg) para terapêutica da infecção urinária, o que foi observado em 15 animais. Verificou-se regressão da hematúria em todos os casos em menos de dois dias.

Foram realizadas 25 análises funcionais no segundo dia pós operatório e 24 no sétimo dia, seguindo a escala BBB^{14,15}, que é uma escala padronizada para avaliação da função motora em ratos baseada na atribuição de pontuação de acordo com a capacidade

individual de cada animal de mover ou não diferentes articulações, levando-se em consideração a amplitude e a frequência desses movimentos, possibilitando análises estatísticas posteriores. A observação foi feita por dois pesquisadores devidamente treinados, que chegaram a um consenso em relação à nota, de forma a tornar a análise mais objetiva. (Quadro 01)

Eutanásia e Amostras de Tecido para Experimento Anátomo-Patológico

A eutanásia foi realizada uma semana após a lesão. Os procedimentos para a eutanásia e a remoção de amostras de tecidos foram os que se seguem:

Pesou-se o rato para obter o peso corporal no momento da eutanásia, verificando-se que todos haviam recuperado seu peso inicial pré-operatório.

Utilizou-se uma dose de pentobarbital intraperitonealmente duas vezes maior do que aquela utilizada para anestésiar o animal. Esta dose foi o suficiente para provocar a eutanásia.

Retirou-se uma amostra da medula espinal para análise histopatológica.

Análise histopatológica e estatística:

A medula espinal foi dissecada, dois segmentos acima e dois abaixo da lesão como margem de segurança. Este material foi fixado em solução de formol a 10%, por um tempo mínimo de 72 horas. O segmento medular foi submetido a cortes no plano axial, em intervalos de 2mm, com representação de toda a área lesada e da área não lesada, que serviria de controle interno. Esse material foi processado em histotécnico com desidratação em álcool, endurecido em parafina e submetido a coloração com hematoxilina e eosina, sendo que cada corte possui uma espessura entre 6 e 8 microns. O patologista, após analisar as lâminas, atribuiu pontos de acordo com o grau de necrose, edema, congestão, degeneração da substância (liquefação, cavitação) e infiltração celular no nível da lesão, 2 segmentos acima (cranial) e dois segmentos abaixo (caudal).

Ex: 0 – sem necrose

1 – pouca quantidade de necrose

2 – média quantidade de necrose

3 – grande quantidade de necrose

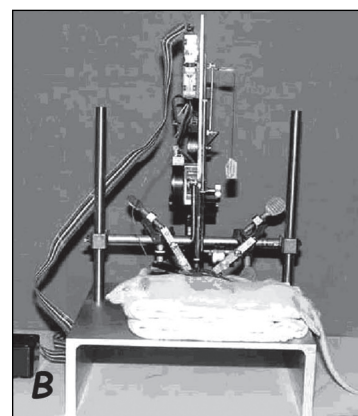
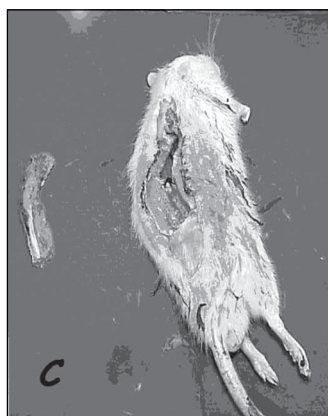
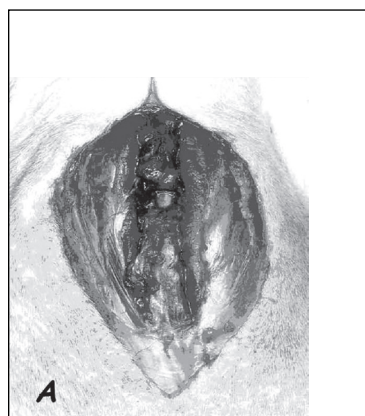


Figura 1 – A) Via de acesso até a medula espinal e laminectomia; B) NYU IMPACTOR; C) Ressecção da coluna vertebral.

Quadro 1 – Escala de análise funcional (BBB)

| |
|--|
| 0: Nenhum movimento observável do membro posterior; |
| 1: Movimento limitado de uma ou duas articulações, normalmente o quadril e/ou o joelho; |
| 2: Movimento amplo de uma articulação ou movimento amplo de uma articulação e movimento limitado de outra articulação; |
| 3: Movimento amplo de duas articulações; |
| 4: Movimento limitado das três articulações do membro posterior; |
| 5: Movimento limitado de duas articulações e movimento amplo da terceira; |
| 6: Movimento amplo de duas articulações e movimento limitado da terceira; |
| 7: Movimento amplo das três articulações do membro posterior; |
| 8: Movimento em uníssono das três articulações, em flexão-extensão alternados, sem suporte do peso ou posicionamento plantar do membro posterior sem suporte do peso; |
| 9: Posicionamento plantar do membro posterior com suporte do peso apenas quando o animal está em repouso ou passos apoiados sobre o dorso do pé com suporte do peso corpóreo (ocasional, frequente ou consistente) e nenhum passo apoiado na planta do pé; |
| 10: Passos ocasionais apoiados na planta do pé com suporte do peso corpóreo, sem coordenação entre membro anterior e posterior; |
| 11: Passos frequentes ou consistentes apoiados na planta do pé e sem coordenação entre membro anterior e posterior; |
| 12: Passos frequentes ou consistentes apoiados na planta do pé e coordenação ocasional entre membro anterior e posterior; |
| 13: Passos frequentes ou consistentes apoiados na planta do pé e coordenação frequente entre membro anterior e posterior; |
| 14: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior, e membro posterior predominantemente rodado (interna ou externamente) no momento do contato com o solo e ao abandonar o solo; |
| 15: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior e apoio do peso nos artelhos inexistente ou ocasional durante a marcha; posição do membro posterior predominantemente paralela ao corpo; |
| 16: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior e apoio do peso nos artelhos frequente durante a marcha; posição do membro posterior paralela ao corpo no contato inicial com o solo e rodada ao abandonar o solo; |
| 17: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior e apoio do peso nos artelhos frequente durante a marcha; posição do membro posterior paralela ao corpo no contato inicial com o solo e ao abandonar o solo; |
| 18: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior e apoio do peso nos artelhos consistente durante a marcha; posição do membro posterior paralela ao corpo no contato inicial com o solo e rodada ao abandonar o solo; |
| 19: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior e apoio do peso nos artelhos consistente durante a marcha; posição do membro posterior paralela ao corpo no contato inicial com o solo e ao abandonar o solo; a cauda fica parte do tempo ou todo o tempo sem se elevar; |
| 20: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior e apoio do peso nos artelhos consistente durante a marcha; posição do membro posterior paralela ao corpo no contato inicial com o solo e ao abandonar o solo; e instabilidade do tronco; cauda consistentemente elevada; |
| 21: Passos consistentes apoiados na planta do pé, coordenação consistente entre membro anterior e posterior e apoio do peso nos artelhos consistente durante a marcha; posição do membro posterior paralela ao corpo durante a marcha; e tronco estável; cauda consistentemente elevada. |

Os escores obtidos de cada critério a partir dos cortes analisados foram somados, obtendo-se assim um escore para cada rato (entre 0 e 15). Os escores dos ratos de um mesmo grupo foram somados, para assim se obter o escore por grupo.

A análise estatística dos escores obtidos pela histopatologia e escala BBB foi baseada nos testes U de Mann-Whitney e Wilcoxon. São considerados significantes resultados com p menor ou igual a 0.05.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo apenas os 5 animais que morreram provavelmente devido aos efeitos da anestesia, uma vez que nenhum rato desenvolveu infecção refratária à antibioticoterapia conforme explicado acima e/ou autofagia importante. No animal do grupo vermelho que veio a óbito no 5º dia pós operatório (PO) foi realizada análise funcional apenas no 2º PO, sendo excluído da segunda análise funcional no 7º PO.

RESULTADOS**Análise funcional**

As lesões medulares foram coincidentes com a linha média, uma vez que o déficit funcional foi simétrico, comprometendo igualmente a função motora do membro inferior direito e membro inferior esquerdo; Todos os 48 membros avaliados (11 animais do grupo vermelho e 13 do grupo preto) no 2º e no 7º pós operatório apresentaram melhora estatisticamente significativa da função motora neste período ($p < 0,001$);

O grupo vermelho, quando comparado ao grupo preto, apresentou melhor recuperação neurológica entre o 2º e o 7º pós operatório. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na primeira avaliação funcional ($p = 0,104$), enquanto que no 7º PO o grupo vermelho apresentou melhor avaliação pela escala BBB ($p = 0,036$). (Quadros 2 a 6)

Quadro 2 – Teste de Mann-Whitney - Comparação da Escala BBB entre Membro Inferior Esquerdo (MIE) e Membro Inferior Direito (MID).

| Postos | | | | |
|---------------------------------------|---------|---------|------------------|-----------------|
| | MI-12 | N | Média dos postos | Soma dos postos |
| 2PO | MPE | 25 | 22,82 | 570,50 |
| | MPD | 25 | 28,18 | 704,50 |
| | Total | 50 | | |
| 7PO | MPE | 24 | 23,92 | 574,00 |
| | MPD | 24 | 25,08 | 602,00 |
| | Total | 48 | | |
| Estatística do teste ^a | | | | |
| | 2PO | 7PO | | |
| Mann-Whitney U | 245,500 | 274,000 | | |
| Wilcoxon W | 570,500 | 574,000 | | |
| Z | -1,500 | -,303 | | |
| Significância da assintota (bicaudal) | ,134 | ,762 | | |

a. Conclusão: não há diferença estatisticamente entre MPE e MPD pela avaliação da Escala BBB

Quadro 3 – Teste de Wilcoxon - Grupo Vermelho: Evolução do 2ºPO para o 7ºPO pela Escala BBB.

| Postos | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|-----------------|
| | | N | Média dos postos | Soma dos postos |
| VermEsqDP07 – | Postos negativos | 0 ^a | ,00 | ,00 |
| VermEsqDP02 | Postos positivos | 11 ^b | 6,00 | 66,50 |
| | Associações | 0 ^c | | |
| | Total | 11 | | |
| VermDirDP07 – | Negative Ranks | 0 ^d | ,00 | ,00 |
| VermDirDP02 | Positive Ranks | 11 ^e | 6,00 | 66,00 |
| | Ties | 0 ^f | | |
| | Total | 11 | | |
| Estatística do teste ^b | | | | |
| | VermEsqDP07 – VermEsqDP02 | VermDirDP07 – VermDirDP02 | | |
| Z | -2,946 ^a | -2,944 ^a | | |
| Significância da assintota (bicaudal) | ,003 | ,003 | | |

a. VermEsqDP07 < VermEsqDP02
b. VermEsqDP07 > VermEsqDP02
c. VermEsqDP02 = VermEsqDP07
d. VermDirDP07 < VermDirDP02
e. VermDirDP07 > VermDirDP02
f. VermDirDP02 = VermDirDP07

a. Conclusão: houve melhora significativa entre o 2PO e o 7PO para MPE no Grupo Vermelho ($p = 0,003$)
b. Houve melhora significativa entre o 2PO e o 7PO para MPD no Grupo Vermelho ($p = 0,003$)

Quadro 4 – Teste de Wilcoxon - Grupo Preto - Evolução do 2ºPO para o 7ºPO pela Escala BBB.

| Postos | | | | |
|----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | | N | Média dos postos | Soma dos postos |
| PretoEsqDP07 – | Postos negativos | 0 ^a | ,00 | ,00 |
| PretoEsqDP02 | Postos positivos | 13 ^b | 7,00 | 91,00 |
| | Associações | 0 ^c | | |
| | Total | 13 | | |
| PretoDirDP07 – | Postos negativos | 0 ^d | ,00 | ,00 |
| PretoDirDP02 | Postos positivos | 13 ^e | 7,00 | 91,00 |
| | Associações | 0 ^f | | |
| | Total | 13 | | |

a. PretoEsqDP07 < PretoEsqDP02
b. PretoEsqDP07 > PretoEsqDP02
c. PretoEsqDP02 = PretoEsqDP07
d. PretoDirDP07 < PretoDirDP02
e. PretoDirDP07 > PretoDirDP02
f. PretoDirDP02 = PretoDirDP07

| Estatística do teste ^b | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | PretoEsqDP07 – PretoEsqDP02 | PretoDirDP07 – PretoDirDP02 |
| Z | -3,203 ^a | -3,190 ^a |
| Significância da assíntota (bicaudal) | ,001 | ,001 |

a. Conclusão: Houve melhora significativa entre o 2PO e o 7PO para MPE no Grupo Preto (p = 0,001)
b. Houve também melhora significativa entre o 2PO e o 7PO para MPD no Grupo Preto (p = 0,001)

Quadro 5 – Teste de Wilcoxon - Grupo Total (Grupo Vermelho + Grupo Preto) - Evolução da Escala BBB do 2º PO para o 7º PO.

| Postos | | | | |
|-----------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | | N | Média dos postos | Soma dos postos |
| 7PO – 2PO | Postos negativos | 0 ^a | ,00 | ,00 |
| | Postos positivos | 48 ^b | 24,50 | 1176,00 |
| | Associações | 0 ^c | | |
| | Total | 48 | | |

a. 7PO < 2PO
b. 7PO > 2PO
c. 2PO = 7PO

| Estatística do teste ^b | |
|---------------------------------------|---------------------|
| | 7PO - 2PO |
| Z | -6,054 ^a |
| Significância da assíntota (bicaudal) | ,000 |

a. Conclusão: houve melhora significativa entre o 2PO e o 7PO
b. p < 0,001

Análise histopatológica

A lesão anatômica foi muito mais pronunciada no segmento de queda da haste do Impactor em comparação aos segmentos acima e abaixo da lesão. A pontuação média dos dois grupos ao nível da lesão foi de 10.2 (escora de 0 a 15), enquanto que acima da lesão este escore foi de 2.3 e abaixo de 2.4;

O grau de lesão anatômica foi muito semelhante entre os segmentos acima e abaixo da lesão;

Ao nível da lesão, o grupo que sofreu descompressão imediata obteve maior lesão anatômica em relação ao grupo que sofreu descompressão após uma hora, com p = 0,056;

Acima da lesão, o grupo que sofreu descompressão imediata obteve maior lesão anatômica em relação ao grupo que sofreu descompressão após uma hora, com p = 0,099;

Quadro 6 – Teste de Mann-Whitney - Comparação entre os grupos Vermelho e Preto.

| Postos | | | | |
|--------|----------|----|------------------|-----------------|
| | Grupo 12 | N | Média dos postos | Soma dos postos |
| 2PO | Vermelho | 24 | 28,52 | 684,50 |
| | Preto | 26 | 22,71 | 590,50 |
| | Total | 50 | | |
| 7PO | Vermelho | 22 | 28,89 | 635,50 |
| | Preto | 26 | 20,79 | 540,50 |
| | Total | 48 | | |

| Estatística do teste ^a | | |
|---------------------------------------|---------|---------|
| | 2PO | 7PO |
| Mann-Whitney U | 239,500 | 189,500 |
| Wilcoxon W | 590,500 | 540,500 |
| Z | -1,624 | -2,093 |
| Significância da assíntota (bicaudal) | ,104 | ,036 |

a. Conclusões: O grupo Vermelho apresenta melhor avaliação pela Escala BBB no 7PO quando comparado ao grupo Preto (p = 0,036). Não há diferença entre os dois grupos no 2PO (p = 0,104).

Abaixo da lesão, o grupo que sofreu descompressão imediata obteve maior lesão anatômica em relação ao grupo que sofreu descompressão após uma hora, com p = 0,046.

DISCUSSÃO

Para que um estudo seja realizado, deve-se atentar para a escolha de uma metodologia adequada, aplicável e padronizada, simulando a lesão medular traumática em humanos.

Os animais preferenciais deveriam ser os primatas, porém seu uso é limitado pelo custo, disponibilidade e questões éticas. A escolha por ratos Wistar¹⁶ deve-se à vascularização medular semelhante à humana, disponibilidade em nosso meio, baixo custo na aquisição e manutenção, necessidade de pequenos espaços e facilidade na obtenção de ninhadas com peso e idade controlados.

O modelo da queda de peso é o mais utilizado no estudo da lesão traumática da medula espinal sendo o que mais se assemelha à lesão traumática em seres humanos. Este modelo consiste na queda livre de uma massa conhecida de uma altura preestabelecida sobre a medula espinal exposta cirurgicamente. O *New York University IMPACTOR* é um sistema computadorizado deste modelo, resultando em contusões padronizadas e obtenção de dados homogêneos e confiáveis.

A escala BBB, utilizada para a realização da análise funcional, é amplamente adotada para avaliar a recuperação neurológica pós lesão medular em ratos. Ela é de fácil aplicação e permite atribuir notas de maneira objetiva, com pequena variação inter-observador, possibilitando não só avaliar o animal quanto ao déficit neurológico no momento da observação, mas também acompanhar a sua evolução. Trata-se de um método abrangente, no qual verifica-se em diversos critérios (amplitude, frequência, coordenação e consistência) as principais articulações do membro inferior, estabilidade do tronco e sustentação da cauda.

Os resultados obtidos com a análise estatística mostraram que o grupo que sofreu descompressão imediata após a contusão medular apresentou melhor recuperação neurológica ao longo de uma semana de observação, com melhor avaliação no 7º dia pós-operatório em relação ao grupo que sustentou a compressão por 1 hora antes da descompressão (p=0,036). Verificou-se ainda que no 2º pós-operatório os dois grupos não apresentaram diferença significativa quanto à avaliação neurológica.

Quanto à análise anátomo-patológica, o valor de p (erro a obtido ao nível da lesão (0,056), acima (0,099) e abaixo (0,046), foi muito próximo ao valor de corte aceitável (0,05). Esses resultados sugerem que a lesão anatômica é mais importante no grupo que sofreu descompressão imediata após a contusão medular. No entanto, neste caso, com a amostragem utilizada não foi possível concluir com significância estatística diferença entre descompressão imediata e após 1 hora a partir desta análise.

Ambos os grupos foram submetidos a lesões primárias idênticas (queda da haste), o diferencial entre eles está na lesão secundária, representada pela sustentação prolongada da haste. Provavelmente a pior recuperação no grupo com descompressão após 1 hora deve-se a intensidade e duração dos processos envolvidos neste último tipo de lesão. A compressão medular persistente, mesmo que por curto período de tempo, poderia estar provocando um período mais prolongado de isquemia, levando à diminuição do fluxo axoplasmático e necrose tecidual com fragmentação de axônios e mielina circundante. Além disso, maior edema, infiltrado inflamatório, liberação de mediadores inflamatórios e hemorragia também estariam contribuindo para a progressão da lesão, acentuando a isquemia, necrose e fibrose, e dificultando a regeneração axonal. Estes resultados, evidenciando os benefícios de uma descompressão cirúrgica do canal medular o mais precoce possível, concor-

dam com outros estudos experimentais em animais, nos quais se utilizaram outros métodos de lesão medular e outros períodos de tempo de descompressão.^{17,18}

O presente estudo reforça a importância do tratamento cirúrgico precoce. Esta abordagem poderia estar amenizando as comorbidades relacionadas ao trauma medular (deambulação comprometida, restrição ao leito, alterações emocionais, déficit neurológico, etc.), resultando em menor tempo de internação, custos, dependência sócio-econômica e possibilitando uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Além da otimização do tempo de descompressão, outras técnicas coadjuvantes são consideradas em estudos recentes com intuito de minimizar ainda mais a lesão neuronal e proporcionar melhor regeneração axonal funcional.¹⁹⁻²⁶ Entre as novas técnicas destacam-se a implantação de células tronco, uso de novos medicamentos (anti-inflamatórios, promotores de regeneração axonal, inibidores de apoptose), interferência na óxido-redução (câmara hiperbárica, vitamina C), crioterapia, etc.

CONCLUSÃO

Quanto mais precoce a descompressão cirúrgica do canal medular melhor a recuperação neurológica final. Estes resultados obtidos em ratos sugerem a aplicabilidade desta técnica em humanos.

REFERÊNCIAS

1. Rhoney DH, Luer MS, Hughes M, Hatt J. New pharmacologic approaches to acute spinal cord injury. *Pharmacotherapy*. 1996;16: 382-92.
2. Papadopoulos SM, Selden NR, Quint DJ, Patel N, Gillespie B, Grube S. Immediate spinal cord decompression for cervical spinal cord injury: feasibility and outcome. *J Trauma*. 2002;52:323-32.
3. Mirza SK, Krengel WF, Chapman JR, Anderson PA, Bailey JC, Grady MS, et al. Early versus delayed surgery for acute cervical spinal cord injury. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(359):104-14.
4. Fehlings MG, Tator CH. An evidence-based review of decompressive surgery in acute spinal cord injury: rationale, indications, and timing based on experimental and clinical studies. *J Neurosurgery*. *J Neurosurg*. 1999;91(1 Suppl):1-11.
5. Bailey RW, Badgley CE. Stabilization of the cervical spine by anterior fusion. *J Bone Joint Surg Am*. 1960;42:565-94.
6. Zhu H, Feng YP, Young W, You SW, Shen XF, Liu YS, et al. Early neurosurgical intervention of spinal cord contusion: an analysis of 30 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121:2473-8.
7. Delamarter RB, Coyle J. Acute management of spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999;7:166-75.
8. Delamarter RB, Sherman J, Carr JB. Pathophysiology of spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77:1042-49.
9. Bohlman HH. Current concepts review. Treatment of fractures and dislocations of the thoracic and lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67:165-9.
10. Donovan WH, Cifu MD, Schotte DE. Neurological and skeletal outcomes in 113 patients with closed injuries to the cervical spinal cord. *Paraplegia*. 1992;30:533-42.
11. Bucholz RD, Cheung KC. Halo vest versus spinal fusion for cervical spinal injury: evidence from an outcome study. *J Neurosurg*. 1989;70:884-92.
12. Tator CH, Duncan EJ, Edmonds VE, Lapczak LI, Andrews DF. Comparison of surgical and conservative management in 208 patients with acute spinal cord injury. *Can J Neurol Sci*. 1987;14: 60-9.
13. New York University, Medical Center. IMPACTOR NYU spinal cord contusion system. Operation manual. Impactor software version 7.0. New York, 1993; 41p.
14. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 1995;12:1-21.
15. Barros Filho TE, Molina AE. Analysis of the sensitivity and reproducibility of the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale in Wistar rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63:103-8.
16. Rodrigues NR. Padronização da lesão de medula espinal em ratos Wistar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1999.
17. Zhang HQ, Li KH, Long WR. Anterior approach in the surgical treatment of cervical fracture and spinal cord injury. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2002;27:139-42.
18. Silber VS, Vaccaro AR. Summary statement: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury: Evidence based guidelines. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(24 Suppl):S110.
19. Lee KD, Chow WN, Sato-Bigbee C, Graf M, Graham RS, Young H, et al. FTY720 reduces inflammation and promotes functional recovery after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2009; 26:2335-44
20. Torres S, Salgado-Ceballos H, Guizar-Sahagún G, Torres JL, Orozco-Suarez S, Diaz-Ruiz A, et al. Deleterious versus neuroprotective effect of metabolic inhibition after traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2009; 47:745-50.
21. Tian DS, Liu JL, Xie MJ, Zhan Y, Qu WS, Yu ZY, et al. Tamoxifen attenuates inflammatory-mediated damage and improves functional outcome after spinal cord injury in rats. *J Neurochem*. 2009;109:1658-67.
22. Zeman RJ, Bauman WA, Wen X, Ouyang N, Etlinger JD, Cardozo CP. Improved functional recovery with oxandrolone after spinal cord injury in rats. *Neuroreport*. 2009;20:864-8.
23. Hook MA, Moreno G, Woller S, Puga D, Hoy K Jr, Balden R, et al. Intrathecal morphine attenuates recovery of function after a spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2009;26:741-52.
24. Wang X, Budel S, Baughman K, Gould G, Song KH, Strittmatter SM. Ibuprofen enhances recovery from spinal cord injury by limiting tissue loss and stimulating axonal growth. *J Neurotrauma*. 2009;26:81-95.
25. Ha KY, Kim YH. Neuroprotective effect of moderate epidural hypothermia after spinal cord injury in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33:2059-65.
26. Ha KY, Kim YH, Rhyu KW, Kwon SE. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats. *Eur Spine J*. 2008;17:864-72.