

CÉLIO TEIXEIRA MENDONÇA

**Efeitos da Oclusão da Aorta Torácica e da Drenagem do Líquido Cérebro-Espinal no Fluxo Sangüíneo Capilar e na Pressão de Perfusão Arterial da Medula Espinal, no Estado Neurológico e no Grau de Injúria Histológica em Cães**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Brenner  
Co-orientador: Prof. Dr. Iseu de Santo Elias Affonso da Costa  
Coordenador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos

CURITIBA  
1999

MENDONÇA, CÉLIO TEIXEIRA

Efeitos da Oclusão da Aorta Torácica e da Drenagem do Líquido Cérebro-Espinal no Fluxo Sangüíneo Capilar e na Pressão de Perfusão Arterial da Medula Espinhal, no Estado Neurológico e no Grau de Injúria Histológica em Cães / Célio Teixeira Mendonça  
Curitiba, 1999.

110f, Graf, Tabs: il, color

Orientadores: Dr. Sérgio Brenner

Dr. Iseu de Santo Elias Affonso da Costa

Tese (Doutorado) / Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde

*Aos meus pais,  
Aristides e Aidé,  
exemplos de luta e dedicação,  
os méritos desta conquista lhes pertencem.*

*À minha esposa Adriana,  
grande companheira e cúmplice de  
meu sucesso e minha felicidade.*

## AGRADECIMENTOS

À PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ e aos Drs. FERNANDO HINTZ GRECA e ALBERTO ACCIOLY VEIGA, por terem acreditado em meu projeto de pesquisa e adquirido o Medidor de Fluxo Sangüíneo Capilar com Tecnologia Laser-Doppler, e pela oportunidade de poder utilizar o Laboratório de Cirurgia Experimental da Disciplina de Técnica Operatória da Pontifícia Universidade Católica do Paraná para a realização deste estudo.

Ao Dr. JOSUÊ BRUGINSKI DE PAULA, pela grande colaboração, dedicação e auxílio durante todo o desenvolvimento deste trabalho experimental.

Aos Drs. ISEU DE SANTO ELIAS AFFONSO DA COSTA, OSVALDO MALAFAIA, ANTONIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS e SÉRGIO BRENNER, pelas valiosas sugestões que muito contribuíram para o sucesso deste estudo.

Ao Dr. INDALÉCIO MAINARDES SUTIL (Médico Veterinário), pelas horas dispensadas na realização das anestésias em nossos cães e pela avaliação do estado neurológico dos animais nos períodos pré e pós-operatório.

Aos Srs. PÉRICLES ENG e MARCELO NIZER (Supervisores Técnicos da “E.S.M. Hospitalar Nizer & Nizer Ltda”), pela orientação no manuseio do monitor cardíaco digital multicanal (Biomonitor 7 marca BESE - Bio Engenharia de Sistemas e Equipamentos S.A.).

À Dra. ROSIMERI K. S. BALDIN e aos Drs. LUÍS FERNANDO BLEGGI TORRES e JOSÉ FILLUS NETO, pela realização dos exames anatomopatológicos.

Ao professor ANSELMO CHAVES NETO, pelo estudo estatístico aqui realizado.

Aos funcionários do Laboratório de Cirurgia Experimental da Disciplina de Técnica Operatória da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (Sra. STELA MARIS PATRÍCIO, Sr. ÁLVARO ROBERTO GONÇALVES MACHADO, Sr. DANIEL FILDLER, Sr. ALAÉRCIO ZEGLAN, Sr. CHARLES PIRES MELO e Sra. ROSANA NUNES FERREIRA), pela inestimável colaboração na realização das cirurgias experimentais e na coleta das medulas espinhais dos cães.

# Sumário

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	v
<b>Lista de Figuras</b> .....	vi
<b>Lista de Gráficos</b> .....	viii
<b>Lista de Tabelas</b> .....	ix
<b>Resumo</b> .....	x
<b>Abstract</b> .....	xi
<b>1- Introdução</b> .....	1
<b>2- Revisão da Literatura</b> .....	5
2.1 Fisiopatologia da Injúria Isquêmica à Medula Espinhal.....	6
2.2 Modelos Experimentais de Paraplegia e Importância da Drenagem do Líquido Cérebro-Espinhal.....	9
2.3 Medição do Fluxo Sangüíneo Capilar da Medula Espinhal Utilizando-se Tecnologia Laser-Doppler.....	14
<b>3- Material e Métodos</b> .....	25
3.1 Preparo Pré-Operatório.....	27
3.2 Anestesia.....	27
3.3 Operação.....	28
3.4 Avaliação do Estado Neurológico.....	37
3.5 Análise Histológica.....	38
3.6 Cálculo da Pressão de Perfusão Arterial da Medula Espinhal (PPME).....	39
3.7 Metodologia Estatística.....	39
<b>4- Resultados</b> .....	42
4.1 Temperatura.....	43
4.2 Medidas Hemodinâmicas.....	44
4.3 Avaliação do Estado Neurológico dos Animais.....	55
4.4 Correlação entre o FSME, a PPME e o Estado Neurológico dos Animais.....	56
4.5 Histologia da Medula Espinhal.....	58
<b>5- Discussão</b> .....	61
5.1 Perspectivas para o Futuro.....	69
<b>6- Conclusões</b> .....	71
<b>7- Anexos</b> .....	73
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	87

## Lista de Abreviaturas

CAT = *Clampeamento* da Aorta Torácica

FLD = Fluxometria com utilização da tecnologia Laser-Doppler

FSME = Fluxo Sangüíneo Capilar da Medula Espinhal

LCE = Líquido Cérebro-Espinal

mmHg = Milímetros de Mercúrio

min = Minuto

PAC = Pressão na Artéria Carótida

PAF = Pressão na Artéria Femoral

PAM = Pressão Arterial Média

PLCE = Pressão do Líquido Cérebro-Espinal

PO = Pós-Operatório

PPME = Pressão de Perfusão Arterial da Medula Espinhal

T = Temperatura

VG = Volume Globular (Hematócrito)

## Lista de Figuras

- FIGURA 1 :** Suprimento sangüíneo da medula espinhal.....10
- FIGURA 2:** *Laserflo® Blood Perfusion Monitor*: no canto inferior direito observa-se a conexão entre o probe de fibras ópticas e o aparelho; ao lado esquerdo, vê-se a ponta do probe.....23
- FIGURA 3:** Probe de fibras ópticas utilizado em conjunto com o *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* para a medição do FSME. Na porção superior da fotografia observa-se a conexão entre o probe e o aparelho; na porção média vê-se a ponta do probe (ao lado de um dedo indicador), e na porção inferior encontra-se o cabo de fibras ópticas.....24
- FIGURA 4:** Ilustração do modelo canino mostrando o local da toracotomia, o *clampeamento* da aorta torácica descendente, a localização dos três catéteres para a medição da PLCE , PAC e PAF, e o local da laminectomia com exposição da medula espinhal, para a medição do FSME.....29
- FIGURA 5:** Catéter 18G introduzido na artéria carótida comum esquerda para monitorização da pressão arterial proximal ao nível do *clampeamento* aórtico (PAC).....30
- FIGURA 6:** Macrofotografia de um catéter 18G introduzido na artéria carótida comum esquerda (para medição da PAC): observa-se a veia jugular interna inferiormente e o nervo vago na porção superior da foto.....30
- FIGURA 7:** Laminectomia ao nível da primeira vértebra lombar: no centro da fotografia, entre os afastadores auto-estáticos, visualiza-se um curto segmento da medula espinhal lombar (de coloração esbranquiçada).....31
- FIGURA 8:** Macrofotografia mostrando a ponta do probe de fibras ópticas (probe P431 ou *pencil probe*) do *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* em contato com a medula espinhal.....32
- FIGURA 9:** Catéter 18G introduzido no espaço subaracnóideo para monitorização da PLCE através de punção da cisterna magna sob visão direta.....32
- FIGURA 10:** Foto do monitor cardíaco digital multicanal (Biomonitor 7 marca BESE®), possuidor de três canais para monitorização de pressão invasiva e um canal para monitorização do eletrocardiograma.....33
- FIGURA 11:** Foto do monitor de cristal líquido do *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* mostrando um FSME de 10,8 ml/min/100g de tecido.....34
- FIGURA 12:** Macrofotografia mostrando o *clamp* vascular ocluindo a aorta torácica descendente 1 cm distal à origem da artéria subclávia esquerda. Observa-se ainda um fio de algodão circundando a aorta, manobra feita com o intuito de nos certificarmos de que a aorta havia sido totalmente ocluída pelo *clamp*.....35

- FIGURA 13:** Observa-se, no centro da foto, a região dorsal do cão anestesiado (onde era realizada a laminectomia para exposição da medula espinhal). No canto inferior direito vê-se o *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* conectado ao probe de fibras ópticas que media o FSME. Vê-se também, ao lado esquerdo, o monitor cardíaco digital multicanal que media a PAF, PAC, PLCE e monitorizava o eletrocardiograma.....36
- FIGURA 14:** Medula espinhal de um dos animais removida imediatamente após o sacrifício: a peça era colocada em formalina tamponada para posterior análise histológica, para que se documentasse a extensão da injúria à medula espinhal por um patologista e se correlacionasse o grau de injúria histológica ao estado neurológico do animal.....38
- FIGURA 15:** Exemplo de animal do **Grupo I** (com CAT e sem drenagem do LCE) que apresentou paraplegia espástica. A microscopia óptica de sua medula espinhal mostrou degeneração da substância cinzenta e morte dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal.....55
- FIGURA 16:** Exemplo de animal do **Grupo II** (drenagem do LCE seguida de CAT) que andou normalmente, sem qualquer evidência de lesão à medula espinhal. A microscopia óptica de sua medula espinhal mostrou que os neurônios motores localizados no corno anterior tinham aspecto normal.....56
- FIGURA 17:** Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal de um dos animais do **Grupo I** (com CAT e sem drenagem do LCE) que apresentou paraplegia após 60 minutos de oclusão da aorta torácica: observa-se degeneração dos neurônios do corno anterior com isquemia do tecido neural circunvizinho (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x).....58
- FIGURA 18:** Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal de um dos animais do **Grupo II** (Tarlov= 4), mostrando aspecto histológico normal (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x).....59
- FIGURA 19:** Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal do único animal parético (Tarlov= 2) do **Grupo II**, mostrando que alguns neurônios do corno anterior da medula espinhal tinham aspecto normal, enquanto outros encontravam-se degenerados (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x).....60



## **Lista de Gráficos**

<b>Gráfico 1:</b> Variação da PAC nos Grupos I e II durante o curso do experimento.....	50
<b>Gráfico 2:</b> Variação da PAF nos Grupos I e II durante o curso do experimento.....	51
<b>Gráfico 3:</b> Variação da PLCE nos Grupos I e II durante o curso do experimento.....	52
<b>Gráfico 4:</b> Variação da PPME nos Grupos I e II durante os 60 minutos de clampeamento aórtico...	53
<b>Gráfico 5:</b> Variação do FSME nos Grupos I e II durante o curso do experimento.....	54

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Valores- p do teste “t” de Student ou do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney na comparação dos <b>Grupos I e II</b> nas variáveis pesquisadas (PAF, PAC, PLCE, FSME, T e PPME), e nos intervalos de tempo analisados.....	74
<b>Tabela 2:</b> Valores da PAF (média ± erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré- <i>clampeio</i> até 20 minutos após o <i>desclampeamento</i> da aorta) .....	77
<b>Tabela 3:</b> Valores da PAC (média ± erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré- <i>clampeio</i> até 20 minutos após o <i>desclampeamento</i> da aorta).....	78
<b>Tabela 4:</b> Valores da PLCE (média ± erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré- <i>clampeio</i> até 20 minutos após o <i>desclampeamento</i> da aorta).....	79
<b>Tabela 5:</b> Valores do FSME (média ± erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré- <i>clampeio</i> até 20 minutos após o <i>desclampeamento</i> da aorta).....	80
<b>Tabela 6:</b> Valores da T (média ± erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré- <i>clampeio</i> até 20 minutos após o <i>desclampeamento</i> da aorta).....	81
<b>Tabela 7:</b> Valores da PPME (média ± erro padrão) nos dois grupos durante o período do <i>clampeamento</i> aórtico (de 5 minutos a 60 minutos após o <i>clampeamento</i> aórtico).....	82
<b>Tabela 8:</b> Dados dos Animais do <b>Grupo I</b> .....	83
<b>Tabela 9:</b> Dados dos Animais do <b>Grupo II</b> .....	85

## Resumo

A paraplegia continua a ser a mais devastadora complicação após o tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta torácica e toracoabdominal. Como a incidência dessa complicação pode variar de 6,5% a 40%, há um grande interesse em se desenvolverem métodos experimentais clinicamente relevantes para a proteção da medula espinhal nessa circunstância. Entretanto, até recentemente, os esforços para se evitar a lesão isquêmica que pode acometer a medula espinhal durante o *clameamento* da aorta torácica (CAT) têm sido prejudicados pela falta de uma técnica eficaz para a monitorização direta da microcirculação da medula espinhal intraoperatoriamente, ou seja, um método capaz de medir o fluxo sanguíneo capilar da medula espinhal (FSME). Este estudo teve como objetivos: a) utilizar a fluxometria com tecnologia Laser-Doppler (FLD) na medição do FSME; b) investigar os efeitos do CAT e da drenagem do líquido cérebro-espinhal (LCE) na microcirculação da medula espinhal em modelo de paraplegia canina; c) determinar se a drenagem do LCE poderia aumentar o FSME e a pressão de perfusão arterial da medula espinhal (PPME), prevenindo a ocorrência de paraplegia após o CAT durante 60 minutos, e d) correlacionar o FSME e a PPME ao estado neurológico dos animais e ao grau de injúria histológica de suas medulas espinhais. Os animais do **Grupo I (n= 8)** foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda com CAT 1 centímetro distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos, e os animais do **Grupo II (n= 8)** foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda + drenagem do LCE seguida de CAT 1 centímetro distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos. Todos os animais do **Grupo I** mostraram evidência de injúria à medula espinhal com paraplegia (100%). Em contraste, sete animais do **Grupo II** permaneceram neurologicamente normais (87,5%), e um apresentou paresia (12,5%) ( $p= 0,0003$ ). A drenagem do LCE realizada antes do CAT diminuiu a pressão do líquido cérebro-espinhal (PLCE) e aumentou a PPME de  $12,84 \pm 1,47$  mmHg nos cães do **Grupo I** para  $31 \pm 1,28$  mmHg nos cães do **Grupo II** ( $p < 0,001$ ). O CAT causou diminuição de 81,15% e de 44,5% no FSME dos animais dos **Grupos I e II**, respectivamente (dos 20 minutos pré-clampeio aos 60 minutos após o CAT). A drenagem do LCE realizada antes do CAT também aumentou o FSME durante o CAT de  $6,04 \pm 0,80$  ml/min/100g nos animais do **Grupo I** para  $19,35 \pm 0,85$  ml/min/100g nos animais do **Grupo II** ( $p < 0,0001$ ); o FSME médio dos sete cães neurologicamente normais do **Grupo II** era de  $20,09 \pm 0,49$  ml/min/100g. Aos 5 e 10 minutos após o *desclameamento* aórtico, observou-se um hiperfluxo de reperfusão na medula espinhal dos animais do **Grupo I**, fato este que foi significativamente reduzido pela drenagem do LCE nos animais do **Grupo II**. A microscopia óptica da medula espinhal dos animais do **Grupo I** mostrou infarto caracterizado por degeneração da substância cinzenta, hemorragia e morte dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal. Nos animais do **Grupo II**, a microscopia óptica mostrou que os neurônios motores localizados no corno anterior da medula espinhal tinham aspecto normal; no único animal do **Grupo II** que apresentou paresia, havia lesão neuronal de menor extensão quando comparada à dos animais que ficaram paraplégicos. Este estudo demonstrou que: a) a FLD foi capaz de monitorizar a microcirculação da medula espinhal (medir o FSME) neste modelo canino de paraplegia; b) o FSME diminuiu significativamente durante o CAT; c) a drenagem do LCE realizada nos cães do **Grupo II** foi eficaz na prevenção da paraplegia após o CAT, e seu efeito protetor foi devido à redução na PLCE, com o conseqüente aumento no FSME e na PPME durante o CAT; a drenagem do LCE ainda diminuiu significativamente o hiperfluxo de reperfusão após o *desclameamento* da aorta torácica, e d) um FSME médio maior que 20 ml/min/100g e uma PPME média maior que 30 mmHg (durante o CAT) foram necessários para a manutenção da viabilidade dos neurônios do corno anterior da medula espinhal utilizando o modelo canino em questão e durante os intervalos de tempo analisados neste estudo.

## Abstract

### **The Effects of Thoracic Aorta Cross-Clamping and Cerebrospinal Fluid Drainage in the Spinal Cord Blood Flow and Spinal Cord Perfusion Pressure, on the Neurologic Outcome and in the Degree of Histologic Injury in Dogs**

Paraplegia occurs in 6,5% to 40% of patients after the repair of extensive thoracoabdominal aortic aneurysms requiring aortic clamping. Therefore, there is a lot of interest in the development of clinically relevant methods to protect the spinal cord in this setting. However, until recently, no technique has been available for the direct measurement of spinal cord microcirculation (no method could measure the spinal cord blood flow intraoperatively). The goals of this study were: a) to use the Laser-Doppler technique for measurement of the spinal cord blood flow (SCBF); b) to investigate the effects of thoracic aorta cross-clamping (TACC) and cerebrospinal fluid drainage (CSFD) on the microcirculation of the spinal cord in our canine model of paraplegia; c) to determine if CSFD could increase SCBF and spinal cord perfusion pressure (SCPP), and therefore decrease the incidence of paraplegia after 60 minutes of TACC, and d) to study the correlation between the SCBF and the SCPP, the neurologic status of the animals and the degree of histologic injury to their spinal cords. **Group I** animals (**n= 8**) had a left thoracotomy with TACC 1centimeter distal to the origin of the left subclavian artery during 60 minutes, and **Group II** animals (**n= 8**) had a left thoracotomy + CSFD before the aortic clamping + TACC 1centimeter distal to the origin of the left subclavian artery during 60 minutes. All **Group I** animals showed evidence of spinal cord injury with paraplegia (100 %). In contrast, seven animals in **Group II** remained neurologically normal (87,5%), and one had paraparesis (12,5%) ( $p= 0,0003$ ). CSFD before TACC decreased the cerebrospinal fluid pressure (CSFP) and increased SCPP from  $12,84 \pm 1,47$  mmHg in **Group I** animals to  $31 \pm 1,28$  mmHg in **Group II** animals ( $p < 0,001$ ). TACC decreased SCBF in 81,15% and 44,5% in **Groups I** and **II** animals, respectively (from 20 minutes pre-TACC to 60 minutes after TACC). CSFD before TACC also increased SCBF during TACC from  $6,04 \pm 0,80$  ml/min/100g in **Group I** animals to  $19,35 \pm 0,85$  ml/min/100g in **Group II** animals ( $p < 0,0001$ ); the average SCBF in the seven neurologically normal dogs in **Group II** was  $20,09 \pm 0,49$  ml/min/100g. At 5 and 10 minutes following release of the aortic cross-clamp, a hyperaemic response of the SCBF was observed in **Group I** animals, but this was significantly reduced by CSFD in **Group II** animals. The histology of the spinal cords in **Group I** animals showed degeneration of the gray matter, hemorrhage, and anterior horn motor neuron death. In **Group II** animals, the histology of the spinal cords displayed normal-appearing anterior horn motor neurons without evidence of injury from ischemia; the spinal cord histology in the only **Group II** animal that had paraparesis showed a less extensive damage to the anterior horn when compared to the spinal cord of the paraplegic dogs. This study showed that: a) the microcirculation of the spinal cord (SCBF) could be measured by the Laser-Doppler technique in our canine model of paraplegia; b) SCBF decreased significantly during TACC; c) CSFD in **Group II** animals prevented paraplegia after 60 minutes of TACC; this protective effect was due to the reduction in the CSFP that caused an increase in SCBF and SCPP during TACC; CSFD also decreased the hyperaemic response of the SCBF following release of the aortic cross-clamp, and d) a SCBF  $> 20$  ml/min/100g and a SCPP  $> 30$  mmHg (during TACC) were necessary to maintain the viability of the anterior horn motor neurons of the spinal cord in this canine model and during the time intervals of this study.

## **1- Introdução**

## 1 - Introdução

A paraplegia continua a ser a mais devastadora complicação do tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta torácica e toracoabdominal. Como a incidência dessa complicação pode variar de 6,5% a 40% dependendo da extensão do segmento aórtico envolvido, da presença de dissecação ou rotura, da ocorrência de hipotensão per-operatória e do tempo de oclusão aórtica (SAFI et al., 1998; ACHER et al., 1998; HOLLIER,1987; CRAWFORD & RUBIO, 1973; LIVESAY et al.,1985; HOLLIER et al., 1992; LASCHINGER et al., 1987; CRAWFORD et al., 1981; SVENSSON et al., 1993; KATZ et al.,1981), há um grande interesse em se desenvolverem métodos experimentais clinicamente relevantes para a proteção da medula espinhal nessa circunstância.

Na maioria dos casos, a paraplegia parece estar diretamente relacionada com a diminuição do fluxo sanguíneo capilar da medula espinhal (FSME) durante o período de *clampeamento* da aorta. Vários métodos têm sido utilizados clinicamente visando à prevenção da isquemia da medula espinhal durante o período da oclusão aórtica como *shunts* aorto-femorais (SCHEPENS & VERMEULEN, 1998; DONAHOO et al.,1977; CARLSON et al.,1983; JEX et al.,1986), reimplante das artérias intercostais (SAFI et al., 1998; HOLLIER et al.,1992; CRAWFORD et al.,1990; CRAWFORD & RUBIO, 1973; LIVESAY et al.,1985), aprimoramento da técnica cirúrgica para que se diminua o tempo de oclusão aórtica (BIGLIOLI et al., 1999), hipotermia (CAMBRIA et al., 1997; MAHFOOD et al.,1985;

MASSIMO et al.,1986; KOUCHOUKOS et al.,1990; CRAWFORD et al.,1987), etc... Apesar de muitas dessas técnicas parecerem benéficas, nenhuma preveniu de modo consistente a ocorrência de paraplegia em pacientes que se submeteram a reconstruções da aorta toracoabdominal.

Estudos anteriores sugeriram uma relação entre a pressão do líquido cérebro-espinhal (PLCE) e a isquemia da medula espinhal durante o período de *clampeamento* da aorta (MIYAMOTO et al.,1960; BERENDES et al.,1982). Conceitualmente, a pressão de perfusão arterial da medula espinhal (PPME) durante a oclusão aórtica é igual à pressão arterial distal ao local do *clampeamento* aórtico (ou pressão na artéria femoral = PAF) subtraída da pressão do líquido cérebro-espinhal (PLCE) ➔  $PPME = PAF - PLCE$  (HOLLIER, 1987; McCULLOUGH et al., 1988). Durante o *clampeamento* da aorta torácica (CAT), o suprimento sanguíneo da medula espinhal através das artérias intercostais e lombares diminui. Ao mesmo tempo, a PLCE aumenta de 5 a 10 mmHg (HOLLIER, 1987); portanto, manobras que diminuam a PLCE poderiam aumentar a PPME e o FSME e, teoricamente, proteger a medula espinhal da lesão isquêmica que ocorre durante o período em que a aorta torácica permanece ocluída.

Recente estudo experimental realizado por nossa equipe confirmou a eficácia da drenagem do LCE em aumentar a PPME e diminuir a incidência de dano neurológico em cães após o CAT (MENDONÇA, 1997), e resultados clínicos promissores têm sido relatados com o uso dessa técnica empregada isoladamente ou em conjunto com outros métodos de proteção da medula espinhal (McCULLOUGH et al., 1988; JACOBS et al., 1999; SAFI et el., 1997; HOLLIER et al., 1988).

Até recentemente os esforços para se evitar a lesão isquêmica, que pode acometer a medula espinhal durante o CAT, vinham sendo prejudicados pela falta de uma técnica eficaz para a monitorização contínua da microcirculação da medula espinhal intraoperatoriamente, ou seja, um método capaz de medir o FSME. Com o objetivo de melhor entender os mecanismos envolvidos na produção da paraplegia, o presente estudo foi focado na determinação das variações do FSME em cães durante o CAT, com ou sem drenagem do LCE, utilizando a tecnologia Laser-Doppler.

Este estudo tem como objetivo :

- 1) Utilizar a tecnologia Laser-Doppler na medição do FSME.
- 2) Investigar os efeitos do CAT e da drenagem do LCE na microcirculação da medula espinhal em modelo de paraplegia canina.
- 3) Determinar se a drenagem do LCE poderia aumentar o FSME e a PPME, prevenindo a ocorrência de paraplegia após o CAT durante 60 minutos.
- 4) Correlacionar o FSME e a PPME ao estado neurológico dos animais e ao grau de injúria histológica de suas medulas espinhais.



## **2- Revisão da Literatura**

## 2 - Revisão da Literatura

### 2.1 : Fisiopatologia da Injúria Isquêmica à Medula Espinhal

A injúria permanente à medula espinhal, causada pelo CAT, é consequência da interação de variáveis interdependentes, como :

- a) a severidade da isquemia neuronal,
- b) a taxa do metabolismo neuronal durante os períodos de isquemia, e
- c) a extensão da injúria pós-isquêmica de reperfusão causada pelos radicais livres derivados do oxigênio e por leucócitos. Outros mecanismos celulares, como o influxo de cálcio durante a reperfusão e o edema celular, também contribuem para a ocorrência da lesão neuronal na medula espinhal.

**Alterações hemodinâmicas:** a oclusão da aorta torácica causa uma redução importante na pressão aórtica distal e uma diminuição no fluxo sanguíneo para a medula espinhal. A hipotensão sistêmica, devido à perda sanguínea intra-operatória, pode reduzir ainda mais o fluxo sanguíneo à medula espinhal. A PLCE aumenta após a oclusão da aorta torácica (McCULLOUGH et al.,1988). Isto causa uma diminuição ainda maior na PPME e, provavelmente, no fluxo sanguíneo para a medula espinhal. Essas alterações hemodinâmicas predisõem a medula espinhal à lesão isquêmica permanente que pode ocorrer nesta circunstância.

**Injúria isquêmica:** a isquemia da medula espinhal que ocorre durante o CAT é quase sempre incompleta, pois o fluxo sanguíneo persiste, porém em quantidade insuficiente para a manutenção do metabolismo aeróbico normal (LUNDY et al., 1987; HOLLIER, 1987). O metabolismo continuado sob condições hipóxicas resulta na produção de substâncias nocivas, como os radicais livres derivados do oxigênio. A acidose, que pode ser agravada por distúrbios outros como a hiperglicemia, aumenta ainda mais a atividade metabólica em condições hipóxicas (LUNDY et al., 1987).

Um indicador fiel da injúria isquêmica a um tecido em particular é o aumento da permeabilidade capilar. A permeabilidade capilar aumentada resulta na formação de edema. O edema é causado por um aumento no sódio intracelular devido à diminuição no bombeamento de sódio pela enzima sódio-potássio-ATPase. Lesão tecidual mais pronunciada é causada pelo extravasamento de enzimas citosólicas na circulação, acarretando severas alterações microscópicas e morfológicas.

**Injúria por reperfusão:** radicais livres derivados do oxigênio causam lesão às membranas celulares durante a reperfusão tecidual através de uma complexa cadeia de reações químicas que resultam na peroxidação lipídica da estrutura da membrana e na inativação de suas enzimas. Em decorrência da isquemia, o sistema da xantina oxidase produz radicais livres derivados do oxigênio quando o fluxo sanguíneo é restabelecido. A hipoxantina, um produto da degradação do ATP, é o substrato natural da xantina oxidase. Na ausência de oxigênio durante a isquemia, esta reação não tem continuidade; porém, no momento da reperfusão com oxigênio novamente presente e correção da acidose, a reação se completa com a formação de ácido úrico e do radical livre superóxido ( $O_2^-$ ).

Incluem-se ainda, como possíveis mecanismos de produção do radical livre superóxido no momento da reperfusão, a produção a nível das mitocôndrias pela injúria por oxidação que ocorre durante a isquemia, a ativação dos leucócitos no tecido isquêmico (ENGLER et al.,1986), e a oxidação das catecolaminas (sabe-se que uma grande quantidade de catecolaminas é liberada na circulação no momento da reperfusão) (McCORD, 1985).

Outro radical livre capaz de causar lesão tecidual durante a reperfusão é o radical hidroxila (OH<sup>-</sup>). O radical superóxido é convertido no radical hidroxila através de reações químicas que utilizam o ferro (Fe<sup>2+</sup>) como substrato (WEISFELDT, 1987).

A reperfusão consiste em um complexo mecanismo de lesão tecidual. Durante a isquemia, a injúria à membrana e a disfunção das enzimas celulares se iniciam, e o edema celular se forma. Na reperfusão ocorrem lesões adicionais abruptas na membrana celular e nas enzimas, devido ao surgimento dos radicais livres. O cálcio penetra rapidamente nas células (sendo trocado pelo íon sódio) enquanto a acidose é rapidamente corrigida. As enzimas responsáveis pela extração dos íons cálcio das células funcionam inadequadamente. A entrada de sódio continua a ocorrer a cada despolarização, provavelmente contribuindo para adicional entrada de cálcio. Células brancas ficam retidas pelas células endoteliais que se encontram edemaciadas, o que pode causar isquemia focal e injúria adicional pela formação de novos radicais livres.

**Paraplegia tardia:** embora a disfunção da medula espinhal causada pela oclusão da aorta torácica ocorra durante ou imediatamente após o *clampeamento* na maioria dos pacientes, alguns deles desenvolvem paraplegia tardia, que se manifesta do primeiro ao terceiro dia de pós-operatório. A causa deste fenômeno ainda não é bem entendida, e sua ocorrência tem sido atribuída à hipotensão pós-operatória, embolização para a artéria espinhal anterior, oclusão de artérias intercostais reimplantadas no enxerto aórtico, ou trombose da artéria espinhal anterior. A observação de tais *deficits* neurológicos tardios sugerem a existência de mecanismos adicionais de lesão à medula espinhal, entre eles o edema da medula, a ação citotóxica de leucócitos ou das células da micróglia, vasoconstrição causada por metabólitos do ácido aracdônico, e injúria causada por radicais livres (CHEN et al., 1986; NORTH, 1978; GIULIAN, 1987; NORRIS et al., 1977). MOORE & HOLLIER (1991), utilizando um modelo de paraplegia tardia em coelhos, observaram que esse fenômeno foi primariamente determinado pela duração ou severidade do evento isquêmico inicial. A quebra progressiva da integridade da barreira entre o sangue e o interstício da medula espinhal, que pode ocorrer várias horas após a injúria isquêmica à medula, é outro fator que pode contribuir para a ocorrência da paraplegia tardia (JACOBS et al., 1992).

## **2. 2 : Modelos Experimentais de Paraplegia e Importância da Drenagem do Líquido Cérebro-Espinal**

No começo deste século, Alexis Carrel (CARREL, 1910) já havia enfatizado a importância de se proteger a medula espinhal durante a oclusão da aorta torácica.

Vários autores, utilizando modelos diversos, têm obtido graus variáveis de lesão isquêmica à medula espinhal durante a oclusão da aorta torácica. O cão é o animal que possui o padrão de vascularização da medula espinhal mais semelhante ao do ser humano por apresentar:

- a) artéria espinhal anterior contínua, perfundida pela artéria radicular magna ou artéria de Adamkiewicz em seu segmento toracolombar (BOWER et al., 1989), e
- b) origem da artéria de Adamkiewicz (artéria mais importante a suprir os segmentos torácico baixo e lombar da medula espinhal) a partir do segmento torácico baixo (T8-T12) da aorta torácica (KOSHINO et al., 1999; KIEFFER, 1992; DJINDJIAN & FAVRE, 1967). (Figura 1)

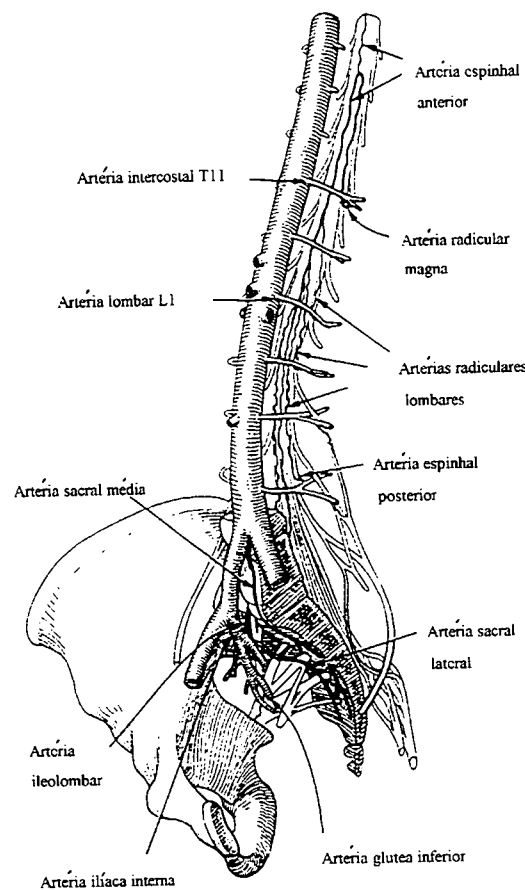


FIGURA 1 : Suprimento sanguíneo da medula espinhal.

MAUGHAN et al.(1992), utilizando modelo canino no qual a aorta foi ocluída distalmente à origem da artéria subclávia esquerda durante 70 minutos e o espaço intratecal perfundido com solução salina isotônica observou paraplegia espástica em 83,3% (5/6) dos animais. TABAYASHI et al. (1993), utilizando modelo canino no qual a aorta torácica foi ocluída durante 60 minutos por um catéter de Fogarty situado distalmente à origem da artéria carótida comum esquerda, obteve paraplegia espástica em 80 % (4/5) dos cães. WISSELINK et al. (1994), utilizando modelo canino no qual a aorta torácica foi ocluída distalmente à origem da artéria subclávia esquerda e logo acima do diafragma (com o uso de duas pinças vasculares) durante 45 minutos e o espaço intratecal perfundido com solução salina isotônica, observou paraplegia espástica em 100% (5/5) dos animais .

Os modelos experimentais mais utilizados para se produzir lesão isquêmica da medula espinhal, após o CAT, são os que utilizam CAT distalmente à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos, por duas razões :

- a) assemelham-se bastante às operações convencionais para correção de aneurismas da aorta toracoabdominal (levando-se em consideração o local da colocação da pinça vascular e o tempo da oclusão aórtica), e
- b) a lesão isquêmica à medula espinhal é obtida de forma consistente (com altos índices de paraplegia e com todos os animais apresentando algum grau de lesão isquêmica à medula espinhal).

GRANKE et al. (1991), utilizando modelo canino no qual a aorta torácica foi ocluída distalmente à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos, observaram paraplegia espástica em 100% (5/5) dos animais. McCULLOUGH et al. (1988), utilizando modelo canino

no qual a aorta torácica foi ocluída distalmente à origem da artéria subclávia esquerda durante 40 minutos (grupo I) e 60 minutos (grupo II) respectivamente, obtiveram os seguintes resultados: grupo I = 60% (6/10) dos animais apresentaram paraplegia espástica e 40% (4/10) apresentaram paraparesia caracterizada pela presença de algum movimento nos membros inferiores; grupo II = 80% (8/10) dos animais apresentaram paraplegia espástica e 20% (2/10) apresentaram paraparesia. BOWER et al. (1989), utilizando modelo canino no qual a aorta torácica foi ocluída distalmente à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos, observaram paraplegia espástica em 62,5% (5/8) dos animais e paresia em 37,5% (3/8). MENDONÇA (1997), utilizando modelo canino no qual a aorta torácica foi ocluída distalmente à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos, observou paraplegia espástica em 83,3% (5/6) dos animais e paresia em 16,7% (1/6).

A injúria à medula espinhal que ocorre após a oclusão da aorta torácica é, provavelmente, causada por fatores diversos como a oclusão embólica ou trombótica de artérias intercostais críticas, interrupção permanente de um vaso nutriente maior e isquemia prolongada da medula espinhal durante o período de *clampeamento* aórtico causada por circulação colateral inadequada. Um fator importante que pode estar relacionado à perfusão inadequada da medula espinhal é o aumento da PLCE durante o *clampeamento* da aorta. Estudos experimentais têm mostrado um aumento na PLCE durante o período de *clampeamento* da aorta, variando de 30% a 100% dos valores iniciais (MIYAMOTO et al., 1960; BLAISDELL & COOLEY, 1962; OKA & MIYAMOTO, 1984; MENDONÇA, 1997).



Há evidência experimental de que a drenagem do LCE pode melhorar o estado neurológico de animais que se submetem à oclusão da aorta torácica (BOWER et al., 1989; AADAHL et al., 1990; McCULLOUGH et al., 1988).

Em estudo realizado por BLAISDELL & COOLEY (1962), o índice de paraplegia diminuiu de 50% nos cães com *clampeamento* alto da aorta torácica para 8% nos cães que além do *clampeamento* foram submetidos à drenagem do LCE. Todos os cães deste estudo que apresentaram PLCE maior que ou igual à pressão arterial distal ao local do clampeamento aórtico (ou Pressão na Artéria Femoral = PAF) ficaram paraplégicos. MIYAMOTO et al. (1960) mostraram benefícios similares com a drenagem do LCE: os índices de paraplegia diminuíram de 75% em cães nos quais não se realizou a drenagem do LCE para 5% naqueles em que a drenagem do LCE foi realizada. MENDONÇA (1997) observou que a drenagem do LCE realizada antes do CAT reduziu a incidência de lesão neurológica de 100% nos cães sem drenagem (paraplegia = 83,3% e paresia = 16,7%) para 0% nos com drenagem. A drenagem do LCE aumentou a PPME média durante o CAT de 16,33 mmHg nos animais sem drenagem para 34,52 mmHg nos com drenagem, mantendo a viabilidade dos neurônios do corno anterior da medula espinhal e evitando a ocorrência da paraplegia.

Apesar de a drenagem do LCE ter sido responsável pela redução nos índices de paraplegia durante longos períodos de CAT em cães, alguns estudos não confirmaram esta melhora no estado neurológico com a realização de drenagem do LCE isoladamente. WADOUH et al. (1984) falharam em mostrar o efeito protetor da drenagem do LCE em suínos. SVENSSON et al. (1986) falharam em observar benefício neurológico da drenagem isolada do LCE em babuínos, embora o fluxo sanguíneo para a medula lombar tenha

melhorado em relação aos animais do grupo controle. Experimentos similares nos babuínos adicionando papaverina intratecal ou *bypass* temporário aorto-femoral reduziram a incidência de paraplegia.

McCULLOUGH et al. (1988) demonstraram significativa redução nos índices de paraplegia e paresia em cães submetidos à drenagem do LCE. Eles postularam que, além de melhorar a PPME, a drenagem do LCE poderia permitir a descompressão de artérias colaterais de alta resistência. A ocorrência de tal fenômeno poderia explicar o fato de a paraplegia poder ocorrer com pressões tanto baixas como altas do segmento aórtico distal ao *clamp* vascular (CRAWFORD & RUBIO, 1973; LIVESAY et al., 1985; DONAHOO et al., 1977), bem como com pressões elevadas do LCE (GRIFFITHS et al., 1978).

### **2.3 : Medição do Fluxo Sangüíneo Capilar da Medula Espinhal Utilizando-se Tecnologia Laser-Doppler**

**Introdução:** até recentemente, nenhuma técnica era capaz de medir o FSME intraoperatoriamente, e de modo contínuo. As técnicas clinicamente disponíveis para a quantificação do FSME incluíam, de início, a distribuição de partículas (técnica das microesferas radioativas) (NYSTROM et al., 1984; MARCUS et al., 1977), o *clearance* de substâncias difusíveis biologicamente inertes (como o hidrogênio ou o xenônio) (CAWTHON et al., 1980; HOLLOWAY & WATKINS, 1977) e a auto-radiografia com carbono-14 iodoantipirina (RUNDQUIST et al., 1985). Devido à sua natureza invasiva e complicada, tem

sido extremamente difícil a aplicação dessas técnicas intraoperatoriamente, e nenhuma delas é capaz de mostrar, de modo contínuo e acurado, as variações que ocorrem no FSME durante o CAT, ou durante manipulações farmacológicas.

**Princípios Fundamentais da Fluxometria Laser-Doppler (FLD):** desde que a tecnologia Laser-Doppler começou a ser utilizada para medir o fluxo sanguíneo da pele (STERN, 1975), essa técnica tem sido usada em uma grande variedade de tecidos, tanto experimentalmente quanto na prática clínica (KIEL et al., 1985; ROSENBLUM et al., 1987; SKARPHEDINSSON et al., 1988; SMITS et al., 1986; SHEPHERD et al., 1987; FASANO et al., 1988; SCHNEIDER et al., 1993; RHEE et al., 1996; YAMADA et al., 1998). Entretanto, apenas recentemente esse método foi reconhecido pelo seu grande potencial em medir o FSME.

O medidor de fluxo sanguíneo que utiliza a tecnologia Laser-Doppler baseia-se no princípio de que a luz monocromática (raio laser) emitida pelo aparelho é refletida pelos eritrócitos em movimento no leito microvascular com uma mudança na sua frequência (efeito Doppler). Esta mudança na frequência é proporcional ao volume e à velocidade das células vermelhas circulantes que se movem dentro de um volume amostral de aproximadamente 1 milímetro cúbico. A luz monocromática que é refletida apenas por elementos estacionários do tecido não apresenta mudanças em sua frequência.

Fibras ópticas conduzem a luz monocromática da sua fonte até a ponta do probe, que tem uma abertura de 1 milímetro de diâmetro. A ponta do probe também tem um fotodetector

que é responsável pelo retorno da luz refletida (do tecido) até o microprocessador, que está localizado na base do aparelho (próximo à fonte do laser).

Os ftons refletidos geram um sinal elétrico quando entram em contato com a superfície do fotodetector; esse sinal é então analisado pelo microprocessador digital de sinais do sistema, que calcula a velocidade média e o volume das células vermelhas circulantes na área amostral, o que permite obter o fluxo sanguíneo na microcirculação tecidual.

A grande maioria dos eventos de reflexão da luz monocromática ocorre quando os ftons interagem com elementos estacionários do tecido. De fato, a fração de volume das células vermelhas em grande parte dos tecidos é tão pequena, que apenas uma pequena porcentagem dos ftons detectados entraram em contato com pelo menos uma célula vermelha em movimento, levando-se em consideração a geometria óptica dos aparelhos utilizados para FLD atualmente. No tecido neural, essa figura é geralmente menor que 20%. Devido a este fato fortuito, os microprocessadores podem nos fornecer informações sobre a fração de volume das células vermelhas baseados na amplitude do espectro Doppler (BORGOS, 1996; SHEPHERD et al., 1987).

A partir destes conceitos, podemos definir os parâmetros da FLD como:

a) Velocidade = velocidade média das células vermelhas circulantes, estimada pelas mudanças na frequência do raio laser refletido do tecido (efeito Doppler), calculadas pelo microprocessador do medidor de fluxo sanguíneo com tecnologia Laser-Doppler;

b) Volume = volume das células vermelhas circulantes por unidade de volume de tecido, estimado pelas mudanças na amplitude do espectro Doppler, calculadas pelo microprocessador do medidor de fluxo sanguíneo com tecnologia Laser-Doppler;

c) Fluxo Sanguíneo = produto do volume e da velocidade, ou seja, o número de células vermelhas que se movem através da unidade de volume do tecido por unidade de tempo, comumente expresso em ml/min/100g (mililitros por minuto por 100 gramas de tecido). O fluxo sanguíneo obtido desta maneira é visualizado no monitor de cristal líquido do aparelho e então armazenado na base da unidade para facilitar a análise posterior dos dados.

**Vantagens e Limitações da Medição do Fluxo Sanguíneo Utilizando-se Tecnologia Laser-Doppler:** talvez a vantagem mais significativa da FLD sobre as demais técnicas já citadas seja o seu alto grau de resolução espacial e temporal. A geometria dos probes (que conduzem as fibras ópticas) atualmente disponíveis é concebida para a medição do fluxo sanguíneo capilar a uma distância de aproximadamente 1,5 milímetro da ponta do probe. Isto possibilita uma localização extremamente precisa da área em que o fluxo sanguíneo está sendo medido. Os aparelhos comercialmente disponíveis são capazes de registrar mudanças rápidas no FSME, de modo que as variações no FSME associadas ao débito cardíaco, movimentos respiratórios, intervenções farmacológicas e intervenções cirúrgicas podem ser facilmente acompanhadas (LINDSBERG et al., 1992).

A FLD está diretamente relacionada com o fluxo sanguíneo da microcirculação tecidual, e não com o fluxo sanguíneo arterial (das grandes artérias); isto permite revelar condições hemodinâmicas a nível tecidual, que podem não ser refletidas pelas medidas hemodinâmicas tomadas em linhas arteriais centrais. Além disso, o pequeno tamanho dos sensores nos probes utilizados na FLD permite sua utilização para a medição do fluxo sanguíneo tanto superficial quanto intraparenquimatoso.

A técnica da FLD é inócua e minimamente invasiva; a ponta do probe de fibras ópticas deve ser colocada em contato direto com o tecido neural ou bastante próxima dele.

Por outro lado, existem fatores que influenciam na medição do FSME, como o hematócrito, mudanças na temperatura do tecido em questão, iluminação do local onde se realiza o experimento e coágulos de sangue ou qualquer outro tecido que obscureça a interface laser-tecido. O probe é bastante sensível a quaisquer mudanças na sua posição, e requer posicionamento meticuloso (BORGOS, 1996; SHEPHERD et al., 1987; LINDSBERG et al., 1992). Tais fatores devem ser cuidadosamente controlados para que se obtenham valores confiáveis na mensuração do FSME. Outra fonte de artefato na medição do FSME é a presença de pequenas arteríolas e vênulas (com mais de 100 a 200 microns de diâmetro) que não representam o real fluxo sanguíneo nutritivo da microvasculatura e podem elevar artificialmente o fluxo medido pela FLD.

Apesar da menção destas limitações, as medidas do FSME obtidas pela FLD parecem ser extremamente acuradas quando comparadas a outros métodos independentes (LINDSBERG et al., 1989).

### **Avanços Recentes e Validação da Monitorização do Fluxo Sangüíneo Capilar**

**Utilizando-se a FLD:** as técnicas que permitem a determinação contínua ou não-contínua do fluxo sangüíneo em tecido neural (medula espinhal ou cérebro) têm sido de difícil aplicação nas práticas clínica e experimental. Apenas o *clearance* do hidrogênio, as microesferas radioativas e a FLD foram seriamente avaliadas.

A FLD parece oferecer as maiores vantagens levando-se em consideração a geometria dos probes, a facilidade no uso, sua dinamicidade e sensibilidade.

A técnica das microesferas radioativas tem sido usada extensivamente para a determinação do fluxo sangüíneo desde que foi introduzida há mais de trinta anos (RUDOLPH & HEYMANN, 1967). Embora este método tenha suas desvantagens, como a necessidade de se sacrificar o animal para a remoção da medula espinhal, ele é provavelmente o mais satisfatório para a medição do fluxo sangüíneo regional nos mais variados órgãos e tecidos.

BOWER et al. (1989) utilizaram a técnica das microesferas radioativas para a medição do FSME em cães: foi demonstrado que a drenagem do LCE não só diminuiu o índice de injúria neurológica mas também resultou em uma melhora significativa no FSME quando comparado aos animais do grupo controle. Medições do fluxo sangüíneo com microesferas radioativas também mostraram que o FSME diminuiu aproximadamente 90% durante o *clampeamento* aórtico (GELMAN et al., 1983).

LINDSBERG et al. (1989) compararam a FLD com o método das microesferas radioativas na medição do FSME (através de laminectomia a nível da quinta vértebra lombar) de coelhos anestesiados com pentobarbital. Após a obtenção do FSME inicial através das duas técnicas, esse fluxo era aumentado ou diminuído em até 50% com o uso de fenilefrina ou clorisondamina, respectivamente. Houve grande concordância entre os valores absolutos de FSME obtidos pelas técnicas da FLD e das microesferas radioativas ( $p < 0,001$ ), tanto em relação aos valores iniciais quanto no tocante às variações no FSME induzidas pela fenilefrina e clorisondamina. Os autores concluíram que a FLD é eficaz na determinação do FSME e nas mudanças dinâmicas induzidas desse fluxo sanguíneo, sendo extremamente útil na monitorização da microcirculação da medula espinhal nos estados normal e patológico.

Em outro estudo, LINDSBERG et al. (1992) estabeleceram um modelo, em coelhos, para monitorização contínua em tempo real da microcirculação da medula espinhal, durante períodos de isquemia e reperfusão, utilizando a FLD. A isquemia da medula espinhal era obtida inflando-se um catéter-balão de Swan-Ganz 1,5 centímetro abaixo da artéria renal esquerda (DeGIROLAMI & ZIVIN, 1982). A FLD era realizada colocando-se o probe na superfície da medula espinhal, através de laminectomia ao nível da quinta vértebra lombar. A reperfusão era obtida esvaziando-se o balão. Eles observaram que o FSME diminuiu de 70 a 85% em relação aos valores de base durante a fase de isquemia. Também foi observada uma rápida hiperemia durante a reperfusão (aumento de aproximadamente 110% no FSME em relação aos valores de base). Os autores concluíram que a FLD é uma técnica altamente eficaz na verificação do FSME durante períodos de isquemia e reperfusão, sendo capaz de oferecer estimativas sensíveis, estáveis e reproduzíveis da microcirculação da medula espinhal com alta resolução temporal, e que tais observações são difíceis de ser observadas com outros métodos.



GRIFFITHS et al. (1978) examinaram o efeito do aumento da pressão do LCE no FSME usando a técnica do *clearance* do hidrogênio em cães. Eles mostraram que o FSME se mantém constante enquanto a PPME se mantiver acima dos 50 mmHg; abaixo desse valor, o FSME diminui progressivamente à medida que a PPME cai. Esta técnica apresenta limitações importantes: a colocação dos eletrodos de platina na medula espinhal (necessários para a realização deste método) podem lesá-la, e os resultados obtidos podem ser alterados pela alta difusibilidade do hidrogênio (SKARPHEDINSSON et al., 1988).

KVIETYS et al. (1985) compararam as técnicas de microesferas radioativas, FLD e *clearance* de hidrogênio na medição dos fluxos sanguíneos da mucosa e da espessura total da parede do jejuno de gatos, enquanto o fluxo sanguíneo era alterado com infusões intra-arteriais de isoproterenol. A técnica do *clearance* de hidrogênio superestimou o fluxo sanguíneo da espessura total, mas refletiu com acurácia o fluxo sanguíneo da mucosa jejunal quando comparado à técnica das microesferas radioativas. Houve excelente correlação entre os fluxos sanguíneos da espessura total e da mucosa jejunal medidos pelas técnicas da FLD e das microesferas radioativas.

SCHNEIDER et al. (1993) foram os primeiros a utilizar a FLD clinicamente para determinação do FSME em pacientes portadores de Síndrome da Medula Espinhal “Presá”. Eles observaram aumento de aproximadamente duas vezes no FSME após a liberação cirúrgica da medula espinhal. Os autores concluíram que a FLD pode ser usada para prever o grau de melhora clínica que pode ser esperada após a liberação da medula espinhal nos pacientes portadores dessa afecção.

AADAHL et al. (1990) mostraram que, em situação experimental, o FSME pode ser medido pela técnica da FLD. Utilizando suínos, eles observaram que o FSME diminuiu significativamente durante o CAT, e foi significativamente influenciado por variações na PLCE. O FSME aumentou após a drenagem do LCE e diminuiu quando a PLCE era aumentada ao se injetar solução salina isotônica no espaço subaracnóideo.

**Equipamento Utilizado para a Medição do FSME:** vários sistemas para FLD são atualmente comercializados nos Estados Unidos e na Europa. Todos utilizam laser a gás (hélio-neon) ou laser que emite luz infra-vermelha, e todos têm probes de fibras ópticas para conduzir a energia óptica (raio laser) até o tecido, e para o retorno do sinal óptico. Todos os sistemas processam o sinal óptico para obter uma estimativa da mudança na frequência da luz refletida (efeito Doppler), e usam isto como base para o cálculo do fluxo sanguíneo na microcirculação tecidual.

As configurações ópticas da ponta dos vários tipos de probes são bastante similares, permitindo a medição do fluxo sanguíneo no tecido neural a uma profundidade de aproximadamente 1,5 milímetro, e em um volume de aproximadamente 1 milímetro cúbico.

Apesar disso, várias diferenças relevantes separam os sistemas Laser-Doppler comercializados atualmente. Ao se escolher o sistema mais adequado para a FLD, o pesquisador deve orientar-se pelas seguintes características:

a) Quantidade mínima de artefatos por movimentação das fibras ópticas: isto é obtido com o uso de fibras ópticas de pequeno diâmetro e com índices de refração graduados em pequena escala. Sistemas com artefato excessivo incorporam fibras ópticas com grandes variações nos índices de refração, e são inadequados para a monitorização do fluxo sanguíneo capilar.

b) Máxima estabilidade temporal do sistema: tal característica é obtida através de um microprocessador que realiza a análise digital dos sinais e utiliza um algoritmo para subtração de artefatos (tais artefatos não devem ser confundidos com os artefatos por movimentação das fibras ópticas; eles são uma consequência inevitável da análise da luz monocromática refletida do tecido).

Um dos sistemas Laser-Doppler disponíveis atualmente, e que incorpora todas as vantagens descritas acima, é o *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* fabricado pela VASAMEDICS (Saint Paul, Minnesota-U.S.A.), e por nós utilizado neste estudo (Figura 2).

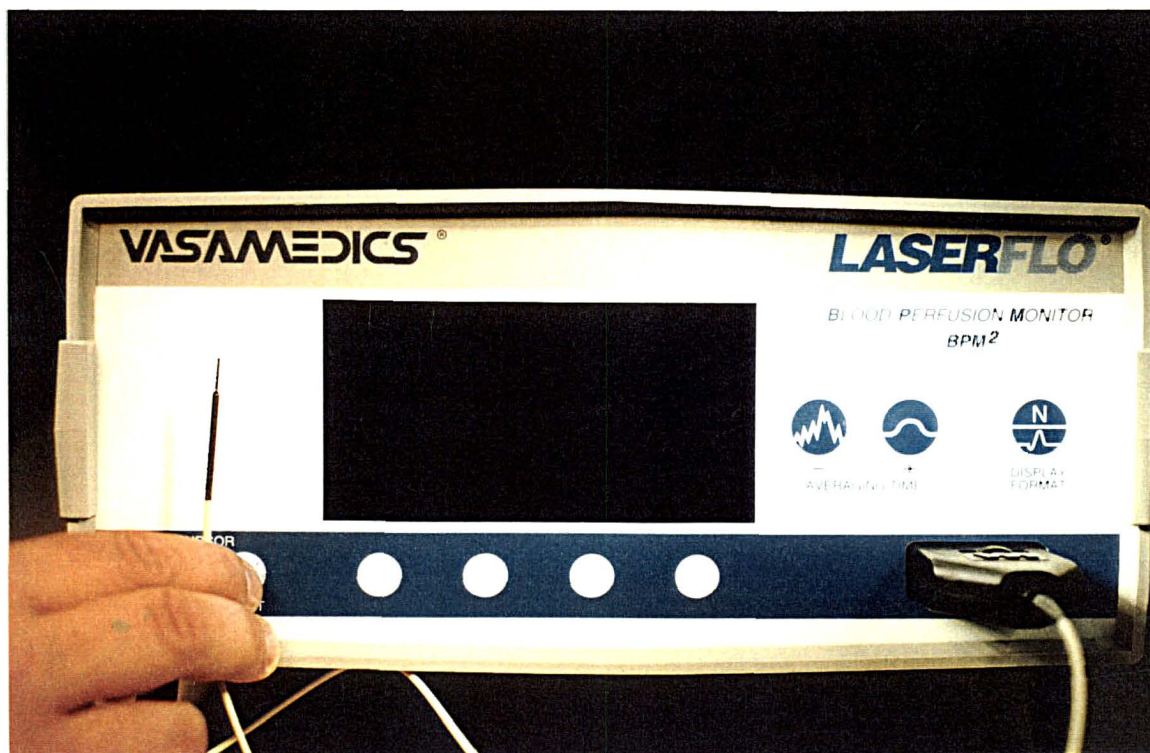


FIGURA 2: *Laserflo® Blood Perfusion Monitor*: no canto inferior direito observa-se a conexão entre o probe de fibras ópticas e o aparelho; ao lado esquerdo, vê-se a ponta do probe.

O sistema *Laserflo*® utiliza-se de avançada tecnologia digital, óptica e eletrônica. Ele incorpora um laser de baixa-intensidade como fonte de luz monocromática. O laser emite luz infra-vermelha (com comprimento de onda entre 760 e 800 nanômetros), e é o mesmo tipo do laser comumente usado nas indústrias de telecomunicações, de áudio e de vídeo. O sistema *Laserflo*® incorpora um microprocessador de sinais digital e patenteado, que realiza a análise digital de todo o espectro Doppler. Outros microprocessadores realizam apenas uma parte da análise digital dos sinais, com exceção da análise do espectro pelo método Fourier (BORGOS, 1996). Todos os probes de fibras ópticas disponíveis para o sistema *Laserflo*® utilizam fibras de pequeno diâmetro e com índices de refração graduados em pequena escala, o que minimiza os efeitos da movimentação das fibras ópticas (Figura 3). Estudos comparativos entre o sistema *Laserflo*® e outros métodos padrão (ROSENBLUM et al., 1987; CHUNG et al., 1988; NITZAN et al., 1988; LINDSBERG et al., 1989) demonstraram excelente correlação entre os valores de fluxo sanguíneo capilar obtidos.

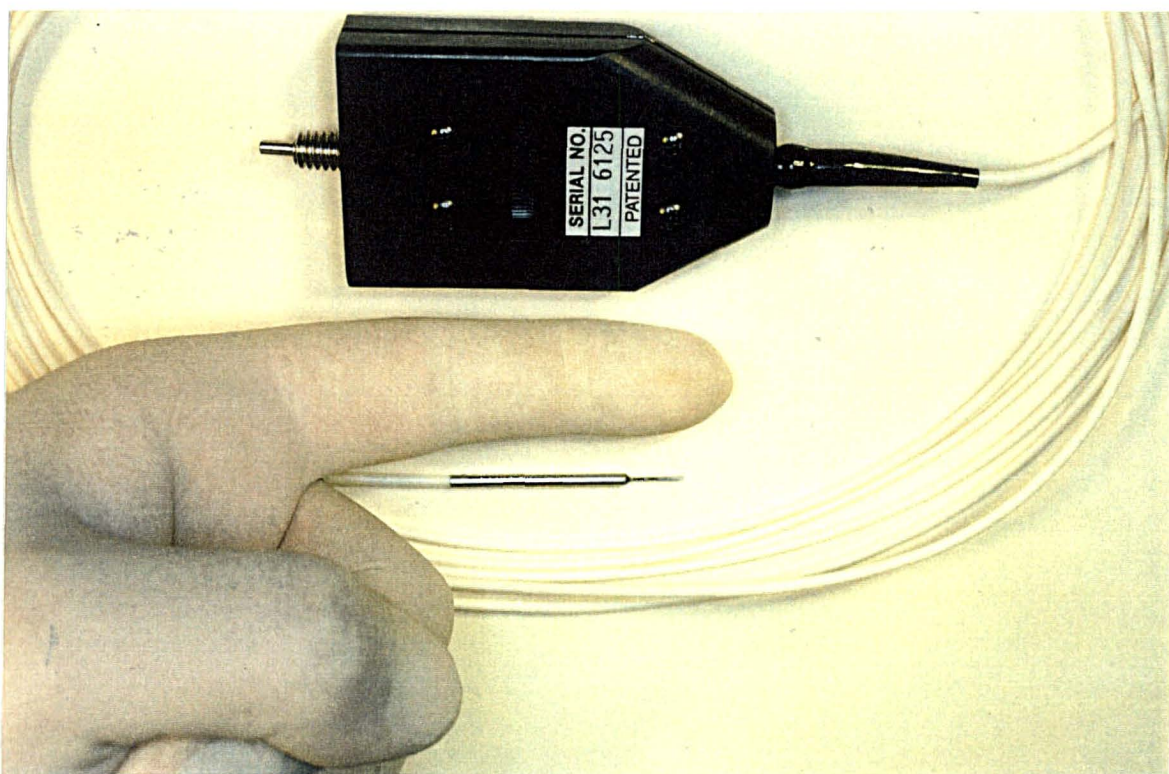


FIGURA 3: Probe de fibras ópticas utilizado em conjunto com o *Laserflo*® Blood Perfusion Monitor para a medição do FSME. Na porção superior da fotografia observa-se a conexão entre o probe e o aparelho; na porção média vê-se a ponta do probe (ao lado de um dedo indicador), e na porção inferior encontra-se o cabo de fibras ópticas.

### **3- Material e Métodos**

### 3 - Material e Métodos

Este estudo foi realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Disciplina de Técnica Operatória da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Neste experimento, foram utilizados 16 cães mestiços, adultos, de ambos os sexos, provenientes do Canil da Prefeitura Municipal de Curitiba-PR, com peso corpóreo variando entre 12 e 20 kg. Os animais foram incluídos no protocolo do experimento, após avaliação clínica realizada pelo médico veterinário da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Terminado o período de observação pré-operatória (7 dias), os animais foram distribuídos, aleatoriamente, por sorteio, em dois grupos:

**Grupo I (n=8) ➡** Os animais do **Grupo I** foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda com *clampeamento* da aorta torácica 1 centímetro distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos.

**Grupo II (n=8) ➡** Os animais do **Grupo II** foram submetidos a uma toracotomia lateral esquerda + drenagem do LCE antes do *clampeamento* aórtico + *clampeamento* da aorta torácica 1 centímetro distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos.

### 3.1 - Preparo Pré- Operatório

Os animais foram abrigados em canil apropriado durante um período de observação de 7 dias, tempo em que receberam alimentação em forma de ração balanceada para a espécie (Nuvita® adulto para cães, Nuvital), tendo livre acesso à água. Foram tratados contra ectoparasitoses (banho com Assuntol Pó®, Bayer) e, após exame clínico geral, cada animal foi medicado com um total de 800mg de mebendazol (200mg/dia, Panfugan®, Byk). Os cães receberam ainda a vacina anti-rábica (Instituto Tecnológico do Paraná - TECPAR).

A 12 horas da cirurgia os animais passaram a ser mantidos em jejum.

### 3.2 - Anestesia

Os cães eram submetidos à tricotomia no hemitórax esquerdo, região inguinal direita, face lateral esquerda do pescoço, face posterior do pescoço e região dorsal. Em seguida, eram trazidos à sala de cirurgia experimental e amordaçados com fita crepe.

A anestesia era induzida com solução de tiobarbiturato (1-metil-butil) etil-sódico endovenoso (Thionembutal®, Abbott) na dose de 15 a 30 mg para cada kg de peso corpóreo, mediante a prévia punção percutânea da veia cefálica, realizada com *butterfly* nº 21. A solução

era obtida após diluição de 1,0g de anestésico em 40 ml de água bidestilada para diluição (Água Bidestilada®, Ariston). A seguir o animal era desamordaçado e posicionado na mesa de cirurgia em decúbito lateral direito. Na seqüência era realizada a entubação orotraqueal, e os cães eram ventilados com ventilador de pressão em ar ambiente e oxigênio. A anestesia era mantida mediante vaporização com halotano endotraqueal (Halotano®, Hoechst), na concentração de 1 a 2%, durante o restante do procedimento, por intermédio de um vaporizador para halotano (Takaoka®).

Procedia-se, então, à antissepsia da pele do animal (nas regiões previamente tricotomizadas) com uma solução de tintura de polivinilpirrolidona-iodo (Povidine®, Darrow).

Durante o curso do procedimento administrava-se uma solução de glicose a 5% em solução de cloreto de sódio a 0,9% (Darrow®), na dose de 20 ml de solução por kg de peso em cada hora de cirurgia.

### **3.3 - Operação**

A equipe cirúrgica compunha-se de quatro pessoas: o autor desta tese, executor de todas as cirurgias; o primeiro auxiliar; o segundo auxiliar, que também desempenhava a função de instrumentador, e o anestesista. Foi utilizado o mesmo material cirúrgico durante todas as



operações. O citado material era previamente esterilizado em autoclave, antes de cada procedimento.

Técnica cirúrgica estéril era utilizada. Os cães eram posicionados em decúbito lateral direito na mesa operatória (Figura 4).

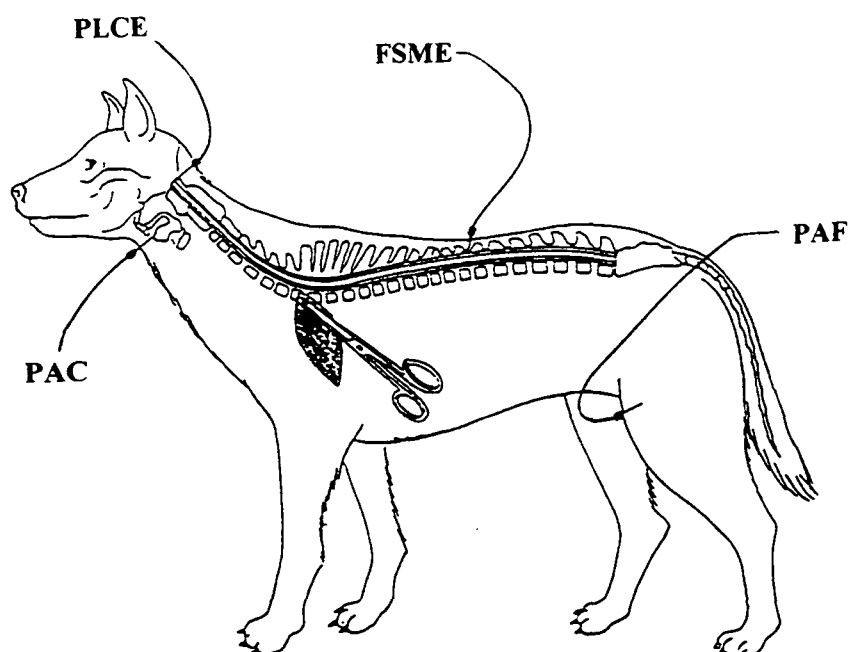


FIGURA 4: Ilustração do modelo canino mostrando o local da toracotomia, o clampeamento da aorta torácica descendente, a localização dos três catéters para a medição da PLCE, PAC e PAF, e o local da laminectomia com exposição da medula espinhal, para a medição do FSME.

◆ Através de incisões na face lateral esquerda do pescoço e na virilha direita, linhas arteriais (catéters de teflon 18G, A-Cath Tecnobio®) eram introduzidas na artéria carótida esquerda (Figuras 5 e 6) e na artéria femoral direita para monitorização da PAC (ou pressão arterial proximal ao nível do clampeamento aórtico) e da PAF (ou pressão arterial distal ao nível do clampeamento aórtico).

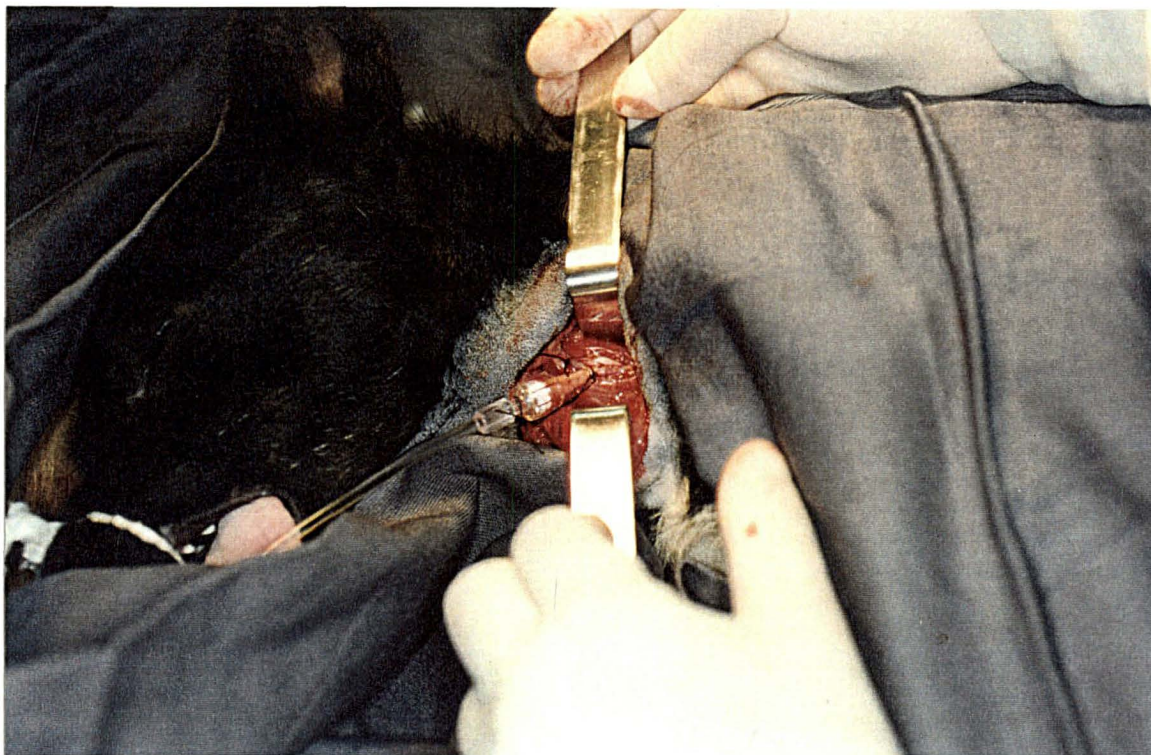


FIGURA 5: Catéter 18G introduzido na artéria carótida comum esquerda para monitorização da pressão arterial proximal ao nível do *clameamento* aórtico (PAC).

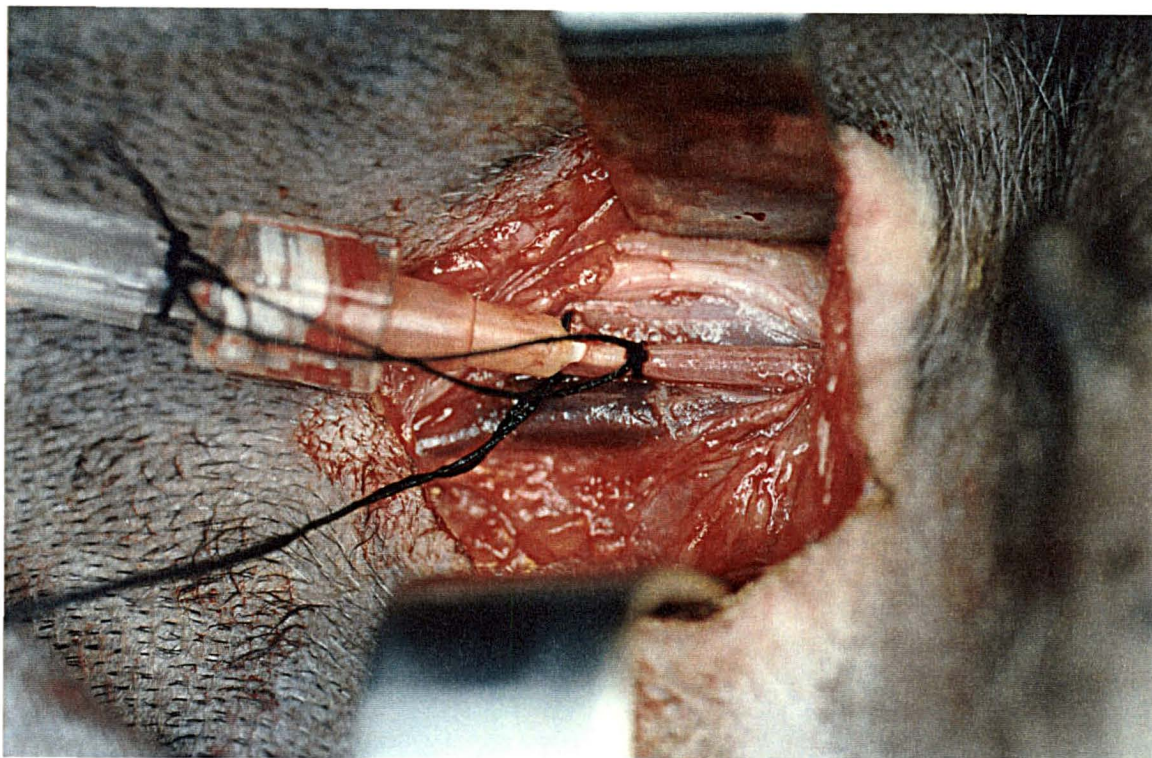


FIGURA 6: Macrofotografia de um catéter 18G introduzido na artéria carótida comum esquerda (para medição da PAC): observa-se a veia jugular interna inferiormente e o nervo vago na porção superior da foto.

- ◆ Uma sonda provida de termômetro era colocada no esôfago do cão, para monitorização da temperatura (T).
- ◆ Através de incisão na linha média da região dorsal, era realizada uma laminectomia ao nível da primeira vértebra lombar. A medula espinhal lombar era então exposta, e sua superfície examinada para a escolha de uma área desprovida de vasos sanguíneos visíveis. A ponta do probe de fibras ópticas do *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* era então colocada em contato com a dura-máter intacta, sobre a área previamente selecionada na medula espinhal, para monitorização do FSME (Figuras 7 e 8); tomava-se especial cuidado para evitar a compressão da medula espinhal.

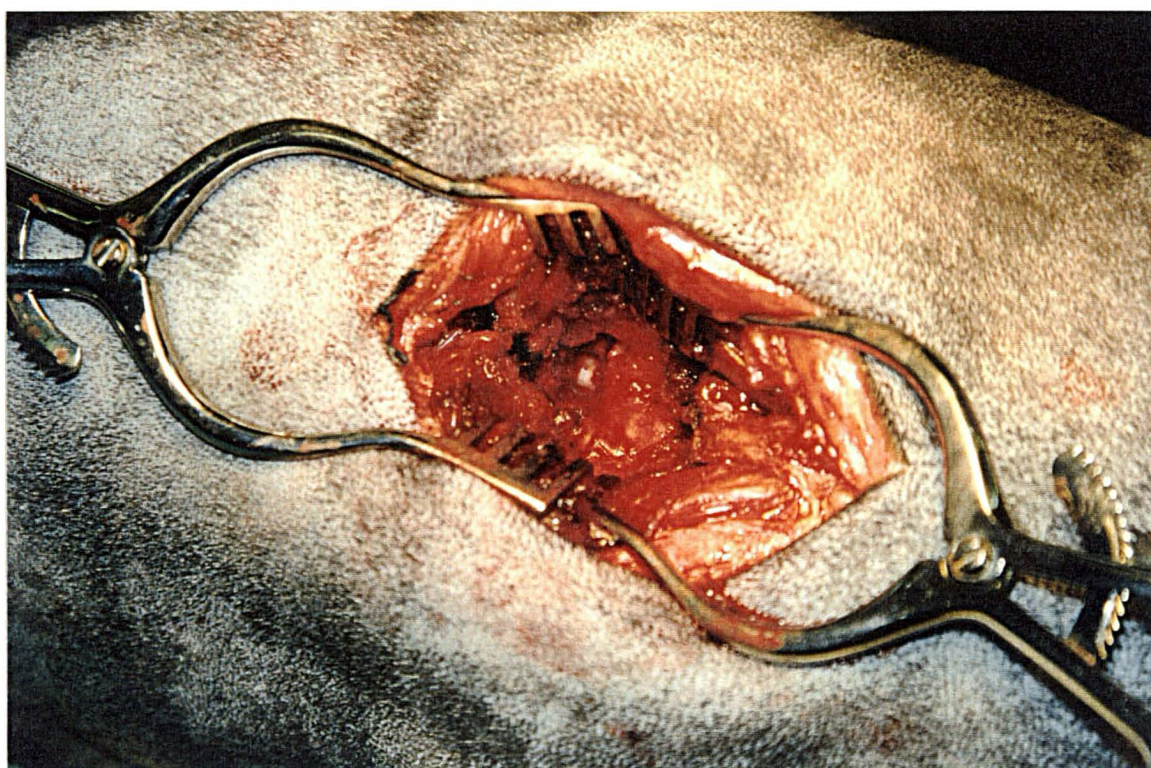


FIGURA 7: Laminectomia ao nível da primeira vértebra lombar: no centro da fotografia, entre os afastadores auto-estáticos, visualiza-se um curto segmento da medula espinhal lombar (de coloração esbranquiçada).

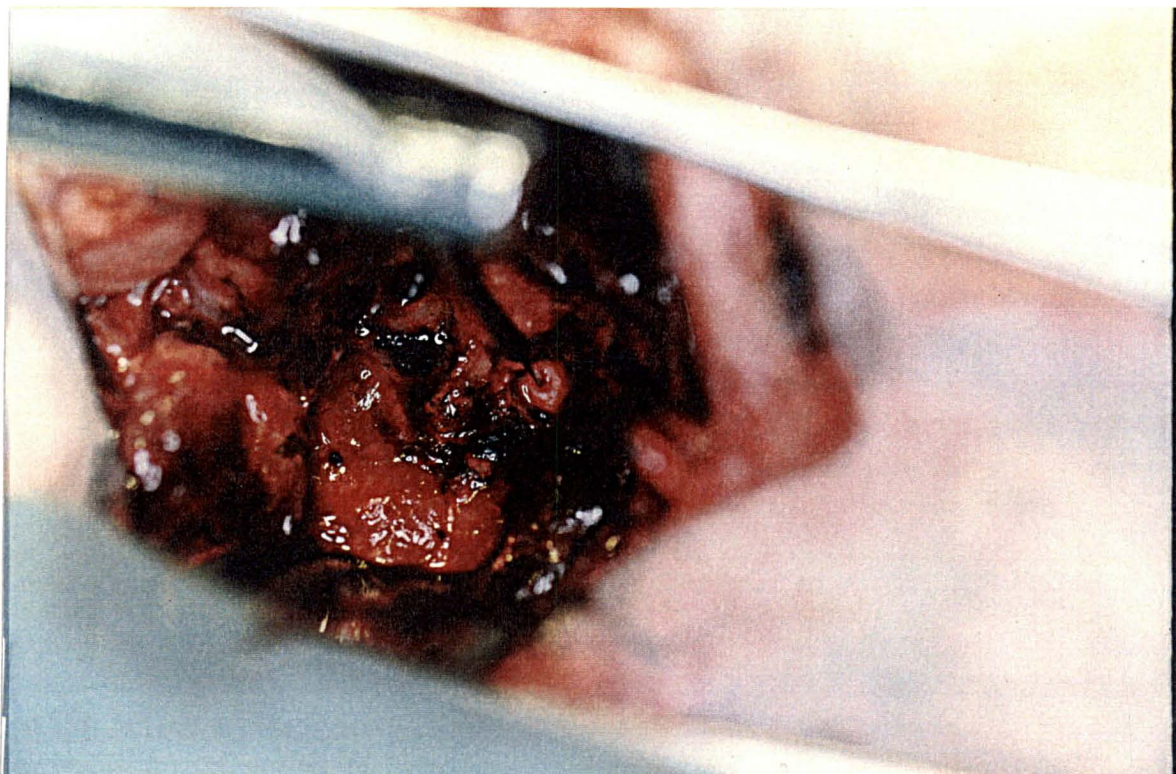


FIGURA 8: Macrofotografia mostrando a ponta do probe de fibras ópticas (probe P431 ou *pencil probe*) do *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* em contato com a medula espinhal.

◆ Através de incisão na face posterior do pescoço, um catéter de teflon 18G (A-Cath Tecnobio®) era introduzido no espaço subaracnóideo para monitorização da PLCE através de punção da cisterna magna sob visão direta, para evitar vazamento do LCE (Figura 9).

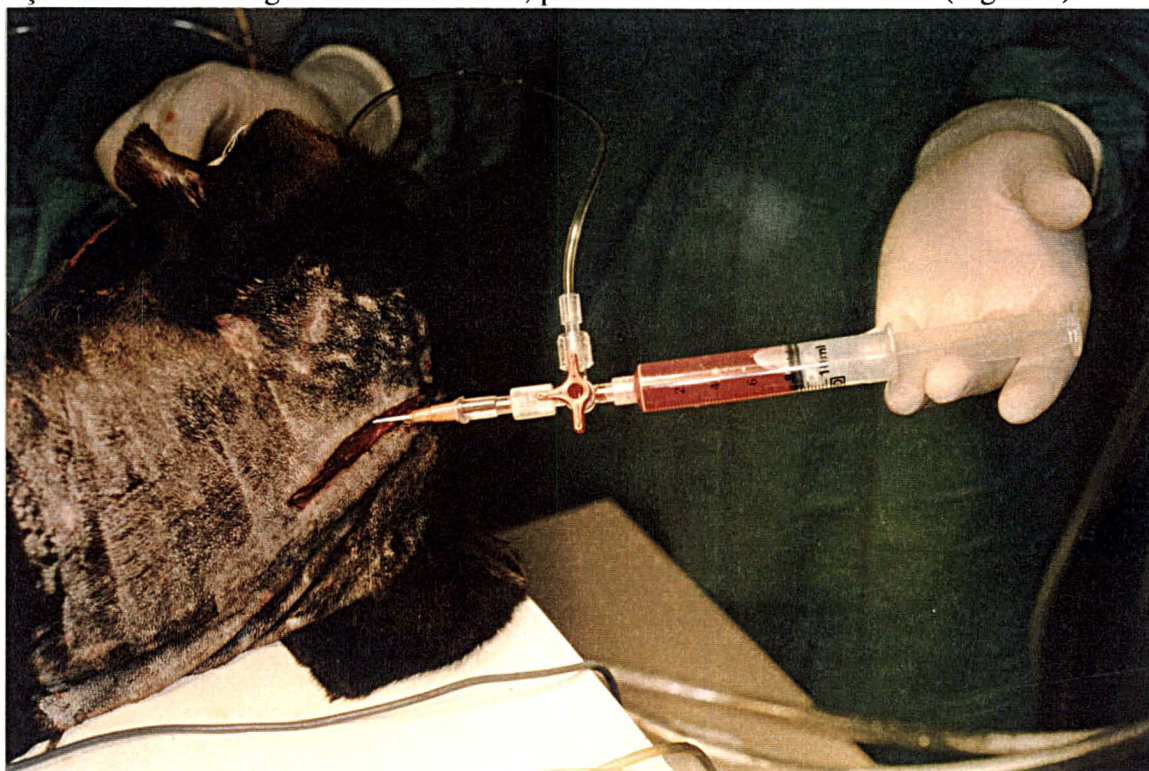


FIGURA 9: Catéter 18G introduzido no espaço subaracnóideo para monitorização da PLCE através de punção da cisterna magna sob visão direta.

Todas as linhas para monitorização das pressões eram conectadas a tubos extensores (Tubo Extensor TecnoBio® com conexão rotativa *luerlock*, com 3,3 mm de diâmetro e 120 cm de comprimento) e a transdutores em um monitor cardíaco digital multicanal (Biomonitor 7 marca BESE®-Bio Engenharia de Sistemas e Equipamentos S.A.), possuidor de três canais de pressão invasiva (para monitorização da PAC, PAF e da PLCE) e um canal de eletrocardiograma (Figura 10). Monitorização eletrocardiográfica contínua era realizada para observar eventuais arritmias cardíacas.

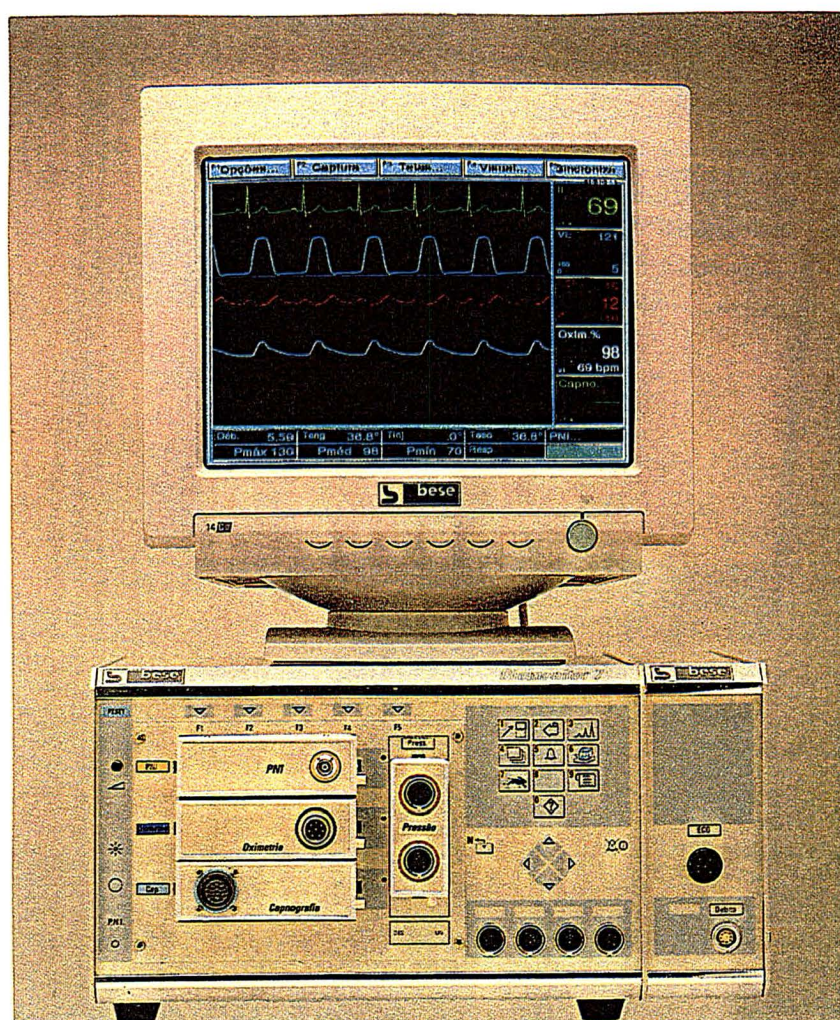


FIGURA 10 : Foto do monitor cardíaco digital multicanal (Biomonitor 7 marca BESE®), possuidor de três canais para monitorização de pressão invasiva e um canal para monitorização do eletrocardiograma.

O probe de fibras ópticas do *Laserflo® Blood Perfusion Monitor*, que ficava em contato com a medula espinhal, encontrava-se conectado ao aparelho que, em seu monitor de cristal líquido, mostrava o valor do FSME em tempo real (expresso em ml/min/100g de tecido) (Figura 11). A estabilidade e a reprodutibilidade das medidas do fluxo sanguíneo obtidas por este instrumento foram documentadas por SHEPHERD et al. (1987).

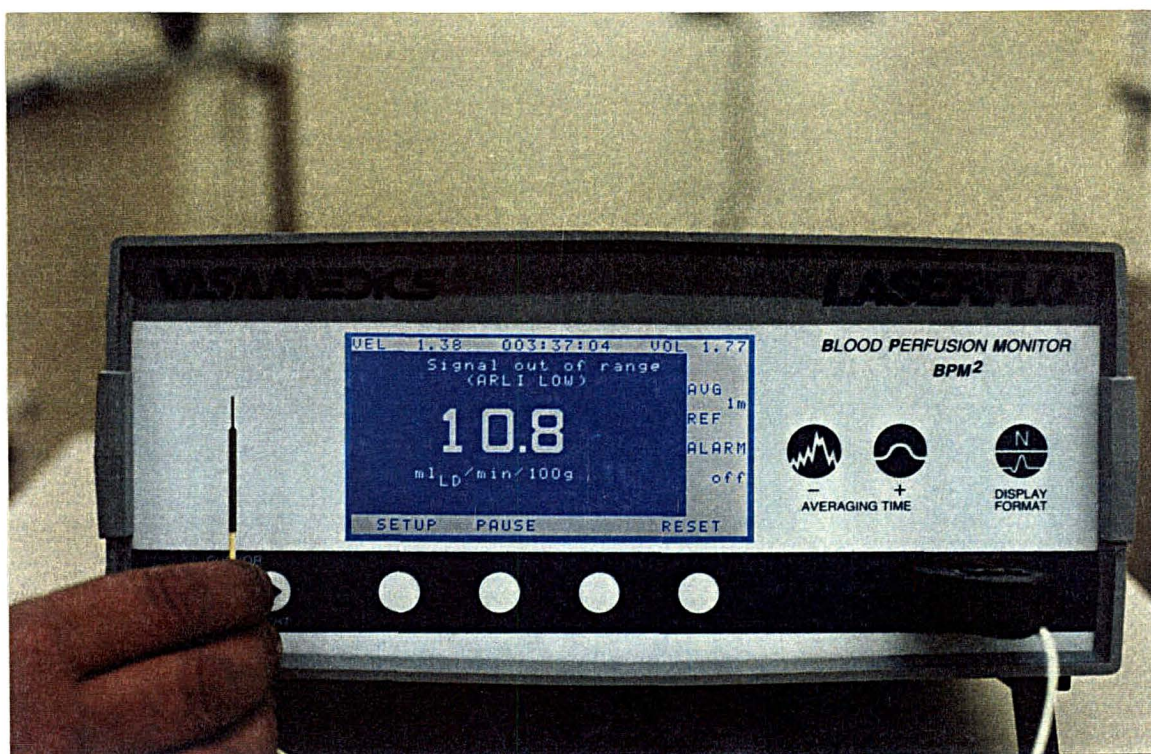


FIGURA 11 : Foto do monitor de cristal líquido do *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* mostrando um FSME de 10,8 ml/min/100g de tecido.

Uma toracotomia esquerda era efetuada ao nível do quinto espaço intercostal. A aorta torácica descendente era dissecada até aproximadamente 1 cm distal à origem da artéria subclávia esquerda, porém acima da origem das artérias intercostais.

Imediatamente antes do *clampeamento* aórtico, os animais do **Grupo II** tinham seu LCE completamente drenado através de um tubo conectado à agulha situada na cisterna magna e utilizada para a monitorização da pressão do LCE.

Cinco minutos após a injeção endovenosa de heparina na dosagem de 100 U/kg (Heparina Sódica, Organon Teknika®), a aorta era *clampeada* 1 centímetro distal à origem da artéria subclávia esquerda durante 60 minutos nos animais dos **Grupos I e II** (Figura 12). Bicarbonato de sódio na dosagem de 20 a 25 mEq (Bicarbonato de sódio 8,4% , Hypofarma®) era administrado por via endovenosa 5 minutos antes da retirada do *clamp* para minimizar os efeitos da acidose metabólica.

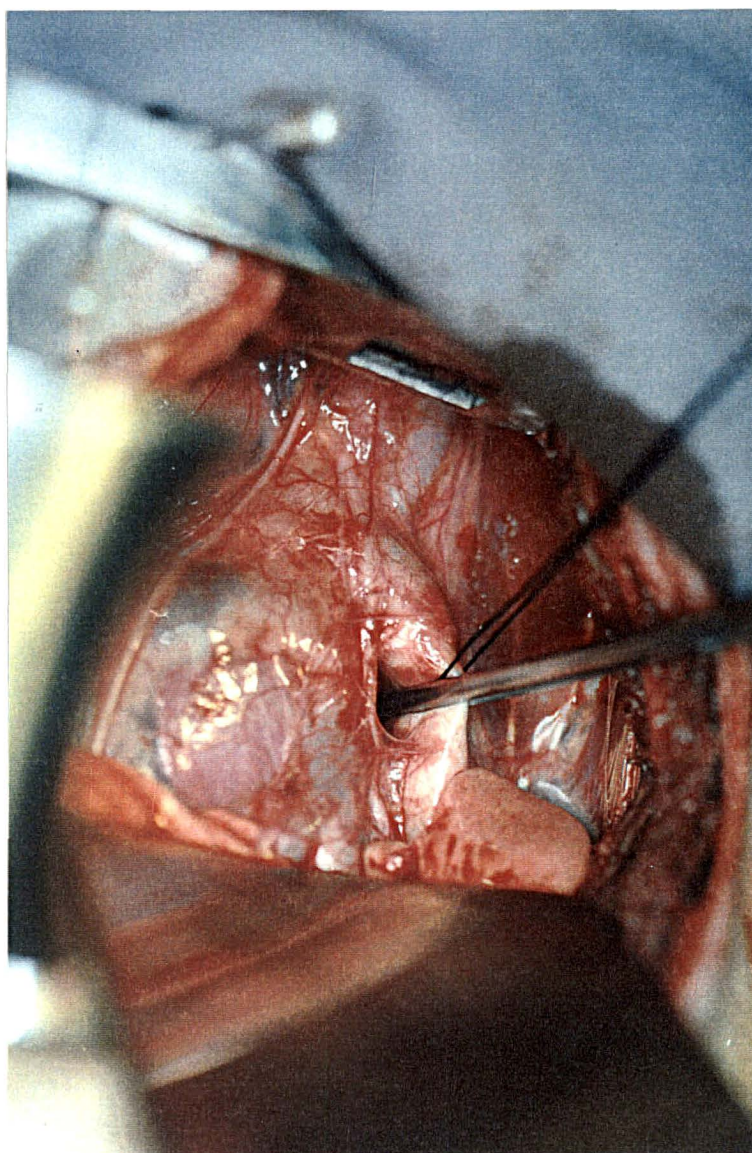


FIGURA 12: Macrofotografia mostrando o *clamp* vascular ocluindo a aorta torácica descendente 1 cm distal à origem da artéria subclávia esquerda. Observa-se ainda um fio de algodão circundando a aorta, manobra feita com o intuito de nos certificarmos de que a aorta havia sido totalmente ocluída pelo *clamp*.

Nos animais dos **Grupos I e II** a PAC, PAF, PLCE, T e o FSME eram medidos nos seguintes intervalos : 20, 10 e 5 minutos antes do *clampeamento* da aorta; 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 minutos durante o *clampeamento* aórtico; 5, 10, 20 minutos após a liberação do *clamp* (13 medições de dados no total).

Na Figura 13, observa-se a disposição dos equipamentos no Laboratório de Cirurgia Experimental da Disciplina de Técnica Operatória da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, durante uma das operações.



FIGURA 13: Observa-se, no centro da foto, a região dorsal do cão anestesiado (onde era realizada a laminectomia para exposição da medula espinhal). No canto inferior direito vê-se o *Laserflo@ Blood Perfusion Monitor* conectado ao probe de fibras ópticas que mede o FSME. Vê-se também, ao lado esquerdo, o monitor cardíaco digital multicanal que mede a PAF, PAC, PLCE e monitorizava o eletrocardiograma.



Ao final do procedimento, a toracotomia era fechada por planos utilizando-se fios de poligalactina 1 (Vicryl®, Ethicon), o ar aspirado do espaço pleural e os animais eram monitorados por 48 horas para avaliação de seu estado neurológico. Após tal avaliação, os animais eram sacrificados mediante injeção endovenosa de solução de tiobarbiturato (1-metil-butil) etil-sódico (Thionembutal® , Abbott) na dose de 15 a 30 mg para cada kg de peso corpóreo, seguida da injeção de 20 ml de cloreto de potássio a 19,1%. Os animais apresentavam parada cardíaca seguida de parada respiratória.

### **3. 4 - Avaliação do Estado Neurológico**

Os animais eram avaliados quanto a seu estado neurológico imediatamente após a recuperação anestésica, e com 24 e 48 horas de pós-operatório de acordo com a escala de Tarlov (TARLOV, 1957).

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

*0 = ausência de movimento nos membros inferiores*

*1 = movimentos perceptíveis nos membros inferiores*

*2 = boa capacidade para movimentar os membros inferiores mas incapacidade de manter-se em pé*

*3 = capacidade para levantar e andar com certa dificuldade*

*4 = recuperação completa*

Os animais com escore 0 eram considerados paraplégicos; animais com escores de 1 a 3 eram considerados paréticos, e animais com escore 4 eram considerados normais.

### 3.5 - Análise Histológica

Imediatamente após os animais terem sido sacrificados, suas medulas espinhais eram removidas (Figura 14) e colocadas em formalina tamponada a 10% para posterior análise histológica. Cortes da medula espinhal torácica baixa e lombo-sacral de todos os animais eram corados com hematoxilina-eosina para que se documentasse a extensão da injúria à medula espinhal por um patologista e se correlacionasse o grau de injúria histológica da medula espinhal ao estado neurológico dos animais, à PPME e ao FSME. O patologista não tinha conhecimento prévio do grupo ao qual os animais pertenciam.

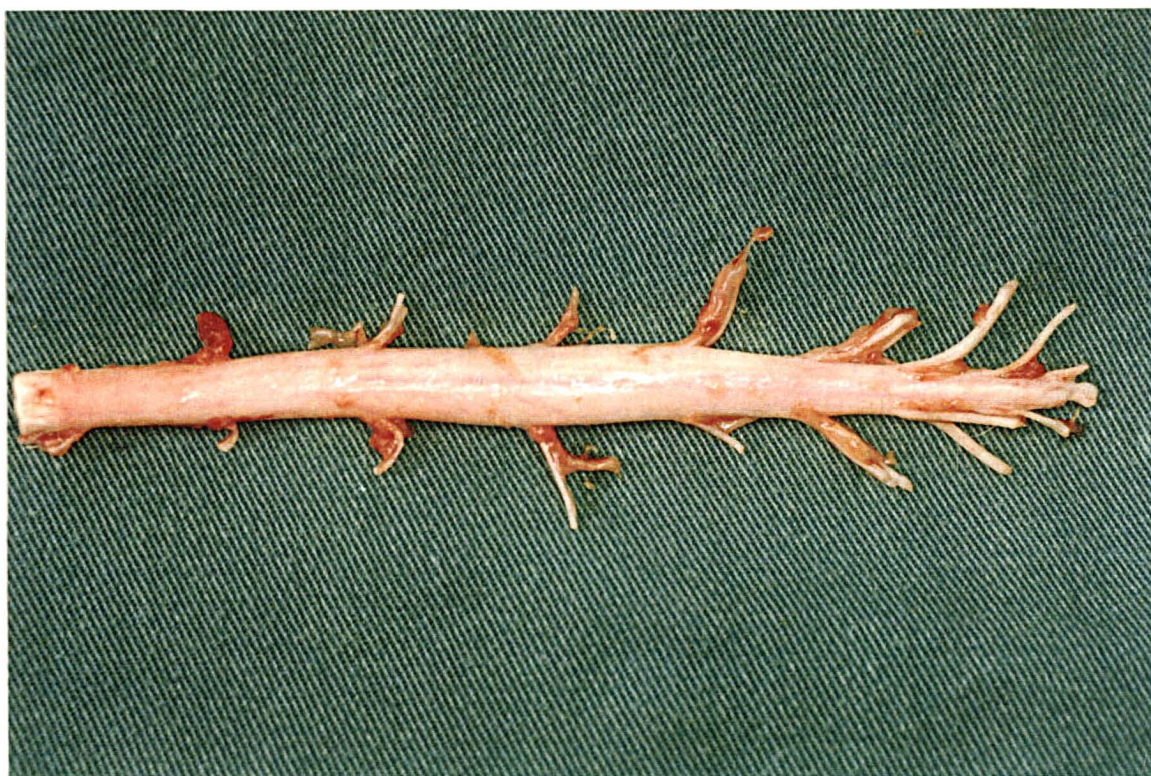


FIGURA 14: Medula espinhal de um dos animais removida imediatamente após o sacrifício: a peça era colocada em formalina tamponada para posterior análise histológica, para que se documentasse a extensão da injúria à medula espinhal por um patologista e se correlacionasse o grau de injúria histológica ao estado neurológico do animal.

### 3.6 - Cálculo da Pressão de Perfusão Arterial da Medula Espinhal (PPME)

Pressão de perfusão arterial da medula espinhal foi definida como a diferença entre a pressão da artéria femoral e a pressão do líquido cérebro-espinhal ➡  $PPME = PAF - PLCE$  .

A pressão média do LCE e a pressão média na artéria femoral foram utilizadas nos cálculos .

### 3.7 - Metodologia Estatística

#### Unidades Experimentais

As unidades experimentais eram constituídas de cães com peso médio de 14,625 kg no **Grupo I** e 15,625 kg no **Grupo II**. Testou-se a hipótese de igualdade no peso médio pelo Teste “t” de Student (BROWN, 1977) encontrando-se valor-p de  $p = 0,426$ . A premissa de gaussianidade das observações para aplicação do Teste “t” de Student foi verificada pelo Teste de Filliben (FILLIBEN, 1975) que forneceu valores-p de  $p = 0,988$  e  $p = 0,963$  respectivamente. Sendo assim, pelo valor-p de  $p = 0,426$  concluiu-se que a diferença no peso médio dos animais dos dois grupos não é estatisticamente significativa.

### **Variável VG (Volume Globular)**

Os volumes globulares médios nos cães dos **Grupos I e II** foram 37,75 e 37,49 respectivamente. Da mesma forma que no caso dos pesos dos cães, verificou-se a gaussianidade da variável VG que obtiveram valores-p de  $p= 0,983$  e  $p= 0,941$  para os grupos respectivos; logo, são amostras de populações gaussianas. O Teste “t” de Student forneceu valor-p de  $p= 0,893$ ; logo, a diferença no VG médio dos animais dos dois grupos não é estatisticamente significativa.

### **Outras Variáveis (PAF, PAC, PLCE, FSME, T e PPME)**

Todas as pressões (PAF, PAC, PLCE e PPME) foram relatadas em mmHg  $\pm$  erro padrão; o FSME foi relatado em ml/min/100 gramas de tecido  $\pm$  erro padrão, e as temperaturas em graus Celsius  $\pm$  erro padrão. As mesmas estão descritas nas tabelas de 2 a 9 apresentadas na seção de Anexos.

A comparação dos dois grupos nas variáveis acima obedeceu o seguinte procedimento:

- ◆ Testou-se a gaussianidade das amostras dos dois grupos pelo Teste de Filliben.
- ◆ Testou-se a homogeneidade das variâncias pelo Teste F (BROWN, 1977).
- ◆ Sendo as amostras gaussianas e homogêneas na variância utilizou-se o Teste “t” de Student na forma clássica (BROWN, 1977).

- ◆ Sendo as amostras gaussianas e não-homogêneas na variância utilizou-se o Teste “t” de Student na forma aproximada de Aspin-Welch (BROWN, 1977).
- ◆ Sendo as amostras não-gaussianas utilizou-se o Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney (LEHMANN, 1975).

A tabela 1 (apresentada na seção de Anexos) apresenta os valores- p do Teste “t” de Student ou do Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney na comparação dos **Grupos I e II** nas variáveis pesquisadas (PAF, PAC, PLCE, FSME, T e PPME) e nos intervalos de tempo analisados.

### **Estado Neurológico**

A análise estatística do estado neurológico dos animais nos dois grupos foi feita comparando-se os estados neurológicos normal *versus* anormal. Especificamente, verificou-se se a distribuição dos cães nas categorias paraplégico, parético e normal era a mesma nos **Grupos I e II**. Para isto, construíram-se tabelas de contingência 3x2 associando-se as categorias e os grupos e aplicou-se o teste do qui- quadrado (LEHMANN, 1975). O citado valor- p refere-se ao teste do qui- quadrado.

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



## 4 - Resultados

### 4.1 - Temperatura

A temperatura foi cuidadosamente monitorada durante o experimento porque VACANTI & AMES (1984) demonstraram que uma redução de apenas 3°C, durante o período de isquemia da medula espinhal em coelhos, foi suficiente para aumentar a tolerância da medula espinhal à injúria isquêmica.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as temperaturas (T) dos animais dos dois grupos nos intervalos de tempo analisados neste estudo (20 minutos pré-clampeio a 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta). (Tabelas 1, 6, 8 e 9)

## 4.2 - Medidas Hemodinâmicas

### Grupo I :

Nos animais do **Grupo I** (com CAT e sem drenagem do LCE), a PAF diminuiu do valor de base de  $103 \pm 6,99$  mmHg para  $25,25 \pm 1,37$  mmHg (75,48%) no intervalo de tempo que correspondeu dos 20 minutos pré-*clampeio* aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, retornando para  $106 \pm 7,56$  mmHg aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta (Gráfico 2 e Tabelas 2 e 8).

A PAC aumentou do valor de base de  $102,25 \pm 6,89$  mmHg para  $140,13 \pm 7,43$  mmHg (37%) no intervalo de tempo que correspondeu dos 20 minutos pré-*clampeio* aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, retornando para  $106,25 \pm 7,91$  mmHg aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta (Gráfico 1 e Tabelas 3 e 8).

A PLCE aumentou do valor de base de  $4,88 \pm 0,29$  mmHg para  $10,25 \pm 0,25$  mmHg (110%) no intervalo de tempo que correspondeu dos 20 minutos pré-*clampeio* aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, diminuindo para  $6,37 \pm 0,26$  mmHg aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta (Gráfico 3 e Tabelas 4 e 8).



A PPME variou do valor de base de  $8,88 \pm 1,72$  mmHg para  $15 \pm 1,49$  mmHg no intervalo de tempo que correspondeu dos 5 aos 60 minutos de *clampeamento* aórtico. A PPME média durante o intervalo correspondente aos 60 minutos de *clampeamento* aórtico foi de  $12,84 \pm 1,47$  mmHg (Gráfico 4 e Tabelas 7 e 8).

O FSME diminuiu do valor de base de  $33,15 \pm 1,68$  ml/min/100g de tecido para  $6,25 \pm 1,14$  ml/min/100g de tecido (81,15%) no intervalo de tempo que correspondeu dos 20 minutos pré-*clampeio* aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, retornando para  $37,69 \pm 2,66$  ml/min/100g de tecido aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta (Gráfico 5 e Tabelas 5 e 8). Imediatamente após o *desclampeamento* da aorta, foi observado um hiperfluxo significativo na microcirculação da medula espinhal: o FSME aumentou para  $87,5 \pm 4,24$  ml/min/100g de tecido aos 5 minutos após o *desclampeamento* da aorta (164 % em relação ao valor de base de  $33,15 \pm 1,68$  ml/min/100g de tecido) e para  $65,68 \pm 4,16$  ml/min/100g de tecido aos 10 minutos após o *desclampeamento* da aorta (98% em relação ao valor de base). O FSME médio durante o intervalo correspondente aos 60 minutos de *clampeamento* aórtico foi de  $6,04 \pm 0,80$  ml/min/100g de tecido (Tabela 8).

## **Grupo II :**

Nos animais do **Grupo II** (drenagem do LCE seguida de CAT), a PAF diminuiu do valor de base de  $106,5 \pm 6,07$  mmHg para  $25,75 \pm 0,75$  mmHg (75,82%) no

intervalo de tempo que correspondeu dos 20 minutos pré-*clampeio* aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, retornando para  $111,88 \pm 8,05$  mmHg aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta (Gráfico 2 e Tabelas 2 e 9).

A PAC aumentou do valor de base de  $107 \pm 6,27$  mmHg para  $144 \pm 5,20$  mmHg (34,6%) no intervalo de tempo que correspondeu dos 20 minutos pré-*clampeio* aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, retornando para  $112,87 \pm 7,86$  mmHg aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta (Gráfico 1 e Tabelas 3 e 9).

A PLCE diminuiu do valor de base de  $5,44 \pm 0,49$  mmHg para  $-7,37 \pm 0,96$  mmHg imediatamente após a drenagem do LCE. Uma média de  $7,5 \pm 0,54$  ml de líquido cefalorraquidiano foi removido do espaço subaracnóideo dos cães do **Grupo II** imediatamente antes do *clampeamento* da aorta. Aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, a PLCE era de  $-6,62 \pm 0,94$  mmHg e, aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta a PLCE era de  $-5,37 \pm 0,73$  mmHg (Gráfico 3 e Tabelas 4 e 9).

A PPME variou do valor de base de  $29,75 \pm 1,33$  mmHg para  $32,37 \pm 1,22$  mmHg no intervalo de tempo que correspondeu dos 5 aos 60 minutos de *clampeamento* aórtico. A PPME média (dos oito animais) durante o intervalo correspondente aos 60 minutos de *clampeamento* aórtico foi de  $31 \pm 1,28$  mmHg (Gráfico 4 e Tabelas 7 e 9). A PPME média do único animal que apresentou paresia (score de Tarlov = 2) foi de 23,14 mmHg; a PPME média dos sete animais que não apresentaram injúria neurológica (score de Tarlov = 4) foi de  $32,12 \pm 0,71$  mmHg (Tabela 9).

O FSME diminuiu do valor de base de  $35,87 \pm 1,19$  ml/min/100g de tecido para  $19,92 \pm 0,71$  ml/min/100g de tecido (44,5%) no intervalo de tempo que correspondeu dos 20 minutos pré-*clampeio* aos 60 minutos após o *clampeamento* da aorta, retornando para  $33,94 \pm 1,36$  ml/min/100g de tecido aos 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta (Gráfico 5 e Tabelas 5 e 9). Aos 5 e aos 10 minutos após o *desclampeamento* da aorta, o FSME médio (dos oito animais) era de  $45,25 \pm 4,01$  ml/min/100g de tecido (aumento de 26% em relação ao valor de base de  $35,87 \pm 1,19$  ml/min/100g de tecido) e  $38,25 \pm 3,02$  ml/min/100g de tecido (aumento de 6,6% em relação ao valor de base), respectivamente.

Aos 5 minutos após o *desclampeamento* da aorta, foi observado um hiperfluxo significativo na microcirculação da medula espinhal do único animal que apresentou paresia (escore de Tarlov = 2): o FSME deste animal aumentou para 70 ml/min/100g de tecido (75 % em relação ao seu valor de base de 40 ml/min/100g de tecido) (Tabela 9).

O FSME médio (dos oito animais) durante o intervalo correspondente aos 60 minutos de *clampeamento* aórtico foi de  $19,36 \pm 0,85$  ml/min/100g de tecido; o FSME médio durante os 60 minutos de *clampeamento* aórtico do único animal que apresentou paresia (escore de Tarlov = 2) foi de 14,2 ml/min/100g de tecido, e o FSME médio dos sete animais que não apresentaram injúria neurológica (escore de Tarlov = 4) foi  $20,09 \pm 0,49$  ml/min/100g de tecido (Tabela 9).

## ◆ PAF

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os **Grupos I e II** nos 13 pontos amostrados. A Tabela 1 e o Gráfico 2 mostram o desenvolvimento desta variável.

## ◆ PAC

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os **Grupos I e II** nos 13 pontos amostrados. A Tabela 1 e o Gráfico 1 mostram o desenvolvimento desta variável.

## ◆ PLCE

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os **Grupos I e II** nos pontos 20 e 10 minutos *pré-clampeio*. Nos demais pontos, a PLCE dos animais do **Grupo I** era significativamente maior que a PLCE dos animais do **Grupo II**. A Tabela 1 e o Gráfico 3 mostram o desenvolvimento desta variável.

## ◆ PPME

A PPME dos animais do **Grupo II** era significativamente maior que a PPME dos animais do **Grupo I** no intervalo de tempo que correspondeu ao *clampeamento* da aorta (dos 5 minutos aos 60 minutos após o *clampeamento*). A Tabela 1 e o Gráfico 4 mostram o desenvolvimento desta variável.

## ◆ FSME

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os **Grupos I** e **II** nos pontos 20, 10 e 5 minutos *pré-clampeio*. O FSME dos animais do **Grupo II** era significativamente maior que o FSME dos animais do **Grupo I** durante o *clampeamento* da aorta ( $p < 0,0001$ ). Aos 5 e 10 minutos após o *desclampeamento* aórtico, foi observado um hiperfluxo de reperfusão nos cães do **Grupo I**: o FSME dos animais do **Grupo I** era significativamente maior que o FSME dos animais do **Grupo II** ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0001$ , respectivamente). Finalmente, aos 20 minutos após o *desclampeamento* aórtico já não existia diferença estatisticamente significativa entre os **Grupos I** e **II**. A Tabela 1 e o Gráfico 5 mostram o desenvolvimento desta variável.

## Varição da PAC nos Grupos I e II durante o curso do experimento

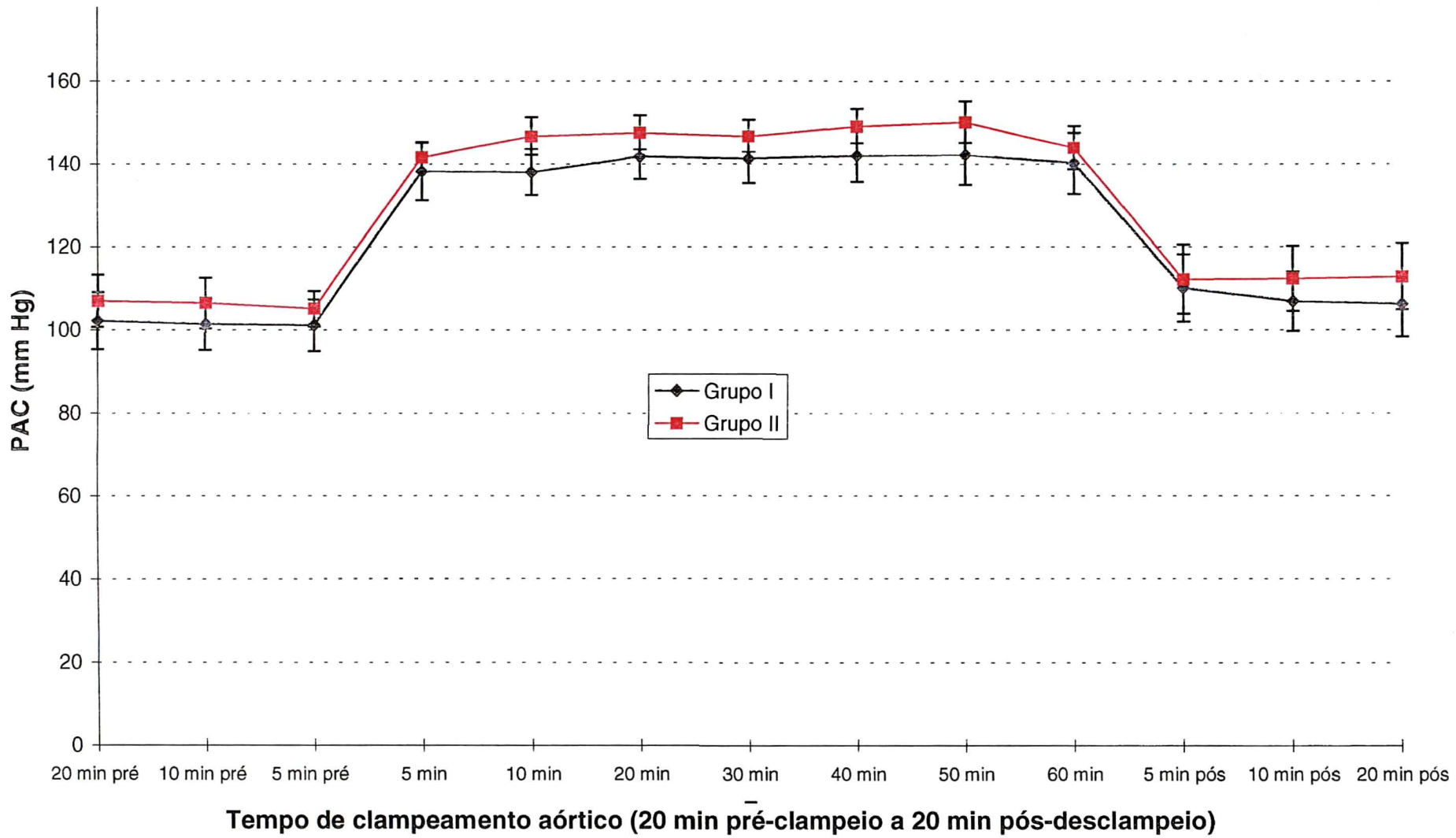


Gráfico 1

## Variação da PAF nos Grupos I e II durante o curso do experimento

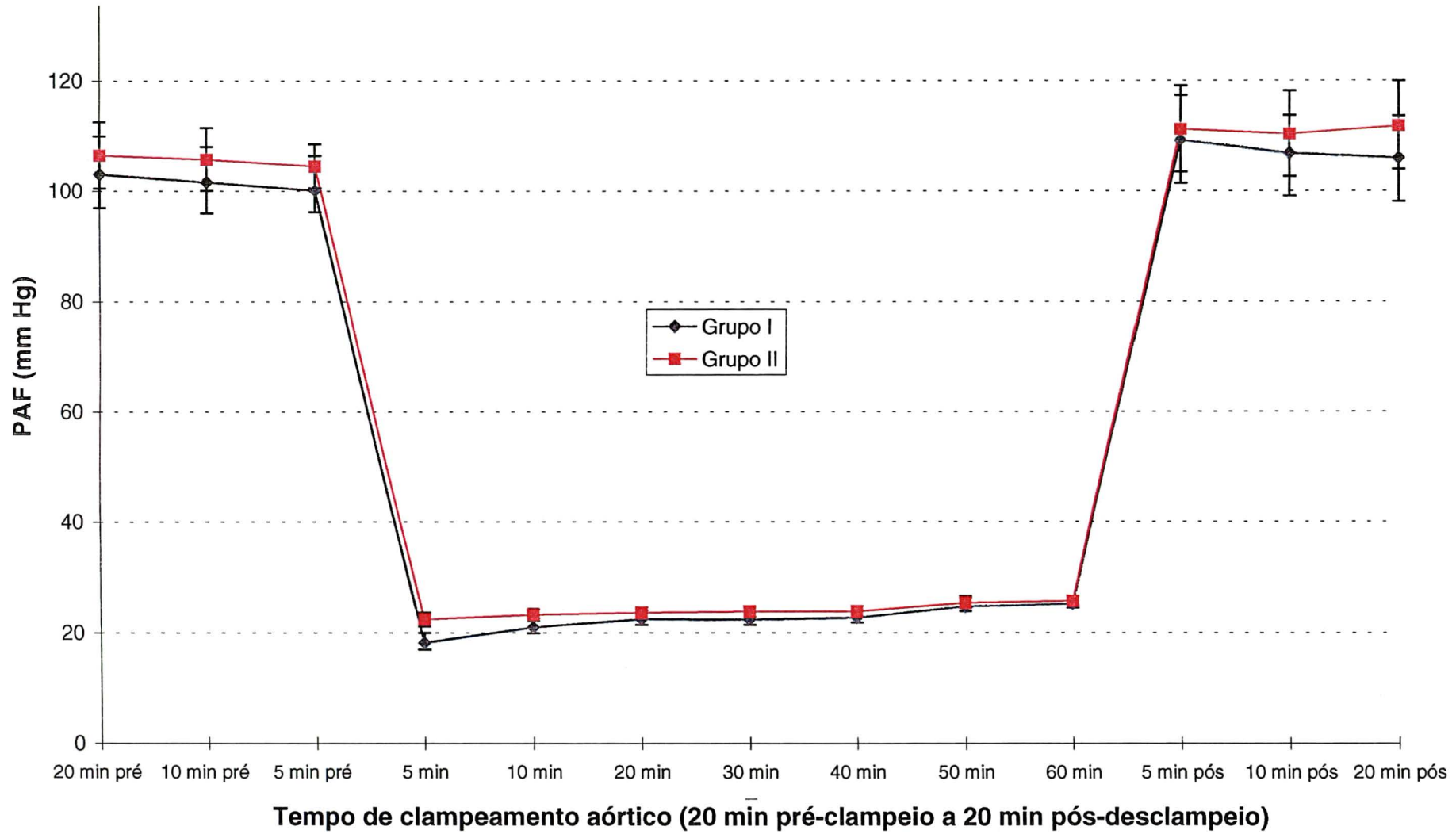


Gráfico 2

### Variação da PLCE nos Grupos I e II durante o curso do experimento

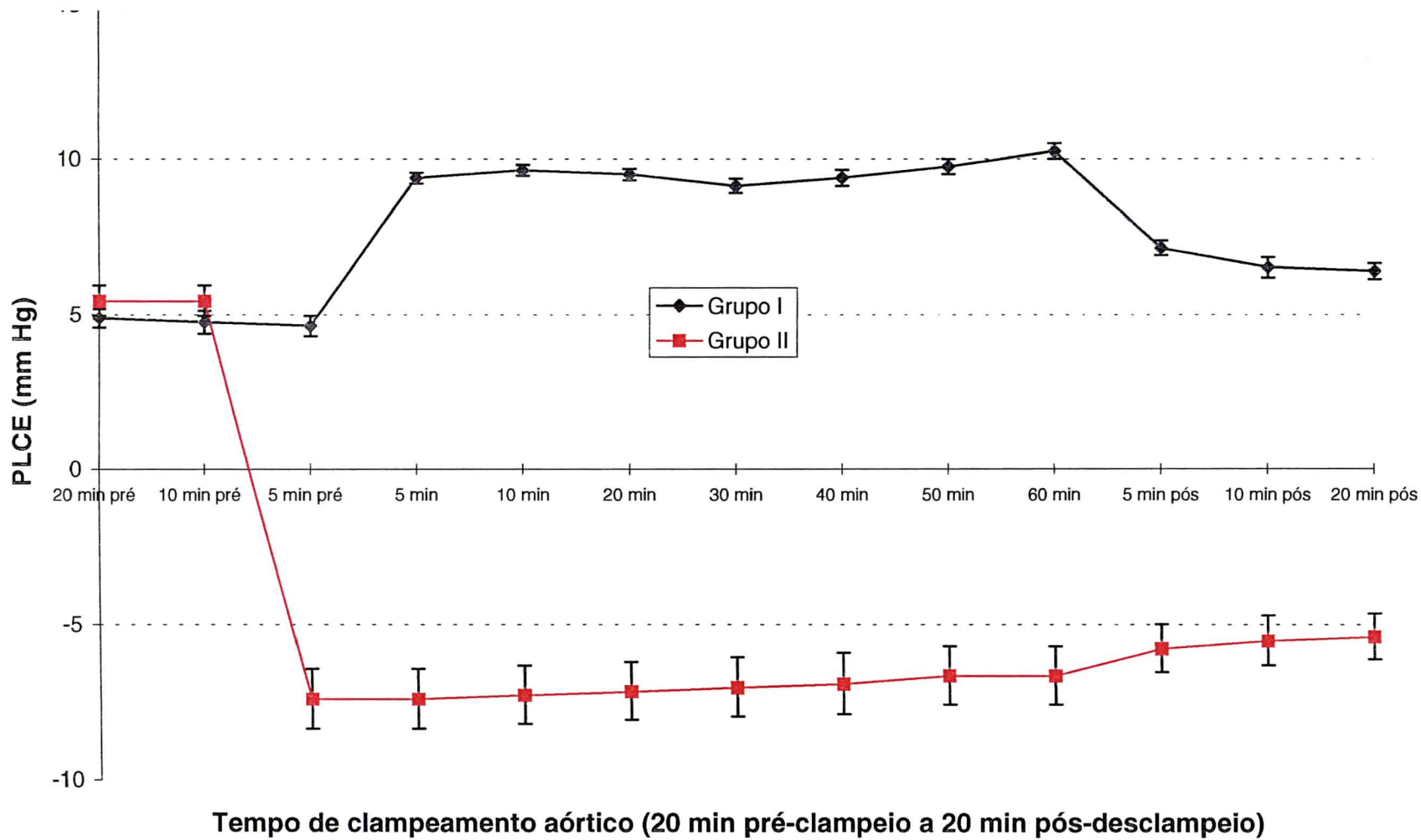


Gráfico 3



## Variação da PPME nos Grupos I e II durante os 60 minutos de *clampeamento* aórtico

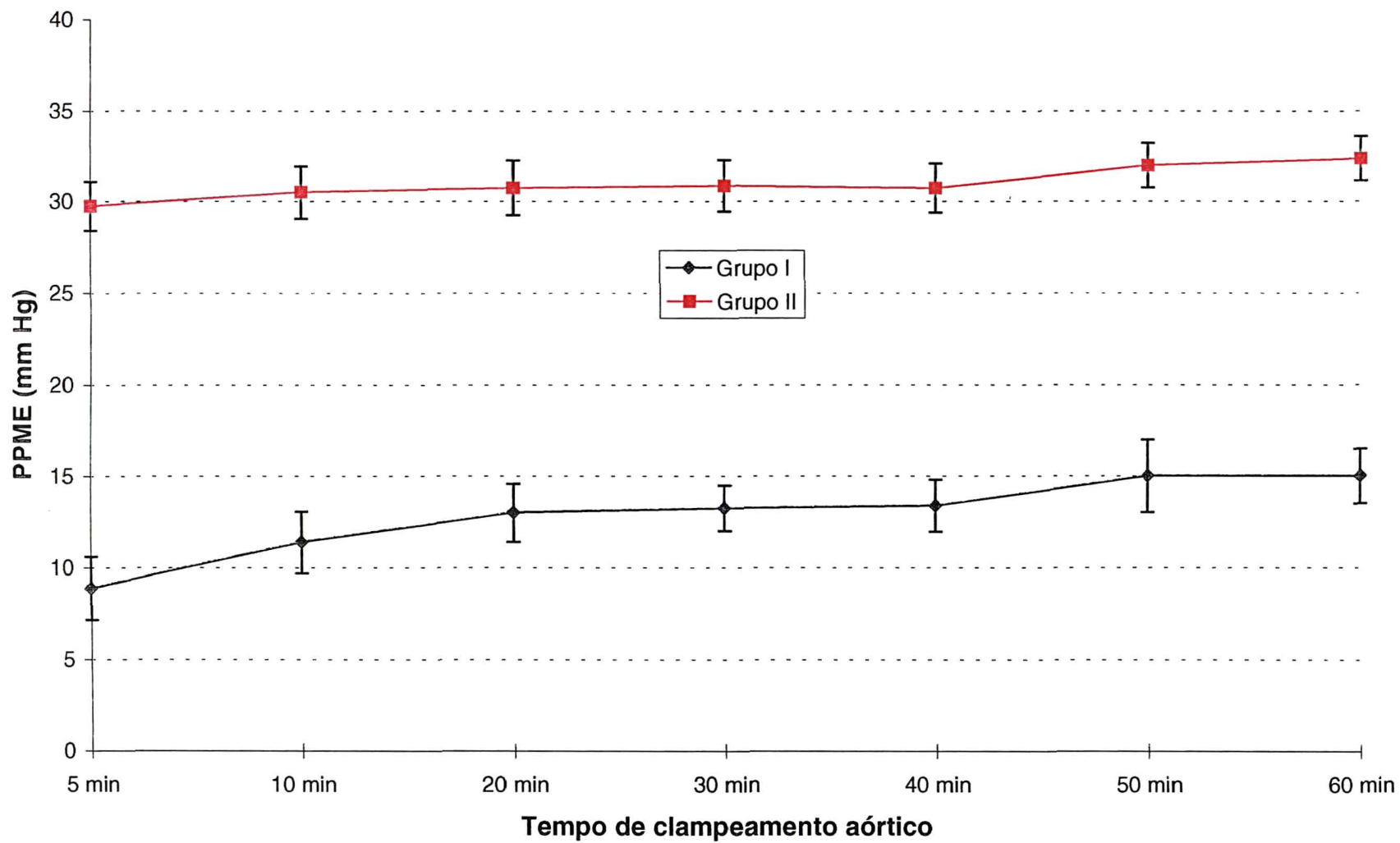
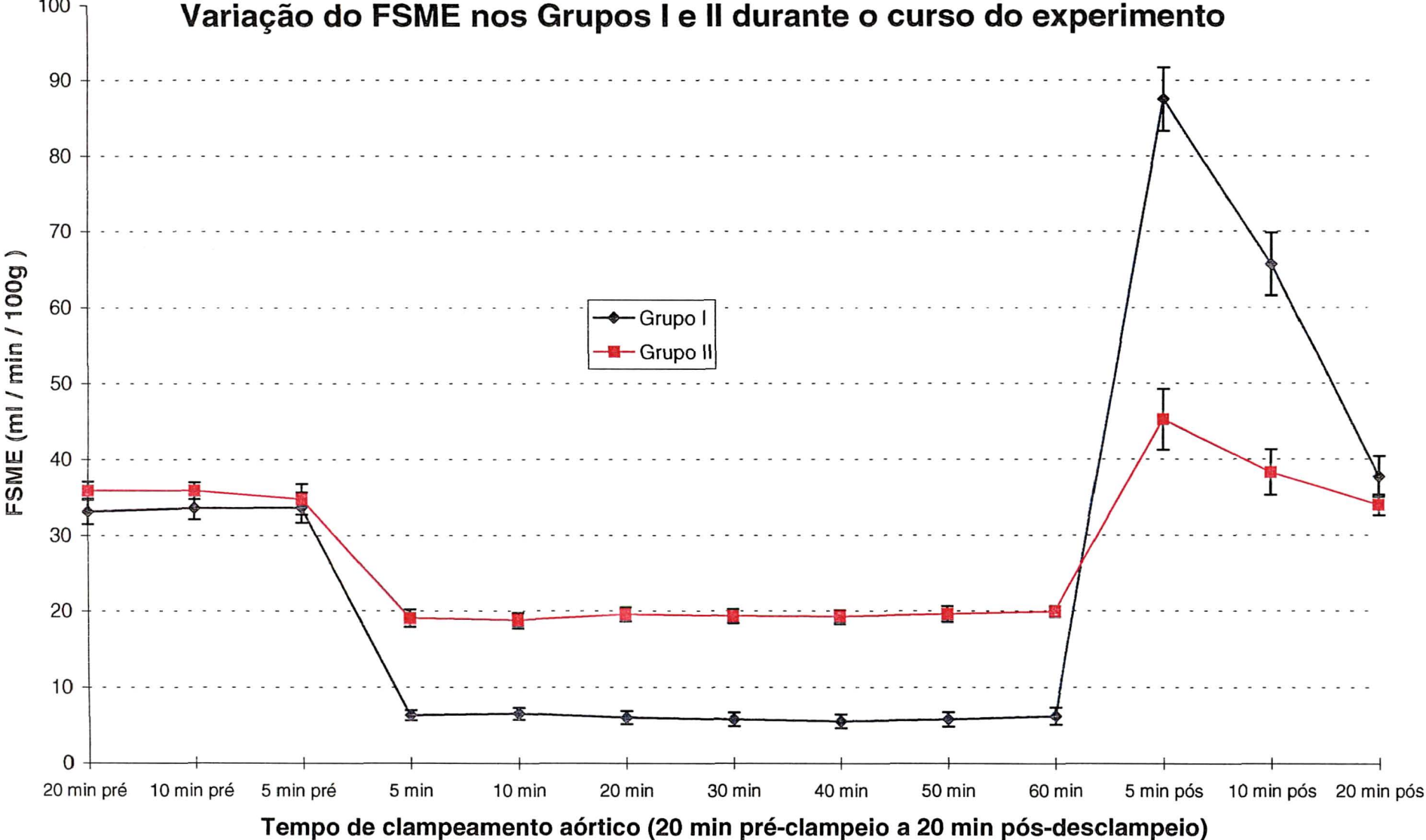


Gráfico 4

**Variação do FSME nos Grupos I e II durante o curso do experimento**



**Gráfico 5**

### 4.3 - Avaliação do Estado Neurológico dos Animais

**Grupo I** (com CAT e sem drenagem do LCE): todos os cães apresentaram paraplegia espástica com ausência de movimento nos membros inferiores (Tarlov 0) (Figura 15).

**Grupo II** (drenagem do LCE seguida de CAT): sete cães (87,5%) andaram normalmente sem qualquer evidência de lesão à medula espinhal durante as 48 horas de observação (Tarlov 4) (Figura 16), e um (12,5%) apresentou paresia caracterizada por boa capacidade para movimentar os membros inferiores, mas incapacidade de manter-se em pé (Tarlov 2).

Os animais do **Grupo II** apresentaram melhor evolução neurológica no pós-operatório, quando comparados aos animais do **Grupo I** ( $p= 0,0003$ ).



FIGURA 15 : Exemplo de animal do **Grupo I** (com CAT e sem drenagem do LCE) que apresentou paraplegia espástica. A microscopia óptica de sua medula espinhal mostrou degeneração da substância cinzenta e morte dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal.



FIGURA 16 : Exemplo de animal do **Grupo II** (drenagem do LCE seguida de CAT) que andou normalmente, sem qualquer evidência de lesão à medula espinhal. A microscopia óptica de sua medula espinhal mostrou que os neurônios motores localizados no corno anterior tinham aspecto normal.

#### 4.4 - Correlação entre o FSME, a PPME e o Estado Neurológico dos Animais

De modo individual, os oito animais do **Grupo I** que apresentaram paraplegia (Tarlov= 0) mostraram uma tendência a baixos valores de FSME durante o CAT (FSME médio=  $6,04 \pm 0,80$  ml/min/100g de tecido) , e a altos valores de FSME durante o período de reperusão ( $87,5 \pm 4,24$  ml/min/100g de tecido aos 5 minutos e  $65,68 \pm 4,16$  ml/min/100g de tecido aos 10 minutos após o *desclameamento* da aorta) (hiperemia ou hiperfluxo de reperusão). Em

contrapartida, os sete animais do **Grupo II** que apresentaram recuperação completa (Tarlov= 4) evidenciaram uma tendência a valores mais elevados de FSME durante o CAT (FSME médio=  $20,09 \pm 0,49$  ml/min/100g de tecido), com pequeno hiperfluxo após o *desclameamento* da aorta torácica ( $41,71 \pm 2,18$  ml/min/100g de tecido aos 5 minutos e  $39,57 \pm 3,13$  ml/min/100g de tecido aos 10 minutos após o *desclameamento* da aorta). O animal do **Grupo II** que apresentou paresia (Tarlov= 2), mostrou um FSME médio durante o CAT de  $14,2$  ml/min/100g de tecido (maior que o dos animais do **Grupo I**, porém menor que o dos sete animais normais do **Grupo II**); este animal também apresentou um alto valor de FSME aos 5 minutos após o *desclameamento* da aorta ( $70$  ml/min/100g de tecido) (Gráfico 5 e Tabelas 8 e 9).

Os oito animais do **Grupo I** que apresentaram paraplegia (Tarlov= 0) mostraram uma tendência a baixos valores de PPME durante o CAT (PPME média=  $12,84 \pm 1,47$  mmHg). Em contrapartida, os sete animais do **Grupo II** que apresentaram recuperação completa (Tarlov= 4) mostraram uma tendência a terem valores mais elevados de PPME durante o CAT (PPME média=  $32,12 \pm 0,71$  mmHg); o animal do **Grupo II** que apresentou paresia (Tarlov= 2), mostrou uma PPME média de  $23,14$  mmHg durante o CAT (maior que a dos animais do **Grupo I**, porém menor que a dos sete animais normais do **Grupo II**)(Gráfico 4 e Tabelas 8 e 9).

## 4.5 - Histologia da Medula Espinhal

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

Os oito animais do **Grupo I** (com CAT e sem drenagem do LCE) apresentaram paraplegia espástica com ausência de movimento nos membros inferiores (Tarlov= 0), e a microscopia óptica de suas medulas espinhais mostrou infarto caracterizado por degeneração da substância cinzenta, hemorragia e morte dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal (Figura 17).

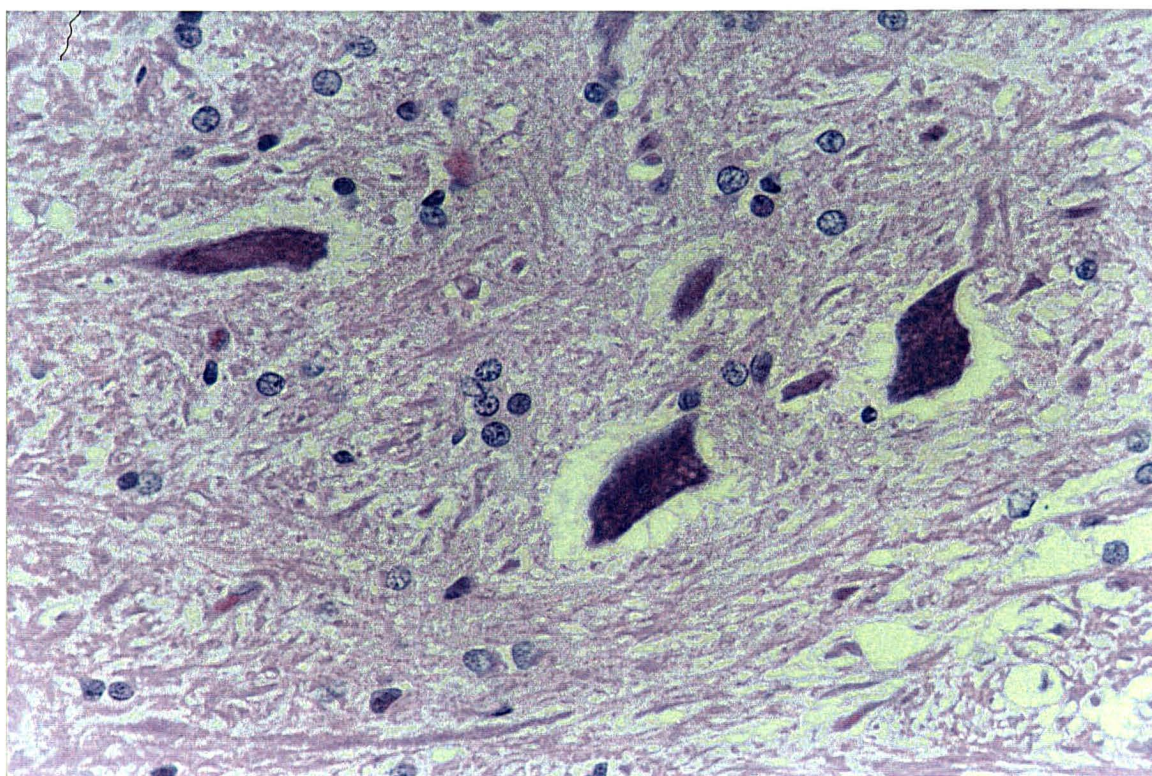


FIGURA 17 : Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal de um dos animais do **Grupo I** (com CAT e sem drenagem do LCE) que apresentou paraplegia após 60 minutos de oclusão da aorta torácica: observa-se degeneração dos neurônios do corno anterior com isquemia do tecido neural circunvizinho (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x).

Sete animais do **Grupo II** (drenagem do LCE seguida de CAT) permaneceram normais do ponto de vista neurológico e a microscopia óptica mostrou que os neurônios motores localizados no corno anterior de suas medulas espinhais tinham aspecto normal, sem evidência de lesão isquêmica à medula espinhal (Figura 18). Em um dos animais do **Grupo II**, que apresentou paresia caracterizada por boa capacidade para movimentar os membros inferiores mas incapacidade de manter-se em pé (Tarlov= 2), a microscopia óptica da medula espinhal mostrou lesão neuronal de menor extensão quando comparada à dos animais que ficaram paraplégicos: alguns neurônios motores do corno anterior tinham aspecto normal, enquanto outros encontravam-se degenerados (Figura 19).

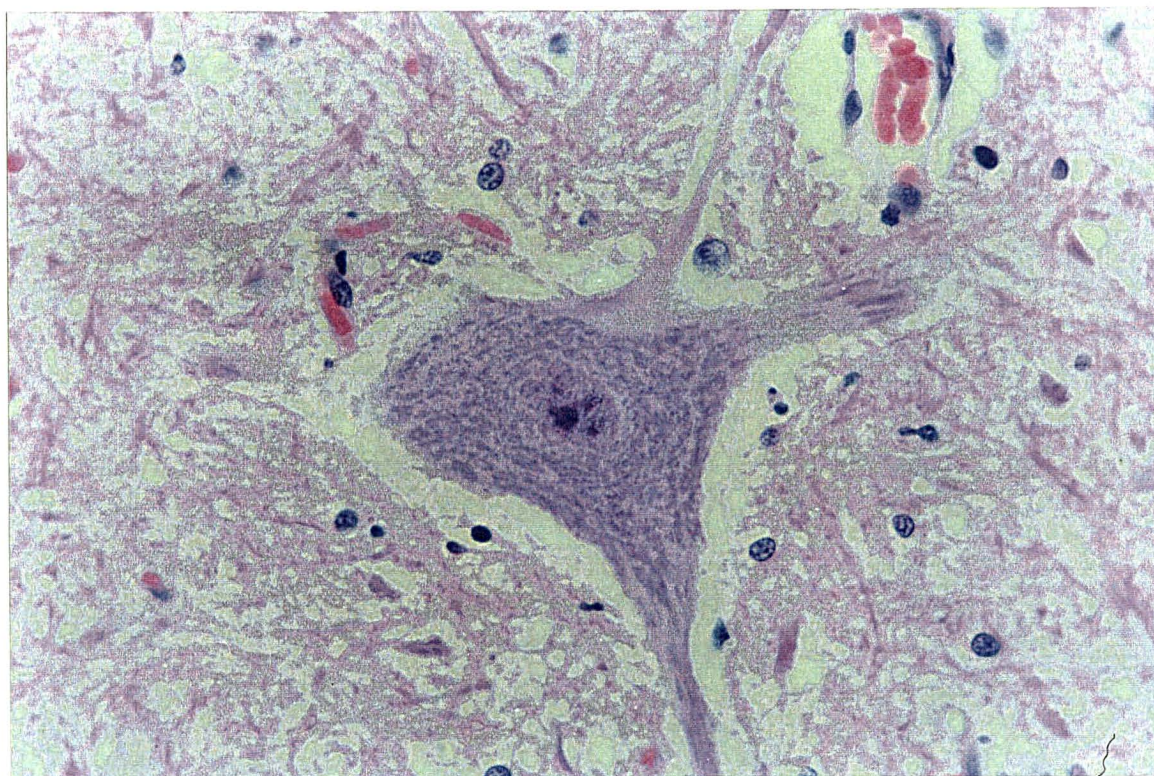


FIGURA 18: Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal de um dos animais do **Grupo II** (Tarlov= 4), mostrando aspecto histológico normal (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x).

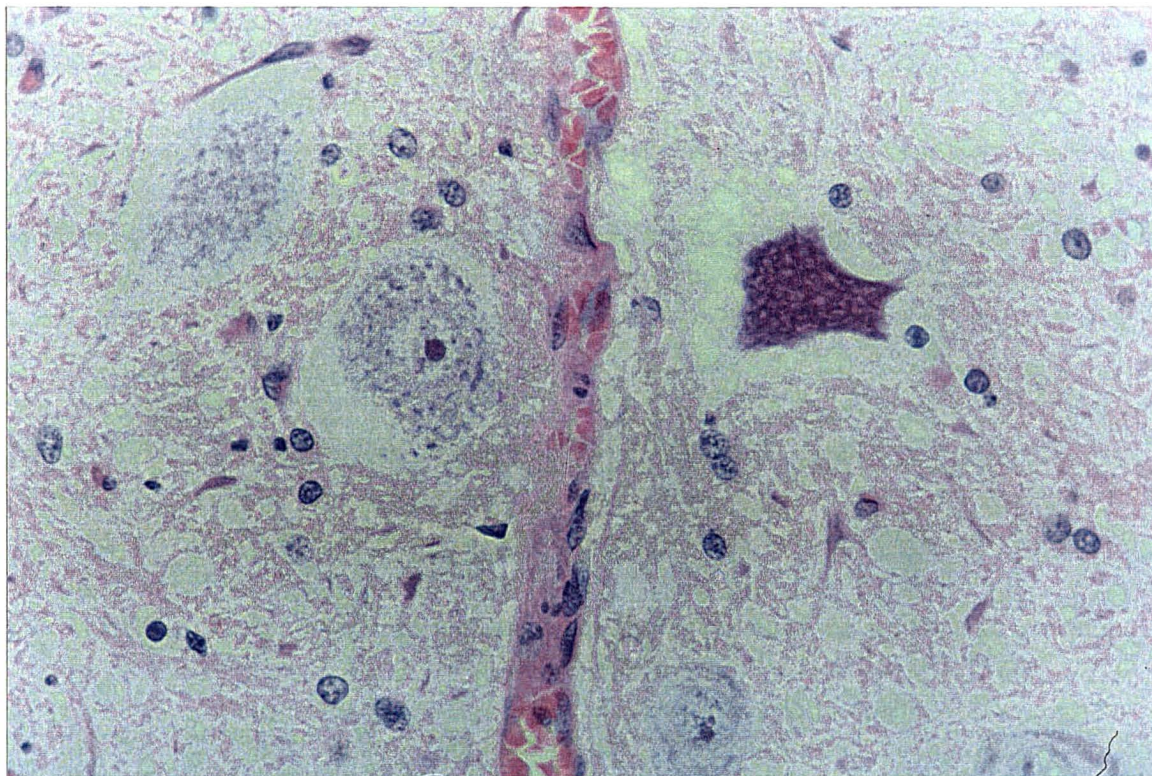


FIGURA 19 : Microscopia óptica da substância cinzenta da medula espinhal do único animal parético (Tarlov= 2) do **Grupo II**, mostrando que alguns neurônios do corno anterior da medula espinhal tinham aspecto normal, enquanto outros encontravam-se degenerados (Hematoxilina-eosina, aumento de 400x).



**5- Discussão**

## 5 - Discussão

Atualmente, a paraplegia causada por isquemia da medula espinhal é uma das complicações mais temidas após o reparo dos aneurismas da aorta toracoabdominal. A taxa de paraplegia varia de 6,5% a 40% em várias grandes séries da literatura, dependendo da extensão do envolvimento aórtico no processo aneurismático, da presença ou ausência de dissecção, e do tempo de *clampeamento* da aorta (SAFI et al., 1998; ACHER et al., 1998; HOLLIER, 1987; CRAWFORD & RUBIO, 1973; LIVESAY et al., 1985; HOLLIER et al., 1992; LASCHINGER et al., 1987; CRAWFORD et al., 1981; SVENSSON et al., 1993; KATZ et al., 1981).

A injúria à medula espinhal é causada por vários fatores como a trombose ou embolização de artérias intercostais críticas, interrupção permanente de um vaso importante na irrigação da medula espinhal, e, principalmente, pela isquemia prolongada da medula espinhal durante o período de *clampeamento* aórtico, uma vez que a artéria de Adamkiewicz (ou artéria radicular magna, que é a principal artéria a irrigar a medula espinhal) fica situada distalmente ao *clamp* utilizado para ocluir a aorta torácica. Ao mesmo tempo, a PLCE aumenta de 5 a 10 mmHg (HOLLIER, 1987) fazendo com que a perfusão arterial da medula espinhal diminua ainda mais.

Vários investigadores (MIYAMOTO et al., 1960; BLAISDELL & COOLEY, 1962) têm demonstrado, em modelo canino, que a drenagem do LCE realizada antes do CAT diminui significativamente a incidência de paraplegia. Recente estudo experimental realizado por nossa equipe (MENDONÇA, 1997) confirmou a eficácia da drenagem do LCE em aumentar a PPME e diminuir a incidência de dano neurológico em cães após o CAT; a variável que utilizamos para a avaliação da perfusão arterial da medula espinhal foi um parâmetro indireto (pressão média de perfusão arterial da medula espinhal = PPME). Resultados clínicos promissores têm sido relatados com o uso desta técnica empregada isoladamente ou em conjunto com outros métodos de proteção da medula espinhal (McCULLOUGH et al., 1988; JACOBS et al., 1999; SAFI et al., 1997; HOLLIER et al., 1988).

Até recentemente, os esforços para se evitar a lesão isquêmica que pode acometer a medula espinhal durante o CAT vinham sendo prejudicados pela falta de um método eficaz para a monitorização intraoperatória contínua da microcirculação da medula espinhal. O surgimento de uma nova técnica capaz de medir o FSME de modo atraumático e em tempo real (fluxometria utilizando a tecnologia Laser-Doppler), deu-nos a oportunidade de estudar com mais profundidade as alterações de perfusão que ocorrem na microcirculação da medula espinhal e que podem estar envolvidas na gênese da paraplegia. Com o objetivo de melhor entender tais mecanismos, o presente estudo foi focado na determinação das variações do FSME em cães durante o CAT, com ou sem drenagem do LCE, utilizando a tecnologia Laser-Doppler. Os fatores previamente identificados que poderiam influenciar na medição do FSME (hematócrito, mudanças na temperatura do tecido em questão, iluminação do local onde se realiza o experimento e coágulos de sangue ou qualquer outro tecido que obscureça a interface

laser-tecido) foram mantidos constantes nos dois grupos de animais, para que se obtivesse valores confiáveis na mensuração do FSME.

Utilizando um modelo experimental e um tempo de oclusão da aorta torácica que produziram altas taxas de paraplegia (MIYAMOTO et al., 1960; BLAISDELL & COOLEY, 1962; MENDONÇA, 1997), demonstramos que a drenagem do LCE não só diminuiu a incidência de injúria neurológica mas também causou um significativo aumento no FSME durante o CAT, em relação aos animais não submetidos à drenagem do LCE. A drenagem do LCE também aumentou significativamente a PPME durante o CAT nos cães do **Grupo II**.

Os padrões observados na variação do FSME durante os períodos de isquemia e reperfusão neste modelo canino de paraplegia, indicam que a técnica da FLD é um método capaz de fornecer estimativas estáveis e reproduzíveis do FSME, com alta resolução temporal. Os valores absolutos de FSME obtidos através do uso desta técnica, em nosso modelo canino, mostraram alta reprodutibilidade: aos 20, 10 e 5 minutos pré-CAT o FSME, nos dois grupos de animais, era praticamente igual (exemplo: FSME aos 20 minutos pré-CAT=  $33,15 \pm 1,68$  ml/min/100g de tecido no **Grupo I** e  $35,87 \pm 1,19$  ml/min/100g de tecido no **Grupo II**) (Gráfico 5 e Tabelas 8 e 9). Os valores citados são ainda comparáveis aos valores de FSME pré-CAT em cães obtidos por outros pesquisadores que utilizaram a FLD (RHEE et al., 1996) ou a técnica das microesferas radioativas (MARCUS et al., 1977).

O CAT causou uma diminuição de 81,15% no FSME nos animais do **Grupo I**. LINDSBERG et al. (1992) observaram uma queda semelhante no FSME de coelhos após oclusão da aorta abdominal, utilizando a FLD. AADAHL et al. (1990), utilizando CAT em

suínos, observaram uma diminuição de 91% (imediatamente após o CAT) e de 60% (aos 5 minutos após o CAT) no FSME medido pela FLD. Medições do fluxo sanguíneo com microesferas radioativas também mostraram que o FSME diminuiu aproximadamente 90% durante o *clampeamento* aórtico (GELMAN et al., 1983).

Após o *desclampeamento* aórtico foi observado um hiperfluxo significativo na microcirculação da medula espinhal dos animais do **Grupo I** (aumentos no FSME de 164% e de 98% em relação aos valores de base aos 5 e 10 minutos após o *desclampeamento* aórtico). YAMADA et al. (1998), utilizando oclusão da aorta torácica em gatos, observaram hiperfluxos semelhantes na medula espinhal dos animais durante o período de reperfusão (aumentos no FSME de aproximadamente 200% em relação aos valores de base).

O presente estudo confirmou que, além da drenagem do LCE ter aumentado significativamente o FSME durante o CAT nos animais do **Grupo II**, ela diminuiu significativamente a hiperemia de reperfusão (Gráfico 5).

Houve boa correlação entre o FSME, a PPME e o estado neurológico pós-operatório dos animais. Tanto o baixo FSME durante o CAT quanto o hiperfluxo de reperfusão (observado após o *desclampeamento* aórtico) foram associados a uma piora no estado neurológico pós-operatório. Os oito animais paraplégicos do **Grupo I** mostraram uma tendência a baixos valores de FSME durante o CAT (FSME médio= 6,04 ml/min/100g de tecido), e a altos valores de FSME durante o período de reperfusão (87,5 ml/min/100g de tecido aos 5 minutos e 65,68 ml/min/100g de tecido aos 10 minutos após o *desclampeamento* da aorta). Em contrapartida, os sete animais neurologicamente normais do **Grupo II**

mostraram uma tendência a terem valores mais elevados de FSME durante o CAT (FSME médio= 20,09 ml/min/100g de tecido), com pouco ou nenhum hiperfluxo após o *desclampamento* da aorta torácica (41,71 ml/min/100g de tecido aos 5 minutos e 39,57 ml/min/100g de tecido aos 10 minutos após o *desclampamento* da aorta). O único animal do **Grupo II** que apresentou paresia mostrou um FSME médio durante o CAT de 14,2 ml/min/100g de tecido (maior que o dos animais do **Grupo I**, porém menor que o dos sete animais normais do **Grupo II**); este animal também apresentou um hiperfluxo na medula espinhal aos 5 minutos após o *desclampamento* da aorta (70 ml/ min/100g de tecido) (Gráfico 5 e Tabelas 8 e 9). A PPME média durante o CAT nos oito animais paraplégicos do **Grupo I** foi de 12,84 mmHg. Os sete animais neurologicamente normais do **Grupo II** apresentaram uma PPME média de 32,12 mmHg; o animal do **Grupo II** que apresentou paresia mostrou uma PPME média de 23,14 mmHg durante o CAT (maior que a dos animais do **Grupo I**, porém menor que a dos sete animais normais do **Grupo II**)(Gráfico 4 e Tabelas 8 e 9).

Duas informações importantes são aparentes nos dados obtidos em nosso estudo: a) a drenagem do LCE realizada antes da oclusão aórtica permitiu uma perfusão adequada da medula espinhal e diminuiu de forma significativa a incidência de complicações neurológicas observadas após o CAT, e b) o marcante hiperfluxo na medula espinhal durante a reperfusão, observado nos animais do **Grupo I**, não foi visto nos animais neurologicamente normais do **Grupo II**; esta hiperemia de reperfusão está provavelmente relacionada ao insulto isquêmico à medula espinhal.

Embora tanto o fluxo sanguíneo mínimo quanto a duração da isquemia tolerada pela medula espinhal sejam desconhecidos, existem certas áreas do tecido cerebral que, quando sujeitas a um fluxo sanguíneo marginal, podem existir em estado não-funcional, porém reversível (MEYER et al., 1986; SUNDT et al., 1986; SUNDT et al., 1981). Pequenos aumentos no fluxo sanguíneo, quando essa situação de isquemia cerebral reversível é alcançada, podem resultar em rápida recuperação; por outro lado, uma completa perda funcional pode ocorrer caso o fluxo sanguíneo continue a diminuir (MEYER et al., 1986; SUNDT et al., 1986; SUNDT et al., 1981; HOLLIER, 1987). Se os neurônios da medula espinhal reagem à isquemia da mesma forma que os neurônios do cérebro, a manutenção do fluxo sanguíneo para as regiões da medula espinhal que sofrem isquemia durante o CAT torna-se importante. Mesmo com pressões aórticas distais ao CAT relativamente baixas, pequenos aumentos no FSME, como os que ocorrem após a drenagem do LCE, podem permitir uma melhora suficiente na PPME e no FSME para evitar a injúria neurológica (HOLLIER, 1987).

A segunda informação importante obtida de nosso estudo é que a drenagem do LCE está associada a uma marcada diminuição no hiperfluxo de reperfusão observado após o *desclampamento* aórtico. Por exemplo, a reperfusão que ocorre após a isquemia cerebral pode resultar em lesão causada por alterações na barreira hemato-encefálica ou em diminuição da perfusão devido ao edema cerebral (SUNDT et al., 1986; SUNDT & WALTZ, 1971). Se o hiperfluxo de reperfusão causa o dano neurológico, contribui para a seqüela, ou é apenas uma reação à lesão ainda não está claro.

A magnitude do hiperfluxo de reperfusão parece ser um bom índice para se avaliar o grau de lesão (induzido pela isquemia) a que foram submetidos os mecanismos de auto-

regulação vascular da medula espinhal. Portanto, a redução na PLCE durante condições de baixo FSME parece oferecer proteção para a manutenção do funcionamento adequado dos mecanismos que regulam a microcirculação da medula espinhal.

Nosso estudo demonstrou que: a) a FLD foi capaz de monitorizar a microcirculação da medula espinhal (medir o FSME) neste modelo canino de paraplegia; b) o FSME diminuiu significativamente durante o CAT; c) a drenagem do LCE realizada nos cães do **Grupo II** foi eficaz na prevenção da paraplegia após o CAT, e seu efeito protetor foi devido à redução na PLCE, com o conseqüente aumento no FSME e na PPME durante o CAT; a drenagem do LCE ainda diminuiu significativamente o hiperfluxo de reperfusão após o *desclameamento* da aorta torácica, e d) um FSME médio maior que 20 ml/min/100g e uma PPME média maior que 30 mmHg (durante o CAT) foram necessários para a manutenção da viabilidade dos neurônios do corno anterior da medula espinhal utilizando o modelo canino em questão e durante os intervalos de tempo analisados neste estudo.

Baseados nos dados do nosso estudo, a monitorização e drenagem do LCE parecem ser atrativas no manejo de pacientes portadores de extensos aneurismas da aorta toracoabdominal que necessitem de tratamento cirúrgico. Embora a drenagem do LCE não restaure a PPME e o FSME aos níveis normais, ela desencadearia um aumento na perfusão da medula que poderia prolongar o tempo de tolerância da medula espinhal à isquemia causada pelo CAT, permitindo mais tempo para que a operação fosse realizada e, provavelmente, diminuindo as taxas de paraplegia pós-operatória num grupo selecionado de pacientes .



## 5.1 - Perspectivas para o futuro

Utilizando esta mesma linha de pesquisa, novos métodos experimentais de proteção à medula espinhal serão testados em seguida, na tentativa de obtermos métodos alternativos clinicamente relevantes que possam ser usados, num futuro próximo, para proteger a medula espinhal de pacientes que venham a se submeter a operações que exijam a oclusão temporária da aorta torácica, tais como:

- a) uso de *shunts* aorto-femorais (na tentativa de se aumentar a pressão distal ao local da oclusão aórtica, aumentando assim a PPME e o FSME),
- b) uso de papaverina intratecal (na tentativa de se provocar vasodilatação das artérias que supõem a medula espinhal),
- c) uso de bloqueadores dos canais de cálcio de ação neuroseletiva (como a droga nimodipina, na tentativa de se amenizar a lesão por reperfusão causada pelo rápido influxo de cálcio nos neurônios que ocorre após o *desclameamento* da aorta), e
- d) hipotermia regional do espaço subaracnóideo (na tentativa de se diminuir a taxa metabólica basal da medula espinhal e preservar-se os neurônios durante o período do *clameamento* aórtico).

Utilizando o *Laserflo® Blood Perfusion Monitor* poderemos medir o fluxo sanguíneo capilar real na medula espinhal nos animais dos grupos controle (*clampeados*) e experimental (*clampeados* e protegidos por um ou mais dos métodos citados acima ). Isto representará um avanço importante, pois poderemos avaliar com mais clareza a influência que os variados métodos experimentais de proteção à medula espinhal têm em seu fluxo sanguíneo capilar.

## **6- Conclusões**

## 6 - Conclusões

1 ) A FLD é uma técnica eficaz na verificação do FSME durante períodos de isquemia e reperfusão neste modelo de paraplegia canina, tendo sido capaz de oferecer estimativas estáveis e reproduzíveis da microcirculação da medula espinhal, com alta resolução temporal.

2 ) O FSME diminui significativamente durante o CAT.

3 ) A drenagem do LCE, realizada nos cães do **Grupo II**, é eficaz na prevenção da paraplegia após o CAT, e seu efeito protetor é devido à redução na PLCE, com o conseqüente aumento no FSME e na PPME durante o CAT. A drenagem do LCE ainda diminui significativamente o hiperfluxo de reperfusão após o *desclameamento* da aorta torácica.

4 ) Um FSME médio maior que 20 ml/min/100g e uma PPME média maior que 30 mmHg (durante o CAT) são necessários para a manutenção da viabilidade dos neurônios do corno anterior da medula espinhal utilizando o modelo canino em questão e durante os intervalos de tempo analisados neste estudo.



TABELA 1

Valores- p do teste “t” de Student ou do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney na comparação dos **Grupos I e II** nas variáveis pesquisadas (PAF, PAC, PLCE, FSME, T e PPME), e nos intervalos de tempo analisados

VARIÁVEL	Gaussianidade	Teste	Valor- p	DIFERENÇA
<b>20 min pré-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,71	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,62	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,35	Não significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,21	Não significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,3355	Não significativa
<b>10 min pré-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,64	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,56	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,28	Não significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,25	Não significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,2247	Não significativa
<b>5 min pré-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,57	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,61	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,70	Não significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,0695	Não significativa
<b>5 min pós-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,078	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,67	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,0717	Não significativa
PPME	Não	Mann-Whitney	p= 0,0009	Significativa
<b>10 min pós-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,28	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,24	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,2001	Não significativa
PPME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa

TABELA 1

Valores- p do teste “t” de Student ou do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney na comparação dos Grupos I e II nas variáveis pesquisadas (PAF, PAC, PLCE, FSME, T e PPME), e nos intervalos de tempo analisados

VARIÁVEL	Gaussianidade	Teste	Valor-p	DIFERENÇA
<b>20 min pós-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,56	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,41	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,1991	Não significativa
PPME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
<b>30 min pós-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,36	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,44	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,2456	Não significativa
PPME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
<b>40 min pós-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,52	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,36	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,0914	Não significativa
PPME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
<b>50 min pós-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,77	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,37	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,2427	Não significativa
PPME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa

TABELA 1

Valores- p do teste “t” de Student ou do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney na comparação dos **Grupos I e II** nas variáveis pesquisadas (PAF, PAC, PLCE, FSME, T e PPME), e nos intervalos de tempo analisados

VARIAVEL	Gaussianidade	Teste	Valor-p	DIFERENÇA
<b>60 min pós-clampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,76	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,68	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,0941	Não significativa
PPME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
<b>5 min pós-desclampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,86	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,86	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,1850	Não significativa
<b>10 min pós-desclampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,74	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,61	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,0001	Significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,1850	Não significativa
<b>20 min pós-desclampeio</b>				
PAF	Sim	“t” de Student	p= 0,60	Não significativa
PAC	Sim	“t” de Student	p= 0,56	Não significativa
PLCE	Sim	“t” de Student	p= 0,0000	Significativa
FSME	Sim	“t” de Student	p= 0,24	Não significativa
T	Não	Mann-Whitney	p= 0,1939	Não significativa



TABELA 2

Valores da PAF (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré-clampeio até 20 minutos após o desclampeamento da aorta)

	20 min pré-clampeio	10 min pré-clampeio	5 min pré-clampeio	5 min pós-clampeio	10 min pós-clampeio	20 min pós-clampeio
PAF GI	103mmHg $\pm$ 6.9	101.6mmHg $\pm$ 6.4	100.1mmHg $\pm$ 6.3	18.2mmHg $\pm$ 1.7	21mmHg $\pm$ 1.6	22.5mmHg $\pm$ 1.5
PAF GII	106.5mmHg $\pm$ 6	105.7mmHg $\pm$ 5.7	104.5mmHg $\pm$ 4	22.4mmHg $\pm$ 1.2	23.2mmHg $\pm$ 1	23.6mmHg $\pm$ 1

	30 min pós-clampeio	40 min pós-clampeio	50 min pós-clampeio	60 min pós-clampeio	5 min pós-desclampeio	10 min pós-desclampeio	20 min pós-desclampeio
PAF GI	22.4mmHg $\pm$ 1.3	22.7mmHg $\pm$ 1.4	24.7mmHg $\pm$ 1.9	25.2mmHg $\pm$ 1.4	109.2mmHg $\pm$ 8.2	106.9mmHg $\pm$ 6.8	106mmHg $\pm$ 7.5
PAF GII	23.9mmHg $\pm$ 1	23.9mmHg $\pm$ 0.9	25.4mmHg $\pm$ 0.9	25.7mmHg $\pm$ 0.7	111.2mmHg $\pm$ 7.9	110.4mmHg $\pm$ 7.8	111.9 mmHg $\pm$ 8

TABELA 3

Valores da PAC (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos pré-clampeio até 20 minutos após o desclampeamento da aorta)

	20 min pré-clampeio	10 min pré-clampeio	5 min pré-clampeio	5 min pós-clampeio	10 min pós-clampeio	20 min pós-clampeio
PAC GI	102,2mmHg $\pm$ 6,9	101,4mmHg $\pm$ 6,2	101,1mmHg $\pm$ 6,2	138,1mmHg $\pm$ 7	138mmHg $\pm$ 5,5	141,7mmHg $\pm$ 5,4
PAC GII	107mmHg $\pm$ 6,3	106,5mmHg $\pm$ 6	105,1mmHg $\pm$ 4,3	141,6mmHg $\pm$ 3,6	146,7mmHg $\pm$ 4,6	147,6mmHg $\pm$ 4,2

	30 min pós-clampeio	40 min pós-clampeio	50 min pós-clampeio	60 min pós-clampeio	5 min pós-desclampeio	10 min pós-desclampeio	20 min pós-desclampeio
PAC GI	141,1mmHg $\pm$ 5,9	142mmHg $\pm$ 6,3	142,1mmHg $\pm$ 7,2	140,1mmHg $\pm$ 7,4	110,1mmHg $\pm$ 8	106,9mmHg $\pm$ 7,2	106,2mmHg $\pm$ 7,9
PAC GII	146,7mmHg $\pm$ 3,9	149,2 mmHg $\pm$ 4,1	150,2mmHg $\pm$ 5	144mmHg $\pm$ 5,2	112,2mmHg $\pm$ 8,3	112,4mmHg $\pm$ 7,8	112,9mmHg $\pm$ 7,9

TABELA 4

Valores da PLCE (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos *pré-clampeio* até 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta)

	20 min pré-clampeio	10 min pré-clampeio	5 min pré-clampeio	5 min pós-clampeio	10 min pós-clampeio	20 min pós-clampeio
PLCE GI	4,9mmHg $\pm$ 0,3	4,7mmHg $\pm$ 0,4	4,6mmHg $\pm$ 0,3	9,4mmHg $\pm$ 0,2	9,6mmHg $\pm$ 0,2	9,5mmHg $\pm$ 0,2
PLCE GII	5,4mmHg $\pm$ 0,5	5,4mmHg $\pm$ 0,5	-7,4mmHg $\pm$ 1	-7,4mmHg $\pm$ 1	-7,2mmHg $\pm$ 0,9	-7,1mmHg $\pm$ 0,9

	30 min pós-clampeio	40 min pós-clampeio	50 min pós-clampeio	60 min pós-clampeio	5 min pós-desclampeio	10 min pós-desclampeio	20 min pós-desclampeio
PLCE GI	9,1mmHg $\pm$ 0,2	9,4mmHg $\pm$ 0,3	9,7mmHg $\pm$ 0,2	10,2mmHg $\pm$ 0,2	7,1mmHg $\pm$ 0,2	6,5mmHg $\pm$ 0,3	6,4mmHg $\pm$ 0,3
PLCE GII	-7mmHg $\pm$ 1	-6,9mmHg $\pm$ 1	-6,6mmHg $\pm$ 0,9	-6,6mmHg $\pm$ 0,9	-5,7mmHg $\pm$ 0,8	-5,5 mmHg $\pm$ 0,8	-5,4mmHg $\pm$ 0,7

TABELA 5

Valores do FSME (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento (de 20 minutos *pré-clampeio* até 20 minutos após o *desclampeamento* da aorta)

Observação: o FSME foi relatado em ml / min / 100 gramas de tecido

	20 min pré-clampeio	10 min pré-clampeio	5 min pré-clampeio	5 min pós-clampeio	10 min pós-clampeio	20 min pós-clampeio
FSME GI	33,1 $\pm$ 1,7	33,6 $\pm$ 1,5	33,7 $\pm$ 2	6,3 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,8	6 $\pm$ 0,9
FSME GII	35,9 $\pm$ 1,2	35,9 $\pm$ 1	34,8 $\pm$ 2	19,1 $\pm$ 1,1	18,8 $\pm$ 1	19,6 $\pm$ 0,9

	30 min pós-clampeio	40 min pós-clampeio	50 min pós-clampeio	60 min pós-clampeio	5 min pós-desclampeio	10 min pós-desclampeio	20 min pós-desclampeio
FSME GI	5,8 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,9	5,8 $\pm$ 1	6,2 $\pm$ 1,1	87,5 $\pm$ 4,2	65,7 $\pm$ 4,2	37,7 $\pm$ 2,7
FSME GII	19,3 $\pm$ 0,9	19,2 $\pm$ 0,9	19,6 $\pm$ 1	19,9 $\pm$ 0,7	45,2 $\pm$ 4	38,2 $\pm$ 3	33,9 $\pm$ 1,4

TABELA 6

Valores da T (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o curso do experimento  
(de 20 minutos pré-clampeio até 20 minutos após o desclampeamento da aorta)

	20 min pré-clampeio	10 min pré-clampeio	5 min pré-clampeio	5 min pós-clampeio	10 min pós-clampeio	20 min pós-clampeio
T GI	35,2°C $\pm$ 0,27	35,1°C $\pm$ 0,26	35,1°C $\pm$ 0,27	35,1°C $\pm$ 0,29	35,1°C $\pm$ 0,26	35,1°C $\pm$ 0,28
T GII	35,6°C $\pm$ 0,16	35,6°C $\pm$ 0,16	35,7°C $\pm$ 0,13	35,7°C $\pm$ 0,14	35,6°C $\pm$ 0,13	35,6°C $\pm$ 0,14

	30 min pós-clampeio	40 min pós-clampeio	50 min pós-clampeio	60 min pós-clampeio	5 min pós-desclampeio	10 min pós-desclampeio	20 min pós-desclampeio
T GI	35,1°C $\pm$ 0,26	35,1°C $\pm$ 0,26	35,1°C $\pm$ 0,33	35,1°C $\pm$ 0,27	35,1°C $\pm$ 0,28	35,1°C $\pm$ 0,27	35,1°C $\pm$ 0,29
T GII	35,6°C $\pm$ 0,15	35,6°C $\pm$ 0,13	35,6°C $\pm$ 0,14	35,6°C $\pm$ 0,14	35,6°C $\pm$ 0,14	35,6°C $\pm$ 0,15	35,6°C $\pm$ 0,12

TABELA 7

Valores da PPME (média  $\pm$  erro padrão) nos dois grupos durante o período do *clampeamento* aórtico (de 5 minutos a 60 minutos após o *clampeamento* aórtico)

	20 min pré-clampeio	10 min pré-clampeio	5 min pré-clampeio	5 min pós-clampeio	10 min pós-clampeio	20 min pós-clampeio
PPME GI	-----	-----	-----	8,9mmHg $\pm$ 1,7	11,4mmHg $\pm$ 1,7	13mmHg $\pm$ 1,6
PPME GII	-----	-----	-----	29,7mmHg $\pm$ 1,3	30,5mmHg $\pm$ 1,4	30,7mmHg $\pm$ 1,5

	30 min pós-clampeio	40 min pós-clampeio	50 min pós-clampeio	60 min pós-clampeio	5 min pós-desclampeio	10 min pós-desclampeio	20 min pós-desclampeio
PPME GI	13,2mmHg $\pm$ 1,2	13,4mmHg $\pm$ 1,4	15mmHg $\pm$ 2	15mmHg $\pm$ 1,5	-----	-----	-----
PPME GII	30,9mmHg $\pm$ 1,4	30,7mmHg $\pm$ 1,3	32mmHg $\pm$ 1,2	32,4mmHg $\pm$ 1,2	-----	-----	-----

Tabela 8: Dados dos Animais do Grupo I

Cao #	8	6	4	1	10	12	14	15	Média	Erro padrão	Desvio Padrão
Peso	15	18	15	16	13	15	13	12	14,625	0,679751744	1,922609833
VG	37,8	38	40	40	34,8	35,2	30,6	45,6	37,75	1,570615493	4,442328862
<b>20min pré-clampeio</b>											
PAF	128	125	91	122	89	103	75	91	103	6,992409808	19,7773319
PAC	127	123	89	122	87	103	76	91	102,25	6,888850946	19,48442602
PLCE	6	5	4	5	5	4	4	6	4,875	0,295051252	0,83452296
FSME	32	29	32	28,2	29	35	40	40	33,15	1,684292173	4,763851983
T	35,3	35,7	36	33,4	35,2	35,2	35,5	35,2	35,1875	0,274799638	0,777243297
<b>10min pré-clampeio</b>											
PAF	126	125	94	111	89	103	75	90	101,625	6,397431068	18,09449403
PAC	127	121	95	111	87	104	76	90	101,375	6,213344604	17,57382388
PLCE	6	5	4	5	5	4	3	6	4,75	0,365966037	1,035098339
FSME	32	29	35,1	29,9	29	35	39	40	33,625	1,540509824	4,357177986
T	35,3	35,7	35,8	33,4	35,2	35,2	35,4	35,2	35,15	0,263224321	0,74450367
<b>Drenagem LCE</b>											
Sim (vol. em ml)											
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
<b>5min pré-clampeio</b>											
PAF	122	123	83	109	90	108	76	90	100,125	6,300393462	17,82003287
PAC	124	124	89	109	89	107	76	91	101,125	6,226264413	17,61036627
PLCE	5	5	3	5	5	4	4	6	4,625	0,323902341	0,916125381
FSME	42	28	30	28,3	30	32	39	40	33,6625	2,020356821	5,714377231
T	35,3	35,6	35,9	33,3	35,2	35,2	35,3	35,2	35,125	0,275002637	0,777817459
<b>5 min pós-clampeio</b>											
PAF	24	22	16	23	20	18	11	12	18,25	1,739782679	4,920801328
PAC	176	140	136	138	114	145	113	143	138,125	6,978189622	19,73711153
PLCE	10	10	9	9	9	9	9	10	9,375	0,182983018	0,51754917
FSME	3,15	8	5,5	9,2	6	6	7,6	5	6,30625	0,673777665	1,905712746
T	35,3	35,6	35,9	33,2	35,3	35,2	35,3	35	35,1	0,287851927	0,814160391
PPME	14	12	7	14	11	9	2	2	8,875	1,715882542	4,853202183
<b>10 min pós-clampeio</b>											
PAF	24	25	17	29	21	18	19	15	21	1,658328299	4,69041576
PAC	168	140	139	138	115	144	122	138	138	5,551758256	15,70259305
PLCE	10	10	9	9	10	10	9	10	9,625	0,182983018	0,51754917
FSME	3,17	8	8,5	9,3	7	7	6,1	3,3	6,54625	0,802479185	2,269732127
T	35,3	35,6	35,9	33,4	35,3	35,2	35,2	35,3	35,15	0,263901862	0,746420027
PPME	14	15	8	20	11	8	10	5	11,375	1,689664308	4,779046528
<b>20 min pós-clampeio</b>											
PAF	25	29	17	27	24	20	20	18	22,5	1,546901108	4,375255095
PAC	168	149	145	144	119	140	123	146	141,75	5,424039743	15,34135401
PLCE	10	9	9	9	10	10	9	10	9,5	0,188984049	0,534522484
FSME	5,6	10	3,04	9,2	5,6	6	5,4	3,4	6,03	0,87050082	2,462124518
T	35,3	35,6	35,9	33,3	35,4	35,2	35,1	35,2	35,125	0,276298299	0,781482108
PPME	15	20	8	18	14	10	11	8	13	1,592407901	4,503966506
<b>30 min pós-clampeio</b>											
PAF	27	28	21	21	24	20	18	20	22,375	1,266862856	3,583194903
PAC	169	136	156	143	116	140	125	144	141,125	5,868974108	16,59980637
PLCE	10	9	9	8	9	9	9	10	9,125	0,226583915	0,640869944
FSME	4,85	9	1,48	8,7	6,5	7	5,5	3,3	5,79125	0,911094114	2,576938591
T	35,3	35,5	35,9	33,4	35,4	35,3	35,2	35,2	35,15	0,262545031	0,742582367
PPME	17	19	12	13	15	11	9	10	13,25	1,235643556	3,494894235
<b>40 min pós-clampeio</b>											
PAF	28	28	21	23	25	20	17	20	22,75	1,411066837	3,991061441
PAC	170	150	160	131	115	139	128	143	142	6,307652288	17,84056373
PLCE	10	9	9	8	10	10	9	10	9,375	0,263054663	0,744023809
FSME	4,1	8	1,11	8	7,3	7,5	5,6	2,9	5,56375	0,923023976	2,610681014
T	35,4	35,5	35,8	33,4	35,4	35,3	35,2	35	35,125	0,259638224	0,734360752
PPME	18	19	12	15	15	10	8	10	13,375	1,413437715	3,997767234
<b>50 min pós-clampeio</b>											
PAF	29	29	22	32	28	20	18	20	24,75	1,877991842	5,311712126
PAC	172	144	169	128	114	138	126	146	142,125	7,197383751	20,3570802
PLCE	9	10	10	9	10	10	9	11	9,75	0,250002398	0,707106781
FSME	4,7	9	1,31	8,4	7,7	6,9	5,6	2,8	5,80125	0,965762923	2,731563851
T	35,4	35,6	35,9	32,9	35,4	35,2	35,3	35,1	35,1	0,32623705	0,922728872
PPME	20	19	12	23	18	10	9	9	15	1,982081426	5,606119106

<b>60 min pós-clampeio</b>											
PAF	29	28	23	30	28	22	20	22	25,25	1,372575938	3,882193783
PAC	170	144	169	135	113	120	127	143	140,125	7,42694689	21,00637658
PLCE	11	10	10	9	10	11	10	11	10,25	0,250002398	0,707106781
FSME	4,8	9	2,1	11	7,7	7,6	6	1,8	6,25	1,143626787	3,234634004
T	35,5	35,5	35,9	33,3	35,2	35,2	35,2	35	35,1	0,275164929	0,778276484
PPME	18	18	13	21	18	11	10	11	15	1,488061889	4,208834246
<b>PPME média nos 60 min</b>	<b>16,57143</b>	<b>17,42857</b>	<b>10,28571</b>	<b>17,71429</b>	<b>14,57143</b>	<b>9,857143</b>	<b>8,428571</b>	<b>7,857143</b>	<b>12,83929</b>	<b>1,472660117</b>	<b>4,165271875</b>
<b>FSME médio nos 60 min</b>	<b>4,338571</b>	<b>8,714286</b>	<b>3,291429</b>	<b>9,114286</b>	<b>6,828571</b>	<b>6,857143</b>	<b>5,971429</b>	<b>3,214286</b>	<b>6,04125</b>	<b>0,8055</b>	<b>2,278202892</b>
<b>5 min pós-desclampeio</b>											
PAF	140	123	111	139	104	83	88	86	109,25	8,163039056	23,08833967
PAC	141	125	111	138	107	85	89	85	110,125	8,096455804	22,9000156
PLCE	7	7	8	6	8	7	7	7	7,125	0,226583915	0,640869944
FSME	88	85	80	70	83	86	110	98	87,5	4,242681375	12
T	35,3	35,5	35,8	33,2	35,2	35,2	35,3	35,1	35,075	0,278871563	0,788760329
<b>10 min pós-desclampeio</b>											
PAF	142	123	104	114	107	85	87	93	106,875	6,838605266	19,34231113
PAC	142	126	105	117	103	85	87	90	106,875	7,170039622	20,27974007
PLCE	7	6	7	5	8	6	7	6	6,5	0,327329974	0,9258201
FSME	40	65	80,4	70	71	61	70	68	65,675	4,160901335	11,76869334
T	35,3	35,5	35,8	33,3	35,2	35,2	35,3	35,1	35,0875	0,266887701	0,754865172
<b>20 min pós-desclampeio</b>											
PAF	145	125	99	112	107	84	81	95	106	7,556999285	21,37421678
PAC	148	126	100	113	105	86	81	91	106,25	7,905205249	22,35908253
PLCE	7	6	7	5	7	6	7	6	6,375	0,263054663	0,744023809
FSME	51	28	39	38,5	39	40	39	27	37,6875	2,660814706	7,525848315
T	35,3	35,7	35,8	33,2	35,3	35,2	35,3	35,3	35,1375	0,287192027	0,81229393
<b>Escore de Tarlov</b>											
P.O. Imediato	0	0	0	0	0	0	0	0			
24 hs	0	0	0	0	0	0	0	0			
48 hs	0	0	0	0	0	0	0	0			



Tabela 9: Dados dos Animais do Grupo II

Cão #	5	2	3	7	9	11	13	16	Média	Erro padrão	Desvio Padrão
Peso	18,5	13	18	20	15	15	13	12,5	15,625	1,012212044	2,862940546
VG	41	38	38	38,4	37	40,7	31	35,8	37,4875	1,111547161	3,143899989
<b>20min pré-clampeio</b>											
PAF	134	127	111	103	108	90	91	88	106,5	6,074007307	17,17972227
PAC	135	129	112	105	106	91	90	88	107	6,27358731	17,74421435
PLCE	7	5	7	7	4	4	5,5	4	5,4375	0,494956945	1,399936223
FSME	40	33	40	36	38	33	36	31	35,875	1,186806285	3,356762896
T	36	36,3	36	35,5	35,8	35,2	35,1	35,2	35,6375	0,159170686	0,450198369
<b>10min pré-clampeio</b>											
PAF	131	125	110	103	108	90	92	87	105,75	5,712666147	16,15770493
PAC	133	128	111	105	106	93	90	86	106,5	6,068124489	17,16308331
PLCE	7	5	7	7	4	4	5,5	4	5,4375	0,494956945	1,399936223
FSME	35	32	32	36	40	35	37	40	35,875	1,092803429	3,090885218
T	36,1	36,2	36	35,5	35,8	35,3	35,1	35,1	35,6375	0,158044796	0,447013902
<b>Drenagem LCE</b>											
Sim (volume em ml)	6,5	6	7	8	10	7	6	9,5	7,5	0,542815354	1,535298947
Não											
<b>5min pré-clampeio</b>											
PAF	95	116	113	106	121	101	93	91	104,5	4,000038361	11,3137085
PAC	98	121	113	107	119	103	91	89	105,125	4,278047488	12,10002952
PLCE	-3	-10	-4	-10	-8	-9	-6	-9	-7,375	0,962474443	2,722262714
FSME	26,3	35	28,9	38	43	31	36	40	34,775	2,015561617	5,700814478
T	36	36,2	35,9	35,6	35,8	35,3	35,2	35,3	35,6625	0,13084672	0,370086862
<b>5 min pós-clampeio</b>											
PAF	18	20	29	22	22	22	26	20	22,375	1,252687721	3,54310195
PAC	147	156	131	134	154	145	131	135	141,625	3,605276294	10,19716347
PLCE	-3	-10	-4	-9	-8	-10	-6	-9	-7,375	0,962474443	2,722262714
FSME	13,8	23,8	18	16	19	19	22	21	19,075	1,14202515	3,230103935
T	36	36,3	35,9	35,6	35,7	35,3	35,1	35,4	35,6625	0,140074666	0,396187185
PPME	21	30	33	31	30	32	32	29	29,75	1,332974041	3,770183777
<b>10 min pós-clampeio</b>											
PAF	18	23	27	23	22	26	26	21	23,25	1,064871035	3,011881235
PAC	153	171	138	134	155	140	133	150	146,75	4,589433951	12,98075499
PLCE	-4	-10	-3	-9	-8	-10	-6	-8	-7,25	0,940183772	2,659215781
FSME	13	19,3	18	18	19	19	22	22	18,7875	0,997584752	2,821568713
T	36	36,2	35,9	35,5	35,6	35,2	35,2	35,3	35,6125	0,135539249	0,383359212
PPME	22	33	30	32	30	36	32	29	30,5	1,439259637	4,070801957
<b>20 min pós-clampeio</b>											
PAF	18	24	27	24	22	26	26	22	23,625	1,034029466	2,924648941
PAC	161	155	150	133	163	139	133	147	147,625	4,178802281	11,81932437
PLCE	-4	-8	-3	-9	-8	-11	-6	-8	-7,125	0,934229414	2,642374473
FSME	14	19,5	20	18	21	20	22	22	19,5625	0,923112604	2,610931689
T	35,9	36,3	35,9	35,5	35,6	35,2	35,2	35,2	35,6	0,143925964	0,407080196
PPME	22	32	30	33	30	37	32	30	30,75	1,497035208	4,234214382
<b>30 min pós-clampeio</b>											
PAF	19	25	27	24	21	26	26	23	23,875	0,971707023	2,748376144
PAC	162	134	148	145	162	138	135	150	146,75	3,913156488	11,06797181
PLCE	-4	-6	-3	-9	-8	-11	-6	-9	-7	0,963633353	2,725540575
FSME	14,2	19,5	21	18	19	21	19	23	19,3375	0,919818099	2,60161351
T	36	36,2	35,9	35,6	35,8	35,3	35,1	35,1	35,625	0,148505873	0,420034012
PPME	23	31	30	33	29	37	32	32	30,875	1,407106496	3,979860012
<b>40 min pós-clampeio</b>											
PAF	19	26	27	22	23	26	25	23	23,875	0,934229414	2,642374473
PAC	165	140	156	142	165	138	137	151	149,25	4,139354685	11,70775079
PLCE	-4	-5	-3	-9	-8	-11	-6	-9	-6,875	0,98991389	2,799872446
FSME	13,8	19	20	19	20	20	19	23	19,225	0,902732709	2,553289195
T	36	36,2	35,9	35,6	35,6	35,3	35,1	35,4	35,6375	0,132204439	0,373927036
PPME	23	31	30	31	31	37	31	32	30,75	1,346304113	3,807886553
<b>50 min pós-clampeio</b>											
PAF	21	27	29	23	26	26	27	24	25,375	0,905103387	2,55999442
PAC	167	141	153	143	176	143	135	144	150,25	5,024097487	14,21015733
PLCE	-4	-5	-3	-7	-8	-11	-6	-9	-6,625	0,943738355	2,669269563
FSME	13,6	19,2	21	20	19	20	20	24	19,6	1,020513864	2,886421413
T	35,9	36,2	35,9	35,5	35,8	35,2	35,2	35,2	35,6125	0,138149149	0,390741054
PPME	25	32	32	30	34	37	33	33	32	1,224756617	3,464101615



## **Referências Bibliográficas**

### Referências Bibliográficas :

1. AADAHL, P.; SAETHER, O.D.; STENSETH, R. et al. Microcirculation of the spinal cord during proximal aortic cross-clamping. Eur. J. Vasc. Surg. v. 4, p. 5-10, 1990.
2. ACHER, C.W.; WYNN, M.M.; HOCH, J.R. et al. Cardiac function is a risk factor for paralysis in thoracoabdominal aortic replacement. J. Vasc. Surg. v. 27, p. 821-830, 1998.
3. BERENDES, J.N.; BREDEE, J.J.; SCHIPPERHEYN, J.J. et al. Mechanism of spinal cord injury after cross-clamping of the descending thoracic aorta. Circulation v. 66 (suppl), p. 112-116, 1982.
4. BIGLIOLI, P.; SPIRITO, R.; PORQUEDDU, M. et al. Quick, simple clamping technique in descending thoracic aortic aneurysm repair. Ann. Thorac. Surg. v. 67, p. 1038-1043, 1999.
5. BLAISDELL, F.W.; COOLEY, D.A. The mechanism of paraplegia after temporary thoracic aortic occlusion and its relationship to spinal fluid pressure. Surgery v. 51, p. 351-355, 1962.
6. BORGOS, J. Laser Doppler monitoring of cerebral blood flow. Neurol. Res. v. 18, p. 251-255, 1996.
7. BOWER, T.C.; MURRAY, M.J.; GLOVICZKI, P. et al. Effects of thoracic aortic occlusion and cerebrospinal fluid drainage on regional spinal cord blood flow in dogs: correlation with neurologic outcome. J. Vasc. Surg. v. 9, p. 135-144, 1989.
8. BROWN, B.Wm.Jr. Statistics: A Biomedical Introduction. 1st edition, New York, NY: Ed. John Wiley & Sons, 1977.

9. CAMBRIA, R.P.; DAVISON, J.P.; ZANNETTI, S. et al. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. J. Vasc. Surg. v. 25, p. 234-243, 1997.
10. CARLSON, D.E.; KARP, R.B.; KOUCHOUKOS, N.T. Surgical treatment of aneurysms of the descending thoracic aorta: an analysis of 85 patients. Ann. Thorac. Surg. v. 35, p. 58-67, 1983.
11. CARREL, A. In the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. Ann. Surg. v. 52, p. 83-95, 1910.
12. CAWTHON, D.F.; SENTER, H.J.; STEWART, W.B. Comparison of hydrogen clearance and <sup>14</sup>C-antipyrine autoradiography in the measurement of spinal cord blood flow after severe impact injury. J. Neurosurg. v. 52, p. 801-870, 1980.
13. CHEN, S.T.; HSU, C.Y.; HOGAN, E.L. et al. Thromboxane, prostacyclin, and leukotrienes in cerebral ischemia. Neurology v. 36, p. 466-470, 1986.
14. CHUNG, R.; BRUCH, D.; DEARLOVE, J. Endoscopic measurement of gastric mucosal blood flow by laser Doppler velocimetry: effect of chronic esophageal variceal sclerosis. Am. Surg. v. 54, p. 116-120, 1988.
15. CRAWFORD, E.S.; COSELLI, J.S.; SAFI, H.J. Partial cardiopulmonary bypass, hypothermic circulatory arrest, and posterolateral exposure for thoracic aortic aneurysm operation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. v. 94, p. 824-827, 1987.

16. CRAWFORD, E.S.; RUBIO, P.A. Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of aneurysms of descending thoracic aorta. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. v. 66, p. 693-703, 1973.
17. CRAWFORD, E.S.; SVENSSON, L.G.; HESS, K.R. et al. A prospective randomized study of cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. J. Vasc. Surg. v. 13, p. 36-46, 1990.
18. CRAWFORD, E.S.; WALER, H.S.J. III; SALEH, S.A. et al. Graft replacement of aneurysm in descending thoracic aorta: results without bypass or shunting. Surgery v. 89, p. 73-85, 1981.
19. DeGIROLAMI, U.; ZIVIN, J.A. Neuropathology of experimental spinal cord ischemia in the rabbit. J. Neuropathol. Exp. Neurol. v. 41, p. 129-149, 1982.
20. DJINDJIAN R, FAVRE C. Spinal cord injury during aortography (in French). J. Belge Radiol. v. 50, p. 207-213, 1967.
21. DONAHOO, J.S.; BRAWLEY, R.K.; GOTT, V.L. The heparin-coated vascular shunt for thoracic aortic and great vessel procedures: a ten-year experience. Ann. Thorac. Surg. v. 23, p. 507-513, 1977.
22. ENGLER, R.L.; DAHLGREN, M.D.; MORRIS, D.D. et al. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. Am. J. Physiol. v. 251, p. H314-322, 1986.
23. FASANO, V.A.; URCIUOLI, R.; BOLOGNESE, P. et al. Intraoperative use of laser Doppler in the study of cerebral microvascular circulation. Acta Neurochir. (Wien) v. 95, p. 40-48, 1988.

24. FILLIBEN, J.J. The probability plot correlation coefficient test for normality. Technometrics v. 17, n. 1, p. 111-117, 1975.
25. GELMAN, S.; REVES, J.G.; FOWLER, K. et al. Regional blood flow during cross-clamping of the thoracic aorta and infusion of sodium nitroprusside. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. v. 85, p. 287-291, 1983.
26. GIULIAN, D. Ameboid microglia as effectors of inflammation in the central nervous system. J. Neurosci. Res. v. 18, p. 155-171, 1987.
27. GRANKE, K.; HOLLIER, L.H.; ZDRAHAL, P. et al. Longitudinal study of cerebral spinal fluid drainage in polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase in paraplegia associated with thoracic aortic cross-clamping. J. Vasc. Surg. v. 13, p. 615-621, 1991.
28. GRIFFITHS, I.R.; PITTS, L.H.; CRAWFORD, R.A. et al. Spinal cord compression and blood flow. I. The effect of raised cerebrospinal fluid pressure on spinal cord blood flow. Neurology v. 28, p. 1145-1151, 1978.
29. HOLLIER, L.H. Protecting the brain and spinal cord. J. Vasc. Surg. v. 5, p. 524-528, 1987.
30. HOLLIER, L.H.; MONEY, S.R.; NASLUND, T.C. et al. The risk of spinal cord dysfunction in patients undergoing thoracoabdominal aortic replacement. Am. J. Surg. v. 164, n. 2, p. 210-214, 1992.
31. HOLLIER, L.H.; SYMMONDS, J.B.; PAIROLERO, P.C. et al. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Analysis of postoperative morbidity. Arch. Surg. v. 123, p. 871-875, 1988.

32. HOLLOWAY, G.A.Jr.; WATKINS, D.W. Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. J. Invest. Dermatol. v. 69, p. 306-309, 1977.
33. JACOBS, T.P.; KEMPSKI, O.; MCKINLEY, D. et al. Blood flow and vascular permeability during motor dysfunction in a rabbit model of spinal cord ischemia. Stroke v. 23, p. 367-373, 1992.
34. JACOBS, M.J.H.M.; MEYLAERTS, S.A.; de HAAN, P. et al. Strategies to prevent neurologic deficit based on motor-evoked potentials in type I and II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. J. Vasc. Surg. v. 29, p. 48-59, 1999.
35. JEX, R.K.; SCHAFF, H.V.; PIEHLER, J.M. et al. Early and late results following repair of dissections of the descending thoracic aorta. J. Vasc. Surg. v. 3, p. 226-237, 1986.
36. KATZ, N.M.; BLACKSTONE, E.H.; KIRKLIN, J.W. et al. Incremental risk factors for spinal cord injury following operation for acute traumatic aortic transection. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. v. 81, p. 669-674, 1981.
37. KIEFFER, E. The role of spinal cord arteriography before descending thoracic/thoracoabdominal aneurysmectomy. Semin. Vasc. Surg. v. 5, p. 141-145, 1992.
38. KIEL, J.W.; RIEDEL, G.L.; DI RESTA, G.R. et al. Gastric mucosal blood flow measured by laser-Doppler velocimetry. Am. J. Physiol. v. 249, p. G539-G545, 1985.
39. KOSHINO, T.; MURAKAMI, G.; MORISHITA, K. et al. Does the Adamkiewicz artery originate from the larger segmental arteries? J. Thorac. Cardiovasc. Surg. v. 117, p. 898-905, 1999.



40. KOUCHOUKOS, N.T.; WAREING, T.H.; IZUMOTO, H. et al. Elective hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for spinal cord protection during operations on the thoracoabdominal aorta. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. v. 99, p. 659-664, 1990.
41. KVIETYS, P.R.; SHEPHERD, A.P.; GRANGER, D.N. Laser-Doppler, H<sub>2</sub> clearance, and microsphere estimates of mucosal blood flow. Am. J. Physiol. v. 249, p. G221-G227, 1985.
42. LASCHINGER, J.C.; IZUMOTO, H.; KOUCHOUKOS, N.T. Evolving concepts in prevention of spinal cord injury during operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Ann. Thorac. Surg. v. 44, p. 667-674, 1987.
43. LEHMANN, E.L. Nonparametrics: Statistical methods based on ranks. 1st edition, New York, NY: Ed. Holden-Day, 1975.
44. LINDSBERG, P.J.; JACOBS, T.P.; FRERICHS, K.U. et al. Laser-Doppler flowmetry in monitoring regulation of rapid microcirculatory changes in spinal cord. Am. J. Physiol. v. 263, p. H285-H292, 1992.
45. LINDSBERG, P.J.; O'NEILL, J.T.; PAAKKARI, I.A. et al. Validation of laser-Doppler flowmetry in measurement of spinal cord blood flow. Am. J. Physiol. v. 257, p. H674-H680, 1989.
46. LIVESAY, J.J.; COOLEY, D.A.; VENTEMIGLIA, R.A. et al. Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. Ann. Thorac. Surg. v. 39, p. 37-45, 1985.

47. LUNDY, E.F.; BALL, T.D.; MANDELL, M.A. et al. Dextrose administration increases sensory/motor impairment and paraplegia after infrarenal aortic occlusion in the rabbit. Surgery v. 102, p. 737-742, 1987.

48. MAHFOOD, S.; QAZI, A.; GARCIA, J. et al. Management of aortic arch aneurysm using profound hypothermia and circulatory arrest. Ann. Thorac. Surg. v. 39, p. 412-417, 1985.

49. MARCUS, M.L.; HEISTAD, D.D.; EHRHARDT, J.C. et al. Regulation of total and regional spinal cord blood flow. Circ. Res. v. 41, p. 128-134, 1977.

50. MASSIMO, C.G.; POMA, A.G.; VILIGIARD, R.R. et al. Simultaneous total aortic replacement from arch to bifurcation: experience with six cases. J. Tex. Heart. Inst. v. 13, p. 147-151, 1986.

51. MAUGHAN, R.E.; MOHAN, C.; NATHAN, I.M. et al. Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. Ann. Thorac. Surg. v. 54, p. 818-825, 1992.

52. McCORD, J.M. . Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N. Engl. J. Med. v. 312, p. 159-163, 1985.

53. McCULLOUGH, J.L.; HOLLIER, L.H.; NUGENT, M. Paraplegia after thoracic aortic occlusion: influence of cerebrospinal fluid drainage. J. Vasc. Surg. v. 7, p. 153-160, 1988.

54. MENDONÇA, C.T. Efeitos da oclusão da aorta torácica e da drenagem do líquido cérebro-espinhal na pressão de perfusão arterial da medula espinhal, no estado neurológico e no grau de injúria histológica em cães. Tese de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, 1997.
55. MEYER, F.B.; PIEPGRAS, D.G.; SANDOK, B.A. et al. Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. Ann. Surg. v. 203, p. 82-89, 1986.
56. MIYAMOTO, K.; UENO, A.; WADA, T. et al. A new and simple method of preventing spinal cord damage following temporary occlusion of the thoracic aorta by draining the cerebrospinal fluid. J. Cardiovasc. Surg. v. 16, p. 188-197, 1960.
57. MOORE, W.M. JR.; HOLLIER, L. The influence of severity of spinal cord ischemia in the etiology of delayed-onset paraplegia. Ann. Surg. v. 213, p. 427-431, 1991.
58. NITZAN, M.; FAIRS, S.L.E.; ROBERTS, V.C. Simultaneous measurement of skin blood flow by the transient thermal-clearance method and laser Doppler flowmetry. Med. & Biol. Eng. & Comput. v. 26, p. 407-410, 1988.
59. NORRIS, D.A.; WESTON, W.L.; SAMS, W.M. The effect of immunosuppression and anti-inflammatory drugs upon monocyte function in vitro. J. Lab. Clin. Med. v. 90, p. 569-580, 1977.
60. NORTH, R.J. Concept of activated macrophage. J. Immun. v. 121, p. 806-809, 1978.

61. NYSTRÖM, B.; STJERNSCHANTZ, J.; SMEDEGÅRD, G. Regional spinal cord blood flow in the rabbit, cat and monkey. Acta Neurol. Scand. v. 70, p. 307-313, 1984.
62. OKA, Y.; MIYAMOTO, T. Prevention of spinal cord injury after cross-clamping of the thoracic aorta. Jpn. J. Surg. v. 14, p. 159-162, 1984.
63. RHEE, R.Y.; GLOVICZKI, P.; CAMBRIA, R.A. et al. The effects of nimodipine on ischemic injury of the spinal cord during thoracic aortic cross-clamping. Int. Angiol. v.15, p. 153-161, 1996.
64. ROSENBLUM, B.R.; BONNER, R.F.; OLDFIELD, E.H. Intraoperative measurement of cortical blood flow adjacent to cerebral AVM using laser Doppler velocimetry. J. Neurosurg. v. 66, p. 396-399, 1987.
65. RUDOLPH, A.M.; HEYMANN, M.A. The circulation of the fetus in utero: Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. Circ. Res. v. 21, p. 163-184, 1967.
66. RUNDQUIST, I.; SMITH, Q.R.; MICHEL, M.E. et al. Sciatic nerve blood flow measured by laser Doppler flowmetry and [<sup>14</sup>C] iodoantipyrine. Am. J. Physiol. v. 248, p. H311-H317, 1985.
67. SAFI, H.J.; CAMPBELL, M.P.; MILLER, C.C. III et al. Cerebral spinal fluid drainage and distal aortic perfusion decrease the incidence of neurological deficit: the results of 343 descending and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Eur. J. Vasc. Surg. v. 14, p. 118-124, 1997.
68. SAFI, H.J.; MILLER, C.C. III; CARR, C. et al. Importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. J. Vasc. Surg. v. 27, p. 58-68, 1998.

69. SCHEPENS, M.; VERMEULEN, F. Influence of the use of a bypass on the results of thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Acta Chir. Belg. v. 98, p. 207-211, 1998.
70. SCHNEIDER, S.J.; ROSENTHAL, A.D.; GREENBERG, B.M. et al. A preliminary report on the use of Laser-Doppler flowmetry during tethered spinal cord release. Neurosurgery v. 32, p. 214-218, 1993.
71. SHEPHERD, A.P.; RIEDEL, G.L.; KIEL, J.W. et al. Evaluation of an infrared laser-Doppler blood flowmeter. Am. J. Physiol. v. 252, p. G832-G839, 1987.
72. SKARPHEDINSSON, J.O.; HÅRDING, H.; THORÉN, P. Repeated measurements of cerebral blood flow in rats. Comparisons between the hydrogen clearance method and laser Doppler flowmetry. Acta Physiol. Scand. v. 134, p. 133-142, 1988.
73. SMITS, G.J.; ROMAN, R.J.; LOMBARD, J.H. Evaluation of laser-Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow. J. Appl. Physiol. v. 61, p. 666-672, 1986.
74. STERN, M.D. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. Nature v.254, p. 56-58, 1975.
75. SUNDT, T.M.Jr.; SHARBROUGH, F.W.; MARSH, W.R. et al. The risk-benefit ratio of intraoperative shunting during carotid endarterectomy: relevancy to operative and postoperative results and complications. Ann. Surg. v. 203, p. 196-204, 1986.

76. SUNDT, T.M.Jr.; SHARBROUGH, F.W.; PIEPGRAS, D.G. et al. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. Mayo Clin. Proc. v. 56, p. 533-543, 1981.
77. SUNDT, T.M.Jr.; WALTZ, A.G. Cerebral ischemia and reactive hyperemia: studies of cortical blood flow and microcirculation before, during, and after temporary occlusion of middle cerebral artery of squirrel monkeys. Circ. Res. v. 28, p. 426-433, 1971.
78. SVENSSON, L.G.; CRAWFORD, E.S.; HESS, K.R. et al. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J. Vasc. Surg. v. 17, p. 357-370, 1993.
79. SVENSSON, L.G.; VonRITTER, C.M.; GROENEVELD, H.T. et al. Cross-clamping of the thoracic aorta: influence of aortic shunts, laminectomy, papaverine, calcium channel blocker, allopurinol and superoxide dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. Ann. Surg. v. 204, p. 38-47, 1986.
80. TABAYASHI, K.; NIIBORI, K.; KONNO, H. et al. Protection from postischemic spinal cord injury by perfusion cooling of the epidural space. Ann. Thorac. Surg. v. 56, p. 494-498, 1993.
81. TARLOV, I.M. Spinal cord compression. Mechanisms of paralysis and treatment. 1st edition, Springfield, Illinois: Ed. Charles C. Thomas, 1957.
82. VACANTI, F.X.; AMES, A. III. Mild hypothermia and Mg<sup>++</sup> protect against irreversible damage during CNS ischemia. Stroke v. 15, p. 695-698, 1984.

83. WADOUH, F.; LINDERMANN, E.M.; ARNDT, C.F. et al. The arteria radicularis magna anterior as a decisive factor influencing spinal cord damage during aortic occlusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. v. 88, p. 1-10, 1984.
84. WEISFELDT, M.L. Reperfusion and reperfusion injury. Clin. Res. v. 35, p. 13-20, 1987.
85. WISSELINK, W.; BECKER, M.O.; NGUYEN, J.H. et al. Protecting the ischemic spinal cord during aortic clamping : The influence of selective hypothermia and spinal cord perfusion pressure. J. Vasc. Surg. v. 19, p. 788-796, 1994.
86. YAMADA, T.; MORIMOTO, T.; NAKASE, H. et al. Spinal cord blood flow and pathophysiological changes after transient spinal cord ischemia in cats. Neurosurgery v. 42, p. 626-634, 1998.