Arnóbio Rocha Oliveira

Efeitos do tempo da descompressão medular no traumatismo raquimedular: estudo experimental em ratos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Tarcísio Eloy Pessoa de Barros Filho

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Arnóbio Rocha
Efeitos do tempo da descompressão medular no traumatismo raquimedular : estudo experimental em ratos / Arnóbio Rocha Oliveira. -- São Paulo, 2005.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Ortopedia e Traumatologia.
Área de concentração: Ortopedia e Traumatologia.
Orientador: Tarcísio Eloy Pessoa de Barros Filho.

Descritores: 1.TRAUMATISMO DA MEDULA ESPINHAL/cirurgia 2.DESCOMPRESSÃO CIRÚRGICA/métodos 3.POTENCIAL EVOCADO MOTOR 4.MEDULA ESPINHAL/anatomia & histologia 5.RATOS WISTAR

USP/FM/SBD-188/05

À minha família e em especial a meu pai Otacílio Martins de Oliveira (in memoriam) e minha mãe Maria Rocha de Oliveira, pelo amor e pela herança dos princípios imprescindíveis para esta conquista.

À minha esposa Helenilse,
Pelo eterno amor, pela compreensão e pelo incentivo incondicional.

Aos meus filhos,
Os trigêmeos Arthur, Beatriz e Gabriel; e Alice (in útero).
Pelos inevitáveis momentos em que me fiz ausente.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Tarcísio Eloy Pessoa de Barros Filho, pelos ensinamentos, pelo voto de confiança e estímulo, pela sua incansável capacidade intelectual na busca de novos conhecimentos.

Ao Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo, ao Prof. Dr. Alberto Tesconi Croci e à Dra. Ana Lúcia Lei Munhoz Lima, por suas opiniões e sugestões.

À Dra. Cláudia Regina G. C. M. de Oliveira, pela participação na análise anatomopatológica.

Ao Dr. Ricardo Ferreira, pela sua amizade e efetiva participação na realização do potencial evocado motor.

Ao Engenheiro Tomaz Puga Leivas, à Sra. Lúcia Maria Evangelista Ferraz e à Sra. Márcia Salgado da Costa Amaral, pelo auxílio efetivo na análise e editoração dos dados deste trabalho.

Aos acadêmicos Fábio Richieri Hanannia e Kuang Daci, pela participação direta na avaliação clínica motora dos animais.

Aos funcionários e colaboradores do LETRAN, à Sra. Jane Donini dos Santos Ferreira, o Sr. Gustavo Bispo dos Santos, à Sra. Veroneide de Andrade Folha e o Sr. Carlos Fernando Saito, pela amizade, apoio e dedicação na execução deste trabalho.

Às Sras. Sandra Maria Silveira e Cláudia Adriana Ferreira Nobre, pela dedicação aos alunos da pós-graduação.

Aos Amigos Dr. Edison Luis Dezen e Dr. Francisco Figueiredo Azuaga, cirurgiões de coluna, incentivadores e cúmplices da minha determinação.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

RESUMO Pg.

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....1

2. REVISÃO DA LITERATURA.....9

2.1 Modelos de lesão medular em animais.....12

2.2 Avaliação clínica da capacidade locomotora na lesão medular aguda em animais.....21

2.3 Avaliação eletroneurofisiológica na lesão medular aguda em animais.....23

2.4 Avaliação histológica na lesão medular aguda em animais.....26

2.5 Avaliação do fluxo sangüíneo na lesão medular aguda em animais.....31

3. MÉTODOS.....33

3.1 Animais de experimentação.....34

3.2 Modelo de lesão medular.....35

3.3 Formação dos grupos experimentais.....35

3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....36

3.5 Procedimento anestésico e antibioticoterapia..... 37

3.6 Técnica para captação do potencial evocado motor em ratos..... 38

3.7 Laminectomia..... 46

3.8 Técnica de compressão e descompressão medular..... 50

3.9 Procedimento após a lesão medular.....55

3.10 Manutenção.....55

3.11 Avaliação da capacidade motora dos animais.....55

3.12 Avaliação anatomopatológica da lesão medular.....57

3.13 Análise estatística.....60

4. RESULTADOS.....64

5. DISCUSSÃO.....98

6. CONCLUSÕES.....111

7. ANEXOS.....113

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....118

RESUMO

Oliveira AR. *Efeitos do tempo da descompressão medular no traumatismo raquimedular: estudo experimental em ratos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 132p.

Com o objetivo de avaliar os efeitos do tempo da descompressão medular em 50 ratos, machos, da raça *Wistar*, criou-se um modelo experimental de compressão medular através da passagem de uma fita de tecido (cetim), que reduz em 30% o diâmetro do canal vertebral na região da coluna torácica após laminectomia (TIX E TX). Os animais foram distribuídos em cinco grupos com 10 ratos cada, sendo: grupo A, controle da técnica de exposição medular atraumática, sem lesão; grupo B, submetidos à compressão medular, seguida de descompressão cinco minutos após a lesão; nos grupos C e D, realizou-se o mesmo procedimento do grupo B, porém a descompressão ocorreu 24 e 72 horas após a compressão, respectivamente; os ratos do grupo E sofreram compressão, sem descompressão até o fim do experimento na quarta semana, quando os 50 ratos foram submetidos à eutanásia. Todos os animais com compressão (B, C, D e E) apresentaram paraplegia no pós-operatório imediato. A recuperação neurológica foi avaliada através do potencial evocado motor, da escala BBB de capacidade locomotora e do exame anatomopatológico do sítio da lesão. Observou-se relação direta entre o potencial de recuperação neurológica e o tempo da descompressão medular nos três métodos de avaliação.

SUMMARY

Oliveira AR. *Effects of medullary decompression time in spinal cord injury: experimental study in rats* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 132p.

With the objective of evaluating the effects of medullary decompression time in 50 male *Wistar* rats, an experimental model of medullary compression was created, through the insertion of a satin tape, which reduces in 30% the diameter of the vertebral canal at the region of the thoracic column after laminectomy (TIX and TX). The animals were distributed in five groups with 10 rats each, as follows: group A: control of the technique of atraumatic medullary exposure, with no lesion; group B, submitted to medullary compression, followed by decompression five minutes after the lesion; groups C and D underwent the same procedure, but decompression was performed 24 and 72 hours after compression, respectively; and finally, rats from group E underwent compression without decompression up to the end of the experiment on the 4th week, when all 50 rats were euthanized. All animals submitted to compression (groups B, C, D and E) presented paraplegia in the immediate post-operative period. The neurological recovery was evaluated through the motor-evoked potential of the BBB scale of locomotor capacity and anatomopathological examination of the lesion site. A direct correlation between the neurological recovery potential and time of medullary decompression was observed at the three evaluation methods.

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

Poucas condições traumatizam ou incapacitam o indivíduo como a lesão da medula espinal. Os efeitos das alterações fisiopatológicas causadas pelo trauma raquimedular afetam os sistemas neurológico, cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, urogenital e músculo-esquelético. A magnitude destas alterações é diretamente proporcional a gravidade do dano neurológico.

A incidência de trauma raquimedular nos Estados Unidos é estimada em 12.000 casos novos de paraplegia ou tetraplegia por ano. A taxa de mortalidade nas vítimas antes de serem atendidas no ambiente hospitalar é de 4.000 óbitos/ano além dos 1.000 pacientes que morrem anualmente durante o período de hospitalização **(SEKHON; FEHLINGS (2001)**[85]**.** No Brasil, a prevalência do trauma raquimedular é cerca de 6 a 8 mil casos novos/ano, ou seja, aproximadamente 40 casos novos/ano/milhão de habitantes **(D'ANDREA GREVE (1997)** [20].

Além do impacto emocional, físico e social os custos monetários no manejo de pacientes com lesão da medula espinal são valores consideráveis. **STRIPLING (1990)** [87] relata um custo anual de quatro bilhões de dólares nos Estados Unidos com pacientes portadores de traumatismo raquimedular agudo, sem considerar a perda imensurável na qualidade de vida, rentabilidade e produtividade destes indivíduos.

Muitos pacientes sofrem lesão neurológica grave decorrente de uma rápida compressão sobre a medula espinal causada, na maioria dos casos, por uma fratura-luxação ou fratura do tipo "explosão", que diminuem o diâmetro do canal vertebral com conseqüente dano ao tecido nervoso adjacente **(TATOR (1983)** [88], **BUNGE et al. (1993)** [15]**).**

A cascata de reações biológicas decorrentes do trauma raquimedular é descrita na literatura através de dois mecanismos de lesão: primária e secundária. Após a lesão inicial primária ocorre a seguinte seqüência de eventos: 1) isquemia, dano à autorregulação, choque neurogênico, hemorragia, disfunção na microcirculação, vasoespamo e trombose; 2) desequilíbrio iônico, incluindo aumento intracelular de cálcio e sódio, além de aumento extracelular de potássio; 3) acúmulo de neurotransmissores, incluindo a serotonina, catecolaminas e glutamato extracelular que contribuem para o dano celular; 4) liberação de ácido aracdônico, radicais livres e peroxidação lipídica; 5) liberação de opiódes endógenos; 6) instalação do processo inflamatório; 8) perda da adenosina trifosfato-dependente no processo celular; e, 9) apoptose celular **(FEHLINGS (2001)** [32]**).**

A compreensão e a intervenção sobre estes eventos da lesão secundária, que provoca a destruição do tecido nervoso nas primeiras horas após o trauma, tem sido motivo de inúmeras pesquisas experimentais e clínicas, principalmente nas últimas duas décadas. Apesar do grande

número de investimentos destinados ao estudo do trauma raquimedular ultimamente, ainda persistem lacunas no conhecimento a serem desvendadas, justificando tais pesquisas. Neste caminho, busca-se por medidas práticas e efetivas que mudem o efeito da lesão medular sobre o paciente.

O tratamento do paciente com lesão medular ainda é controverso, seja este com medidas conservadoras (não-invasivas) ou cirúrgicas. Quatro áreas de estudo estão envolvidas na busca terapêutica da lesão medular: **intervenções cirúrgicas**, tendo como principais procedimentos a laminectomia descompressiva, a mielotomia e a estabilização da coluna vertebral quando necessária; **intervenções farmacológicas** com várias drogas de uso experimental em animais, sendo os corticóides e os gangliosídeos exemplos de medicamentos testados em modelos experimentais e já protocolados para o uso humano; **terapias biológicas** através do transplante de células autólogas ou homólogas que estimulem a regeneração neuronal, como os estudos recentes com células progenitoras (células tronco); e, **terapia por meios físicos**, sendo o uso da hipotermia e do oxigênio hiperbárico os meios adjuvantes mais estudados em pesquisas experimentais sobre o trauma raquimedular **(GALVÃO (2003)**[39]).

As Intervenções farmacológicas, em particular a terapia intravenosa com metilpredinisolona, têm mostrado melhora modesta nos testes clínicos e ainda necessitam de aperfeiçoamento **(BRACKEN et al. (1997)** [13]**).**

Muitos autores defendem o tratamento conservador para o trauma raquimedular agudo**. FRANKEL et al. (1969)** [35], utilizam como principal técnica de tratamento a redução postural nos pacientes com para ou tetraplegia aguda. A melhora espontânea do quadro neurológico com medidas não cirúrgicas também é defendida por outros autores **(COMMARR; KAUFMANN (1956)**[16]**, BEDBROOK; SEDGLY (1980)**[11]**, WILMOT; HALL (1986)**[100]**, DITUNNO et al. (1987)**[24], **WU; TAL (1992)**[101]**, TATOR et al. (1995)**[90]**).**

KATOH et al. (1996) [49] relatam deterioração do quadro neurológico em 10% dos pacientes com lesão neurológica incompleta submetidos ao tratamento exclusivamente não cirúrgico. **FEHLINGS et al. (2001)**[32] questionam a validade destes estudos sobre o tratamento conservador por serem retrospectivos, sem um grupo controle.

Recentes estudos focalizaram o interesse na eficácia e no tempo da redução e descompressão cirúrgica em pacientes portadores de lesão medular aguda, especialmente a cirurgia realizada imediatamente após o trauma. Estudos estes tanto clínicos como, principalmente, os desenvolvidos em modelos experimentais, revelaram melhor prognóstico na recuperação neurológica quando o procedimento cirúrgico é realizado precocemente, ou seja, nas primeiras horas após o dano do tecido nervoso **(MIRZA et al. (1999)**[64]**, DIMAR et al. (1999)**[23]**).** No entanto, ainda não se conhece qual o "tempo ideal" para a realização da descompressão medular, inclusive nos

estudos experimentais, que proporcione a melhor recuperação neurológica possível no paciente com traumatismo raquimedular.

Nos trabalhos clínicos sobre a descompressão cirúrgica da medula espinal, segundo **FELHINGS et al. (2001)**[32], que publicam uma revisão crítica e ampla da literatura sobre esse tema, são passíveis de questionamentos porque não apresentam uma conduta padronizada diante do trauma raquimedular agudo quando analisados comparativamente. De acordo com esses autores são necessários estudos clínicos controlados prospectivamente e randomizados para a orientação no manejo adequado de pacientes com lesão da medula espinal aguda.

Por outro lado, as pesquisas experimentais sobre a descompressão medular no trauma raquimedular agudo, realizada em modelos animais de diferentes espécies, incluindo primatas, suínos, cães, gatos e roedores, apresentam evidências mais confiáveis quanto ao prognóstico de recuperação neurológica se a descompressão ocorreu pouco tempo depois da lesão **(CROFT et al. (1972)**[19], **KOBRINE et al. (1978)**[55]**, DELAMARTER et al. (1990)**[22]**, DIMAR et al. (1999)** [23]**).**

Na recente revisão feita por **FEHLINGS et al. (2001)**[32], são citados os principais estudos experimentais sobre o papel da descompressão em modelos animais de lesão na medula espinal. Correlacionam estes estudos realizados em diferentes espécies, analisando o modelo da lesão medular, o

tempo da descompressão e as conclusões de cada trabalho **(BRODKEY et al. (1972)[14], CROFT et al. (1972)[19], THIENPRASIT et al. (1975)[92], KOBRINE et al. (1978) [55], BOLHMAN et al. (1979)[12], AKI; TOYA (1984)[1], NYSTROM; BERGLUND (1988)[68], ZHANG et al. (1993)[102], DELAMARTER et al. (1990) [22], DIMAR et al. (1999) [23]).**

São utilizados diferentes modelos de compressão medular pelos autores citados anteriormente, como também, diferentes forças de compressão. Na maioria dos estudos o tempo em que foi realizada a descompressão da medula espinal variou entre os primeiros minutos ou horas após o trauma, tornando-os passíveis de críticas, pois, na prática clínica poucos pacientes são submetidos à descompressão nas primeiras horas após a lesão. Contudo, observou-se consenso quanto aos efeitos benéficos da descompressão realizada imediatamente após a lesão, isto é, quanto mais precoce é feita à descompressão melhor o prognóstico neurológico do animal estudado.

Estudo realizado em um dos principais centros de referência do Brasil no atendimento a pacientes com traumatismo raquimedular revela que numa série de 428 pacientes com lesão medular, apenas 28% dos pacientes são atendidos nas primeiras seis horas e que 33,3% são atendidos no hospital um dia após o acidente (**BARROS FILHO et al. (1990)[9]).**

O tratamento cirúrgico, mesmo apresentando resultados às vezes insatisfatórios, ainda é a principal medida terapêutica utilizada na prática clínica em pacientes com traumatismo raquimedular agudo. Diante do atual estágio de pesquisa, tanto clínica como experimental a respeito dos efeitos da descompressão medular no trauma raquimedular agudo e da carência de ampliação do conhecimento nesta área, propomos o presente estudo.

O objetivo deste estudo é analisar os efeitos do tempo da descompressão medular no traumatismo raquimedular em ratos, tendo como características três pontos básicos:

1) Criar um modelo experimental de lesão medular em ratos, reprodutível e de baixo custo, cuja força de compressão sobre a medula espinal seja a mesma em todos os animais, contrariando a maioria dos autores que utilizaram diferentes forças compressivas no mesmo modelo;

2) Realizar a descompressão medular no tempo compatível com a descompressão verificada na prática clínica e não somente nos primeiros minutos após o trauma, como é observado predominantemente na literatura;

3) Avaliar os efeitos do tempo da descompressão medular através do potencial evocado motor, da análise da função motora e do exame anatomopatológico no sítio da lesão medular.

2. Revisão da literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

As pesquisas experimentais em animais com o objetivo de reproduzir um modelo de lesão na medula espinal são de longa data. Relatos históricos dos tempos de Galeno são descritos por **PINDERGAST (1930)**[72]com este tipo de experimento. **RIESE (1959)**[76] destaca estudos sobre a fisiologia da medula espinal exposta, descrita nos registros de Leonardo da Vinci.

Outros autores também são citados como pioneiros no estudo experimental da lesão medular: **SCHMAUS (1890)**[83] cria um modelo de lesão medular onde golpeava-se uma tábua apoiada na região dorsal de coelhos; **WATSON (1891)**[99] elabora um dispositivo do qual cães são lançados de várias alturas afim de reproduzir o trauma raquimedular; **KIRCHGASSER (1897)**[53] **e SCAGLIOSI (1898)**[81] encontram em coelhos, submetidos a traumatismo na região dorsal, degeneração na bainha de mielina e nas células neuronais dos cornos anteriores da medula espinal.

ALLEN (1914)[2] talvez tenha sido o primeiro a desenvolver um modelo experimental em cães capaz de reproduzir e quantificar a lesão medular, através da queda de um peso sobre a medula espinal exposta com técnica cirúrgica atraumática.

Até a primeira metade do século XX os modelos experimentais de lesão da medula espinal são idealizados apenas para animais considerados

superiores aos ratos do ponto de vista evolutivo. São exemplos os estudos com gatos - **AYER (1919)**[7]**; CRAIG (1932)**[17]**; GROAT et al. (1945)**[42]**;** com coelhos – **FERRARO (1927)**[33]**;** e, com cães **McVEIGH (1923)**[61]**; THOMPSON (1923)**[93]**; AMAKO (1936)**[3]**.**

HARVEY; SREBNIK (1967)[44] descrevem um modelo de lesão medular em ratos onde a medula espinal do animal é esmagada pelos dedos do pesquisador. Observam a regeneração de fibras nervosas e a melhora da locomoção dos ratos tratados com levotiroxina antes e após a lesão.

2.1 Modelos de lesão medular em animais:

DUCKER et al. (1971)[28] fazem estudo prospectivo, randomizado, com 32 macacos *Rhesus,* submetidos ao traumatismo raquimedular através da queda de peso de 10, 15, 20, 25 gramas em forma de cilindro da altura de 20cm, tendo como resultante do impacto sobre a medula 200gr/cm, 300gr/cm, 400gr/cm e 500gr/cm, respectivamente. Concluem que as alterações histológicas encontradas no sítio da lesão nem sempre concordam com os achados clínicos, ou seja, enquanto pode haver melhora nos achados clínicos, a deterioração do quadro histológico pode ser progressiva por aproximadamente uma semana após lesão e que o dano tecidual é proporcional a quantidade de trauma aplicado.

HANSEBOUT et al. (1975)[43] avaliam os efeitos da hipotermia e dos corticosteróides no tratamento de cães, submetidos à lesão medular com o modelo de compressão com balão extra-dural durante o período de uma hora. Distribuem os animais em cinco grupos de estudo. Observam após sete semanas que os grupos que são tratados com corticosteróides ou resfriamento apresentam melhora significativa na recuperação funcional quando comparados com o grupo controle não tratado.

Resultados semelhantes são observados um ano depois com a aplicação desse mesmo modelo de lesão medular usando-se a dexametasona e a hipotermia **(KUCHNER; HANSEBOUT (1976)**[57]**).**

HUNG et al. (1975)[45] utilizam o modelo em gatos da queda de peso com uma massa de 20gr caindo de uma altura de 15cm sobre a medula exposta cirurgicamente. Verificam a deformação da medula espinal por meio de uma câmara filmadora de alta velocidade e destacam que a máxima deformação ocorre 7ms após ter iniciado o impacto.

EIDELBERG et al. (1976)[29] desenvolvem um modelo de lesão medular em furões onde é realizada a compressão medular na região torácica a qual recebia uma carga estática de 100g por três minutos. Realizam a avaliação histológica medular e a função motora através de um plano inclinado até 25º. Concluem que este modelo simula a compressão de uma luxação ou fratura-luxação com fragmento dentro do canal vertebral.

USHIO et al. (1977)[94], estudam a compressão da medula espinal experimental por neoplasia epidural em ratos. Células tumorais são injetadas na região anterior do corpo vertebral de TXII onde crescem até o forame intervertebral e comprimem a medula, produzindo assim, paraplegia em três ou quatro semanas. Observa-se evidência histológica de edema na medula comprimida. Tanto o edema quanto os sintomas clínicos são reduzidos por tratamento sintomático dos animais com uso da dexametasona.

RIVLIN; TATOR (1978)[77] apresentam um modelo de lesão medular em ratos usando-se uma pinça de aneurisma cuja força compressiva sobre a medula é de 180g. Destacam o controle sobre a localização da lesão, a força

aplicada e o tempo de compressão. Observam relação direta entre a duração da compressão e o dano neurológico.

KOBRINE et al. (1979)[56], realizam estudo experimental com balão de compressão na medula espinal. Estudam os fatores que interferem no desaparecimento e no retorno da resposta do potencial evocado espinal. A compressão é realizada na medula espinhal torácica de macacos durante um, três, cinco, sete e 15 minutos, o que produz o desaparecimento imediato da resposta do potencial evocado e completa isquemia focal no segmento comprimido em todos os animais. Apenas um animal do grupo de um minuto apresenta resposta do potencial evocado. Os achados deste estudo concordam com estudos prévios da literatura sobre compressão medular com balão. Sugerem que o principal substrato etiopatogênico para a disfunção neural após a compressão medular por balão, seja aguda ou crônica, é a lesão física da membrana neural, independentemente das alterações do fluxo sangüíneo. Estes achados também indicam que a capacidade de recuperação da membrana depende do curto ou longo tempo da compressão. As alterações focais no fluxo sangüíneo parecem não ser significativas neste mecanismo.

DOLAN; TATOR (1980)[25], analisam o tratamento da hipotensão causada pela compressão traumática aguda da medula de ratos experimentalmente. Utilizam um grampo de aneurisma em TI com 180gr por um minuto, produzindo hipotensão profunda. Parte dos animais não é

tratada, servindo como grupo controle. Nos animais tratados a pressão sistêmica média permanece elevada por uma hora após a lesão. O uso da noradrenalina mantem a pressão sangüínea média em níveis normais (100 a 120 mmHg) ou de hipertensão (125 a 150 mmHg) por uma hora após a lesão. Concluem que essas medidas não têm efeito na recuperação funcional dos animais.

DOLAN et al. (1980)[26], estudam o valor da descompressão na compressão aguda da medula espinal experimental em ratos. Utilizam um grampo de compressão cuja força e duração da compressão medular é independentemente variada e a recuperação funcional da medula é avaliada pela técnica de plano inclinado de **Rivlin (1977)**. Modelos matemáticos produzem uma curva definindo a correlação entre a força, duração e a recuperação funcional a cada semana após a lesão. Este estudo mostra claramente o efeito benéfico da descompressão e que o aumento na força ou duração da compressão, ou ambos, causa redução na recuperação neurológica.

KHAN; GRIEBEL (1983)[51], estudam a lesão da medula espinal aguda em ratos comparando as três técnicas experimentais: método da queda de peso, compressão com o grampo de aneurisma e compressão com o balão extradural. Na queda de peso são usadas diferentes forças sobre a medula espinal, enquanto nas outras duas técnicas a força de compressão é constante modificando-se apenas a duração da compressão. Correlacionam

os três modelos de lesão medular e a subseqüente recuperação clínica é avaliada quantativamente pelo método do plano inclinado. O modelo da queda de peso é considerado impreciso para a lesão medular experimental no rato, enquanto a técnica de compressão com o grampo de aneurisma resulta em uma lesão medular mais consistente no pós-operatório. No método de compressão com balão extradural utilizando-se 0,1cc de ar inflado no balão observa-se uma recuperação completa após três e cinco minutos o que não se observou após sete minutos. No entanto, com 0,2cc de ar inflado não é observada nenhuma recuperação funcional após um minuto de compressão.

KHAN et al. (1985)[52], estudam as alterações hemorrágicas em modelos experimentais de lesão medular e comparam as três diferentes técnicas de compressão em ratos, com o objetivo de determinar a natureza e consistência da hemorragia da medula espinal. As alterações hemorrágicas são analisadas quantitativamente uma e três horas depois da lesão. A extensão da hemorragia no local da lesão é igual nos modelos com balão e grampo de aneurisma, mas algumas vezes inferior no modelo de queda de peso. Dentro de cada grupo não há diferença entre uma e três horas. A variabilidade das alterações hemorrágicas dentro de cada modelo experimental é maior no modelo de queda de peso e do balão e menor no modelo com grampo. Enfatizam a importância destes achados quando considerada a recuperação funcional nos vários modelos experimentais da lesão medular aguda.

GUHA et al. (1987)[41], estudam a descompressão da medula espinal na melhora da recuperação após lesão aguda na medula espinal. O valor da descompressão medular após o trauma em pacientes ainda é controverso. Observam que a recuperação funcional em ratos depende tanto da força de compressão como do tempo decorrido até a descompressão. A maior duração da descompressão estudada anteriormente é apenas de 15 minutos, tempo pouco observado na prática clínica. O objetivo dos autores é avaliar a descompressão após um período de 15, 60, 120 e 240 minutos de compressão. As forças usadas para comprimir a medula espinal dos ratos são de 2,3; 16,9 e 53,0 gms, feita com grampo de compressão. A recuperação funcional é avaliada semanalmente durante oito semanas usando a técnica do plano inclinado. O principal determinante na recuperação é a força da lesão, ou seja, animais com 2,3 gms têm melhor recuperação em todos os tempos de descompressão, diferente dos lesados com 16,9 e 53,0 gms. O tempo de descompressão também é importante na recuperação, fato observado somente nas forças de compressão 2,3 e 16,9 gms. Concluem que se a força do trauma inicial for de pouca intensidade a descompressão é benéfica mesmo depois de um período prolongado de compressão.

NOBLE; WRATHALL (1987)[67] criam um modelo de queda de peso para ratos; utilizam duas pinças fixadas nos processos espinhosos adjacentes a área da laminectomia. Dessa forma observam que a energia do

impacto é transferida diretamente para a medula espinal, diminuindo o efeito amortecedor da coluna vertebral, caixa torácica e movimentos respiratórios.

WALLACE et al. (1987)[98], analisam os efeitos da estimulação elétrica alternada na recuperação da lesão medular aguda em ratos. São utilizados 20 ratos com compressão nos níveis TVI e TVII através do grampo de compressão extradural com força de 125gr por um minuto. Após a lesão e randomização do grupo, são colocados eletrodos extraduralmente, proximal e distal ao local da lesão. Metade dos animais são submetidos ao tratamento com eletro-estimulação e os demais usados como grupo controle. Após 15 semanas de contínua estimulação medular não observam diferenças significativas entre os dois grupos.

FUJITA; YAMAMOTO (1988)[37] apresentam um novo modelo de lesão medular caracterizado pela tração gradual aplicada à medula espinal de cães. A integridade da medula é monitorizada e registrada através do potencial evocado. Verificam que quanto maior a força de tração, gradualmente, diminui a amplitude do potencial evocado. Concluem que a vulnerabilidade máxima da medula espinal torácica ocorre quando se aplica uma tração de 200g.

MARTIN et al. (1992)[59], estudam a lesão traumática aguda e experimental da medula espinal de ratos por balão insuflado no espaço subdural. Detalhes da análise histopatológica demonstram que a extensão

da lesão medular está significativamente correlacionada com os parâmetros físicos da compressão e com a gravidade do déficit neurológico.

DELAMARTER et al. (1990)[22] criam um modelo experimental para comprimir a medula espinal de cães utilizando uma abraçadeira de nylon. Idealizado para provocar uma estenose do canal vertebral na região lombar com redução de 25%, 50% e 75% no diâmetro do canal vertebral. O dispositivo é aplicado após cuidadosa laminectomia em três grupos de animais seguindo os valores de compressão citados anteriormente. A compressão é mantida até o terceiro mês de pós-operatório. Avaliam os resultados através do potencial evocado cortical, da análise da micro-circulação medular e do estudo histológico no sítio da lesão. Verificam que na compressão acima de 50% no diâmetro do canal vertebral as alterações neurológicas são significativas em todos os métodos de avaliação.

RAMON-CUETO et al. (1998)[73] criam um modelo de secção da medula espinal em ratos adultos para estudar o transplante de células olfatórias gliais. Estas células são transplantadas em pontes de células de Schwann. Observam que ocorre migração longitudinal e lateralmente na distância de até 1,5cm do tecido transplantado, através da substância branca e cinzenta. Acreditam que esta técnica é mais uma possibilidade terapêutica a ser explorada no tratamento das lesões do sistema nervoso central.

KAYNAR et al. (1998)[50] estudam os efeitos do tempo de compressão na peroxidação lipídica em ratos, submetidos à lesão medular aguda com grampo de aneurisma. Os 30 ratos do estudo são divididos em três grupos de 10 animais: grupo um (controle), grupo dois (descompressão após 30 segundos) e grupo três (descompressão com 60 segundos de lesão). Concluem que a longa duração da compressão aumenta significativamente a peroxidação lipídica causando progressão do mecanismo secundário na cascata do trauma raquimedular o que pode eliminar qualquer possibilidade de melhora neurológica.

VIALLE et al. (1999)[96] **e RODRIGUES (1999)**[79] reproduzem no Brasil estudos experimentais em ratos com o modelo da queda de peso utilizando o IMPACTOR® técnica padronizada e bem aceita em outros centros de pesquisa experimental.

CRISTANTE et al (2002)[18] estudam prospectivamente 20 ratos adultos, submetidos à lesão hemimedular. No sítio da lesão transplantam células do sistema nervoso fetal em 15 ratos. Os outros cinco ratos constituem o grupo controle, sem transplante. Em 60% dos ratos as células transplantadas são viáveis, notando-se maior reação inflamatória neste grupo do que no grupo controle.

2.2 Avaliação clínica da função motora na lesão medular aguda em animais

RIVLIN; TATOR (1977)[75] apresentam um método para a avaliação da função motora em ratos que consiste em colocar o rato numa superfície de plano inclinado. Através do ajuste da inclinação em vários graus é verificado o plano de menor valor angular no qual o rato pode manter-se na posição sem cair.

GALE et al. (1985)[38] analisam o comportamento de ratos submetidos à lesão da medula espinal por contusão através de um protocolo de avaliação do déficit funcional. O exame clínico é realizado em campo aberto, observando-se individualmente cada membro traseiro e graduando-se do seguinte modo: grau 0 – ausência de movimento das patas traseiras, sem suporte de peso; grau 1 – movimento pouco perceptível dos membros traseiros, sem suporte de peso; grau 2 – movimentos freqüentes e/ou vigorosos nos membros traseiros, sem suporte de peso; grau 3 – suporte de peso nos membros traseiros, podendo trocar um ou dois passos; grau 4 – locomoção com déficit leve; grau 5 – locomoção normal.

IIZUKA et al. (1986)[46] estudam quantitativamente as alterações axonais na lesão da medula espinal experimental em ratos. Através de compressão epidural com grampo no nível de TXI avalia-se a degeneração axonal que se desenvolveu distal à lesão. No sétimo dia de pós-operatório

os animais são classificados de acordo com o déficit motor nos membros inferiores como segue: Grau 0 (normal); Grau 1 (rasteja com dificuldade); Grau 2 (algum movimento voluntário); Grau 3 (nenhum movimento voluntário). O segmento de LVI é selecionado para ser impregnado pela prata pelo método de *Fink-Hemer*. A área impregnada pela prata (degeneração axonal) é de 17% no grau 0, 22,3% no grau 1, 28,7% no grau 2 e 35,9% no grau 3, diferenças estas consideradas estatisticamente significativas. Relatam que este método pode ser útil no acompanhamento objetivo de modalidades terapêuticas em larga escala de pequenos animais experimentais.

GOLDBERGER et al. (1990)[40] através de métodos de avaliação comportamental do animal, propõem critérios para à observação da recuperação funcional após a lesão medular. Enfatizam a necessidade do reconhecimento das capacidades comportamentais especificas antes da lesão com a finalidade de evitar erros de avaliação durante a fase de recuperação neurológica.

BASSO et al. (1995)[10] modificam a escala locomotora para ratos desenvolvida por TARLOV et al. (1953). Nesta escala diferentes examinadores, devidamente treinados, chegam a resultados semelhantes na avaliação da recuperação funcional. Conhecida como escala BBB parece ser a mais utilizada nos últimos experimentos, pois, oferece aos avaliadores

uma medida mais discriminatória dos resultados comportamentais nos modelos de tratamento da lesão medular em ratos.

2.3 Avaliação eletroneurofisiológica na lesão medular aguda em animais

MORRISON et al. (1975)[65], estudam o eletro-espinograma e o potencial evocado cortical em 28 gatos submetidos à compressão medular aguda. Observam os seguintes achados no seguimento abaixo da lesão medular: aumento na medida do potencial evocado da medula espinal, aumento na medida do eletro-espinograma e aumento na freqüência do eletro-espinograma.

ANDERSON (1982)[4] avalia o grau de comprometimento funcional da lesão medular em ratos, utilizando o modelo da queda de peso, através do potencial evocado sensitivo captado nas patas traseiras antes e depois da lesão medular. Correlaciona estes achados com as alterações histológicas no sítio da lesão.

NACIMIENTO et al. (1986)[66], analisam as alterações agudas no potencial evocado somatosensitivo após compressão da medula espinal de gatos experimentalmente. Avaliam a amplitude e a latência do potencial evocado somatosensitivo cortical por estimulação no nervo periférico (LVII)

por um grau e duração pré-determinados de compressão. A amplitude diminui leve e transitoriamente após compressão de 60%. Com 80% de compressão, a amplitude reduzida inicialmente fica maior e mais longa, porém, com recuperação após 2,5 horas após a lesão. Com 100% de compressão, a resposta do potencial evocado desaparece abruptamente não retornando de modo satisfatório. A latência permanece inalterada em todos os graus de compressão. Concluem que nenhuma alteração no potencial evocado reflete ou prediz a magnitude da lesão medular aguda incompleta.

FEHLINGS et al. (1988)[30] pesquisam o potencial evocado motor e somatosensitivo em 20 ratos normais e em 16 com lesão da medula espinal. O potencial evocado motor é realizado através de estímulo aplicados na córtex e a resposta registrada por micro-eletrodos conectados na medula espinal no nível de TX e no eletrodo bipolar localizado na região do nervo ciático. Descrevem a técnica como de fácil aplicabilidade e útil no estudo do traumatismo raquimedular em ratos.

ORO et al. (1991)[69] estudam os efeitos da temperatura corporal no potencial evocado motor e somatosensitivo em ratos submetidos à lesão da medula espinal. Observam que a hipertermia reduz a latência e aumenta a velocidade de condução e na hipotermia o efeito é inverso na captação do potencial evocado. A amplitude do potencial evocado motor não é registrada em temperaturas abaixo de 28º C. Sugerem que a captação ideal do

potencial evocado em ratos deve ser obtida com variação da temperatura em até 2,5º C abaixo ou acima da temperatura corporal basal.

ZILELI; SCHRAMM (1991)[103] estudam a captação do potencial evocado somatosentivo cortical após estímulo do nervo ciático e a resposta do potencial evocado motor nos músculos dos membros traseiros após estimulação cortical em ratos submetidos a trauma medular com a técnica da queda de peso. Um grupo (n=10) recebe impacto de menor intensidade com 25g/cm e outro grupo (n=10) sofre impacto na magnitude de 80g/cm. Verificam que na lesão de menor magnitude há recuperação tanto nos registros do potencial evocado somatosensitivo quanto no motor. No grupo de 80g/cm não ocorre resposta no potencial evocado somatosensitivo embora se tenha observado resposta no potencial evocado motor em alguns animais.

JESPERSEN et al. (1997)[47], estudam o fluxo sangüíneo medular e da raiz nervosa na estenose medular em dois níveis em suínos. O objetivo do estudo é avaliar os efeitos de diferentes graus de estenose espinal aguda no fluxo sangüíneo do tecido neural e no potencial evocado medular. Com 50% de estenose observam alterações no potencial evocado em metade dos animais, no entanto, graves alterações são observadas no potencial evocado quando a compressão é de 75%.

JOU (2000)[48] avalia os efeitos da temperatura corporal nas alterações do potencial evocado medular somatosensitivo na compressão aguda experimental da medula espinal de ratos. Compara e correlaciona as alterações no potencial evocado após compressão aguda em diferentes temperaturas com a função neurológica pós-operatória e alterações histológicas; avalia os critérios de advertência na neuromonitorização intra-operatória para o dano neural e confirma o efeito protetor da hipotermia na compressão medular aguda pela observação clínica, histológica e eletrofisiológica. O autor enfatiza o efeito da temperatura na latência no potencial evocado. O estudo é realizado em ratos divididos em três grupos submetidos a diferentes níveis de temperatura após compressão medular com o grampo de aneurisma. Conclui que o esfriamento sistêmico pode proteger os efeitos de procedimentos agressivos na medula espinal através de análise e reformulação nos critérios de advertência da neuromonitorização intra-operatória do potencial evocado.

2.4 Avaliação histológica na lesão medular aguda em animais

SCHOLTE (1967)[84] observa a medula espinal de ratos na microscopia eletrônica após realizar incisão com uma lâmina através do tecido nervoso. Verifica a presença de exudato plasmático em toda substância cinzenta e também no espaço extracelular da substância branca.

McDONALD (1975)[60] analisa os mecanismos de perda e recuperação funcional na medula espinal traumatizada**.** Verifica que após compressão aguda transitória da medula espinal em gatos a desmielinização aumenta durante a primeira semana, sendo observada evidência de remielinização na terceira semana. O estudo das fibras revela que a mielina está organizada dentro de segmentos limitados por nódulos. Dezoito meses depois da lesão ainda verifica a presença de segmentos anormais e pequenos da medula.

BALENTINE (1978)[8] descreve a lesão necrótica da medula espinal em ratos adultos, submetidos à lesão pela técnica da queda de peso de forma seqüencial em tempos diferentes variando de três minutos até uma semana após a lesão medular. Confirma que a evolução natural do desenvolvimento de necrose ocorre primeiro na substância cinzenta e depois na substância branca.

RAWE et al. (1978)[74] estudam as alterações histológicas na medula espinal de gatos traumatizada experimentalmente e observam aumento ou diminuição da hemorragia imediatamente após a lesão, quando a pressão arterial sistêmica do animal é alta ou baixa, respectivamente. Enfatizam assim, a perda da auto-regulação vasomotora da medula espinal no local do trauma.

MEANS & ANDERSON (1983)[62], analisam a neurofagia por leucócitos na lesão medular espinal experimental, produzida por compressão

em gatos. Observa-se neste estudo que as principais características histológicas nas primeiras 24 horas após a lesão incluem necrose hemorrágica e inflamação da substância cinzenta e branca. Leucócitos neutrófilos estão presentes na parede de veias e vênulas dentro das primeiras quatro horas de lesão, o que não se evidencia entre oito e 24 horas do início do trauma. Os neutrófilos na sua resposta a fagocitose libera enzimas histolíticas, espécies reativas de oxigênio e fatores pro-inflamatórios, que provocam futura necrose tecidual e inflamação.

FEHLINGS et al. (1989)[31], estudam os efeitos da nimodipina e dextran na função axonal e no fluxo sangüíneo após a lesão medular experimental em ratos. Trinta ratos recebem compressão medular de 53gm com grampo de aneurisma colocado em TI e são divididos em seis grupos de tratamento. Observam que a combinação de nimodipina 0,02 mg/Kg e dextran 40 mg/Kg aumentam significativamente o fluxo sangüíneo medular pós-traumático. Isto pode melhorar a função dos axônios medulares lesados, diminuindo acentuadamente a isquemia pós-truamática, vista na patogênese da lesão medular aguda.

FUJII et al. (1993)[36], estudam as alterações da ressonância magnética na lesão medular experimental aguda e a associação entre os achados da ressonância magnética e as alterações histológicas são avaliadas no trauma medular agudo em coelhos. O sangramento na substância cinzenta, observado logo após o trauma como um sinal de baixa

intensidade em T1 e alta intensidade em T2, desaparecem na primeira semana. As áreas de necrose surgem após uma semana da lesão. Os achados deste estudo auxiliam na diferenciação entre a hemorragia e necrose através da ressonância magnética.

KIRKPATRICK et al. (1994)[54] estudam a regeneração do axônio após descompressão do cone medular. Avaliam a função clínica e a histomorfometria quantitativa nos efeitos da estenose medular aguda e descompressão em cinco cães; concluem que a descompressão resulta na melhora da função neurológica e tendência dos axônios ao retorno do número e volume normal, baseado na histomorfometria.

ANTHES et al. (1995)[5] analisam a caracterização da patologia ultra-estrutural axonal seguida à lesão por compressão experimental da medula espinal em ratos. Dezoito ratos foram submetidos à compressão com grampo aneurismático modificado no seguimento CVIII a TI. Seis ratos adicionais formam o grupo controle. Seis outros são sacrificados em um tempo pré-determinado após a lesão (15minutos, duas horas e 24 horas). A fisiopatogenia axonal inclue edema peri-axonal, acúmulo de organela, mielina vesicular, invaginação mielínica, rutura mielínica e axônios gigantes. A análise quantitativa caracteriza a prevalência dos tipos de patologia axonal no período pós-lesão aguda e proporciona a evidência da hipótese de lesão secundária respeitando a evolução da fisiopatogenia axonal seguida do trauma.

DANEYMEZ (1999)[21], estuda os efeitos do tratamento com a metilpredinisolona e a vitamina E na microcirculação da medula espinal traumatizada de ratos e observa que a adição de vitamina E com a metilpredinisolona não faz diferença na extensão da área de isquemia quando comparada com o uso isolado da metilpredinisolona. Entretanto, a análise estatística não revela diferenças significativas entre o grupo de animais tratados e os não tratados.

ARAÚJO (2000)[6], realiza estudo da presença dos radicais livres de oxigênio na compressão medular aguda em ratos através da compressão por grampo de aneurisma entre CVIII e TI e pela administração de reativo óptico (nitro azul de tetrazólio) no espaço subdural. Depois da observação da redução deste composto hidrossolúvel na presença das espécies reativas de oxigênio, é feito o estudo pela microscopia óptica e eletrônica. Comparando os resultados o autor obtém conclusões sobre a ação efetiva dos radicais livres de oxigênio sobre a medula experimentalmente traumatizada.

2.5 Avaliação do fluxo sangüíneo na lesão medular aguda em animais

DOPPMAN (1976)[27] estuda as alterações angiográficas à compressão medular aguda em macacos através de um balão insuflado abruptamente dentro do espaço epidural produzindo paraplegia aguda. São avaliadas as alterações arteriográficas e venosas epidurais. A arteriografia permanece normal durante a fase aguda (quatro horas após a compressão). A flebografia seriada epidural demonstra obstrução nas veias epidurais nas quatro horas no local da contusão em menos da metade dos animais estudados. Nenhuma artéria espinal ou epidural mostra alterações significativas após o trauma causado pela compressão epidural.

ANDERSON et al. (1982)[4], analisam a perfusão microvascular e o metabolismo na lesão medular após tratamento com metilpredinisolona. A medula espinal de gatos é comprimida com peso de 170gm durante cinco minutos e em seguida são tratados com altas doses (HDMP, 15 mg/Kg/24hs.) ou megadose (MDMP, 60 mg/Kg/24hs.) de metilpredinisolona. Os animais são sacrificados com duas, oito ou 24 horas após a lesão. Concluem que os efeitos benéficos do tratamento com glicocorticóides no trauma medular experimental deriva da preservação da integridade estrutural celular. Isto pode resultar no aumento dos níveis da atividade neuronal, utilização energética e produção no tratamento quando comparado com o tecido não tratado.

TATOR; FEHLINGS (1991)[89]estudam a lesão isquêmica secundária através da microangiografia com carbono coloidal aplicada nos diferentes modelos de trauma raquimedular experimental (compressão com pinça de aneurisma, queda de peso, tração medular). Acreditam que a isquemia pós-traumática é um importante mecanismo de lesão secundária e defendem os tratamentos que amenizam os efeitos vasculares sobre ao tecido medular.

3. Métodos

3. Métodos

O protocolo de pesquisa deste estudo foi devidamente avaliado e aprovado pela Comissão Científica do Departamento de Ortopedia e Traumatologia e pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq – do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Estudos do Traumatismo Raquimedular e de Nervos – LETRAN – do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1 Animais de experimentação

Avaliaram-se 50 ratos da raça *Wistar* machos, com peso variando de 250 a 480 gramas, oriundos do Centro de Bioterismo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Na admissão, todos os ratos foram avaliados quanto às condições gerais de saúde e motricidade conforme a rotina estabelecida no LETRAN, além de serem mantidos em gaiolas com câmaras climatizadas e sob condições de alimentação e higiene adequadas (**GALVÃO (2003)**[39]).

3.2 Modelo de Lesão Medular

Foi desenvolvido um modelo de compressão medular adaptado para o uso em ratos, inspirado no modelo apresentado por **Delamarter et al (1990)**[22], originalmente criado para comprimir a medula espinal de cães. A característica principal que diferencia o atual modelo daquele descrito por Delamarter é a substituição da abraçadeira de nylon por uma fita de tecido sintético de cetim.

3.3 Formação dos Grupos Experimentais

Os ratos foram agrupados aleatoriamente em cinco grupos de 10 animais cada, totalizando 50 ratos, assim distribuídos:

Grupo A – Grupo controle onde se realizou apenas o procedimento cirúrgico com laminectomia e exposição da medula espinal sem a colocação do dispositivo de compressão, ou seja, grupo controle da técnica cirúrgica atraumática, sem lesão medular;

Grupo B – Grupo submetido a laminectomia com colocação da fita de compressão. Neste grupo a descompressão ocorreu cinco minutos após a lesão medular;

Grupo C – Grupo também submetido à compressão medular nos mesmos padrões do Grupo B, sendo o procedimento de descompressão feito após 24 horas de lesão;

Grupo D – Grupo semelhante aos grupos B e C, porém, a descompressão foi mais tardia, isto é, 72 horas após a lesão medular;

Grupo E – Grupo controle cuja medula comprimida permaneceu sem descompressão até à eutanásia do animal no final do experimento.

A identificação do animal foi realizada com numeração 1 a 50, através de tatuagens na base da cauda e no pavilhão auricular, sendo o Grupo A (1,6,11,16,21,26,31,36,41,46); Grupo B (2,7,12,17,22,27,32,37,42,47); Grupo C (3,8,13,18,23,28,33,38,43,48); Grupo D (4,9,14,19,24,29,34,39,44,49); e, Grupo E (5,10,15,20,25,30,35,40,45,50).

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de Inclusão:

- Ratos da raça *Wistar;*
- Machos adultos jovens entre 20 e 25 semanas de vida inclusive;
- Peso entre 250 e 480 gramas, inclusive;
- Boa condição clínica (pelagem e estado clínico geral);
- Motricidade normal.

Critérios de Exclusão:

- Óbito durante qualquer etapa do experimento;
- Lesão da medula espinhal acidentalmente durante o procedimento cirúrgico;
- Autofagia ou mutilação entre os animais;
- Infecção incisional ou profunda na ferida operatória;
- Infecção urinária (piúria).

3.5 Procedimento Anestésico e antibioticoterapia

Os ratos foram pesados e anestesiados com Pentobarbital intraperitoneal na dose de 55-75mg/Kg, com início do efeito anestésico dentro de cinco minutos e duração de aproximadamente duas horas. O plano anestésico profundo foi determinado pela ausência dos reflexos da córnea e através da compressão da cauda. Quando o rato mostrou evidência de dor durante o procedimento cirúrgico, utilizou-se o cloridato de cetamina (Ketalar®) na dose de 40mg/Kg por via intramuscular na região da coxa.

Utilizou-es a cefalotina na dose 25mg/Kg subcutaneamente conforme normatização do LETRAN **(GALVÃO (2003)[39]).**

3.6 Técnica para captação do potencial evocado motor em ratos

Os materiais necessários para o procedimento de captação do potencial evocado motor são: aparelho de eletromiografia de quatro canais, dois eletrodos de agulha monopolares do tipo *corkscrew EO401* (Neuromedical Supplies ®) para estimulação transcraniana, um eletrodo de agulha monopolar para ser utilizado como "terra" e quatro pares de eletrodos de agulha monopolares para serem utilizados na captação das respostas motoras nos membros dianteiros e traseiros.

Para a obtenção do potencial evocado motor nos ratos, utilizou-se a seguinte estratégia:

Pesagem do rato - utilizada tanto para cálculo da dose do anestésico à ser aplicada, quanto para manter a uniformidade nos pesos dos animais no experimento (Figura 1A).

Anestesia – segue a mesma técnica descrita anteriormente (Figura 1B).

Medida do Comprimento crânio-caudal - é a medida obtida entre a região occipital e a base da cauda (Figura 1C). Este dado servirá para comparar as latências observadas nos diferentes ratos.

Tricotomia da região craniana – realizada com o objetivo de facilitar a colocação dos eletrodos de agulha no couro cabeludo (Figura 2A).

Verificação da Temperatura Corporal - é averiguada no membro traseiro direito com termômetro digital (Figura 2B).

Captação das respostas musculares - realizada com a colocação de pares de eletrodos de agulha monopolar (captador e referência), com distância

inter-eletrodos definida e fixa, para captação nos membros dianteiros e traseiros, inseridos na musculatura proximal e anterior (Figura 2C), dos quatro membros (Figura 3).

Colocação do eletrodo "Terra" – este foi inserido na região lombar através de um eletrodo de agulha monopolar (Figura 3).

Estimulação elétrica transcraniana - foi realizada com a colocação de dois eletrodos de agulha tipo *corkscrew*, no couro cabeludo da região frontal (anodo) e occipital (catodo) na linha inter-hemisférica, para estimulação bilateral simultânea (Figura 4).

Ligar e iniciar o equipamento - verifica-se a impedância destes eletrodos, para comprovar a boa adaptabilidade dos mesmos, com a finalidade de se obter respostas mais nítidas, seguras e fidedignas (Figura 5).

Calibração do aparelho - foi feita do seguinte modo:

a) **estimulação elétrica transcraniana:**

   através de estímulo único de 0,02 ms de duração.

b) **captação das respostas musculares:**

   - varredura: janela de 20 ms,
   - sensibilidade: 2 mV/div.,
   - filtro de baixa freqüência: 10 Hz
   - filtro de alta freqüência: 10 Khz.

A intensidade de estímulo foi supramáxima.

Verifica-se o registro no potencial evocado motor é através da amplitude e da latência (Figura 6).

O examinador responsável pela captação do potencial evocado motor não foi informado sobre o tipo de procedimento cirúrgico realizado em cada rato avaliado.

A

B

C

FIGURA 1 - A) Pesagem do rato
B) Anestesia intra-peritoneal
C) Medida crânio-caudal

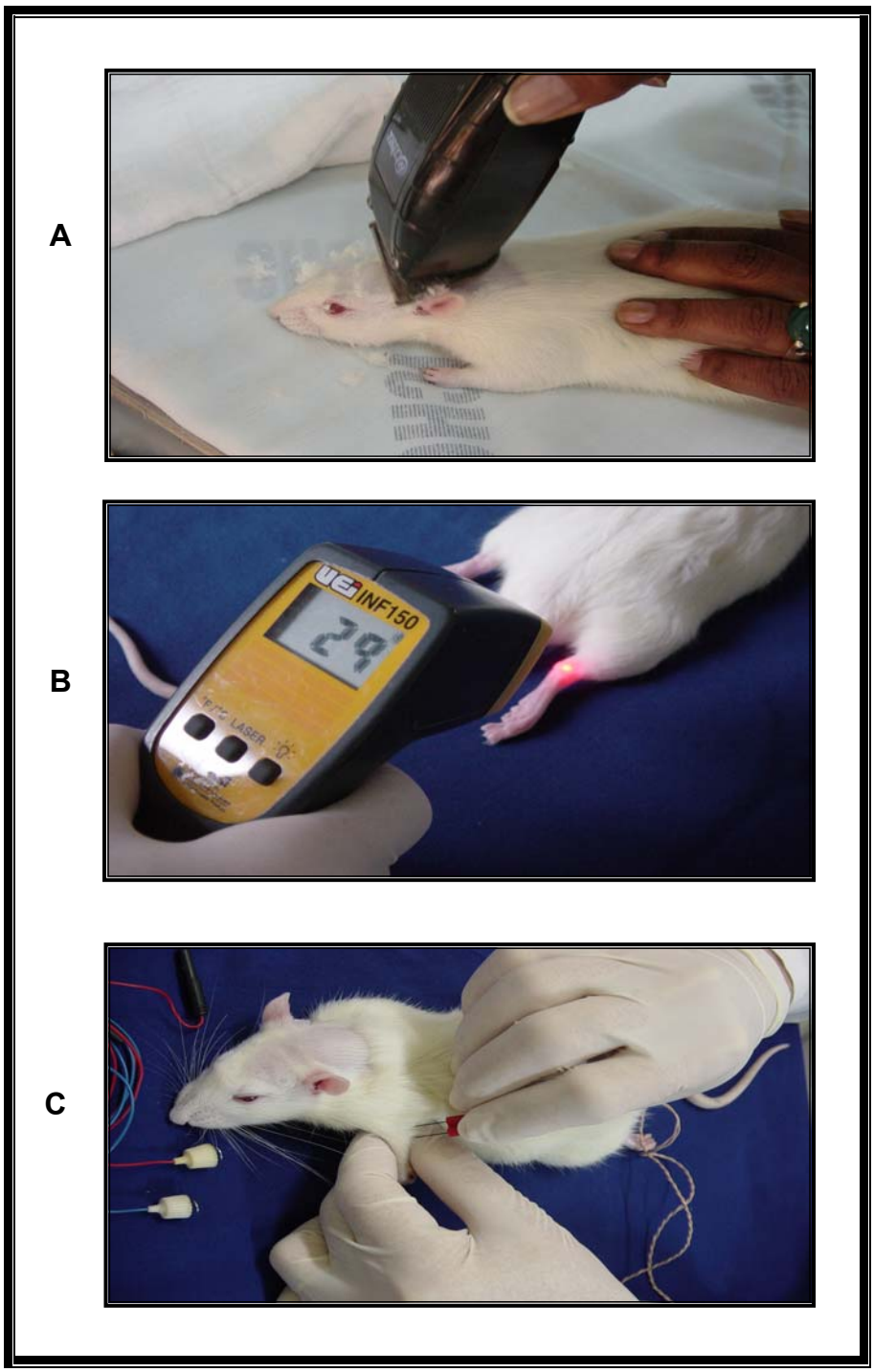


FIGURA 2 - A) Tricotomia do couro cabeludo
B) Temperatura o membro traseiro direito
C) Colocação do eletrodo com par de agulhas no membro dianteiro esquerdo

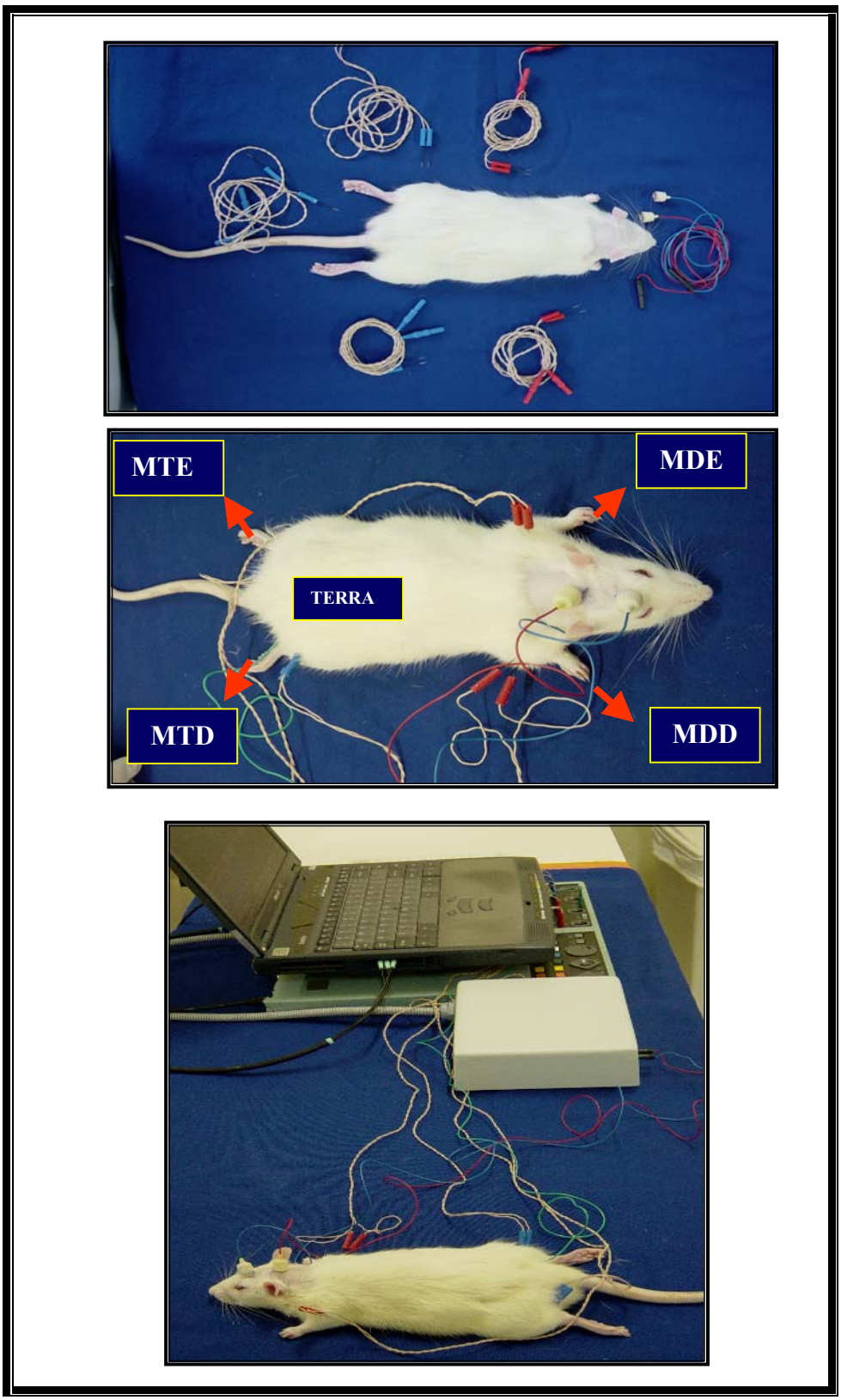


FIGURA 3 – Colocação dos eletrodos. MDE (membro dianteiro esquerdo); MDD (membro dianteiro direito); MTE (membro traseiro esquerdo); MTD (membro traseiro direito).

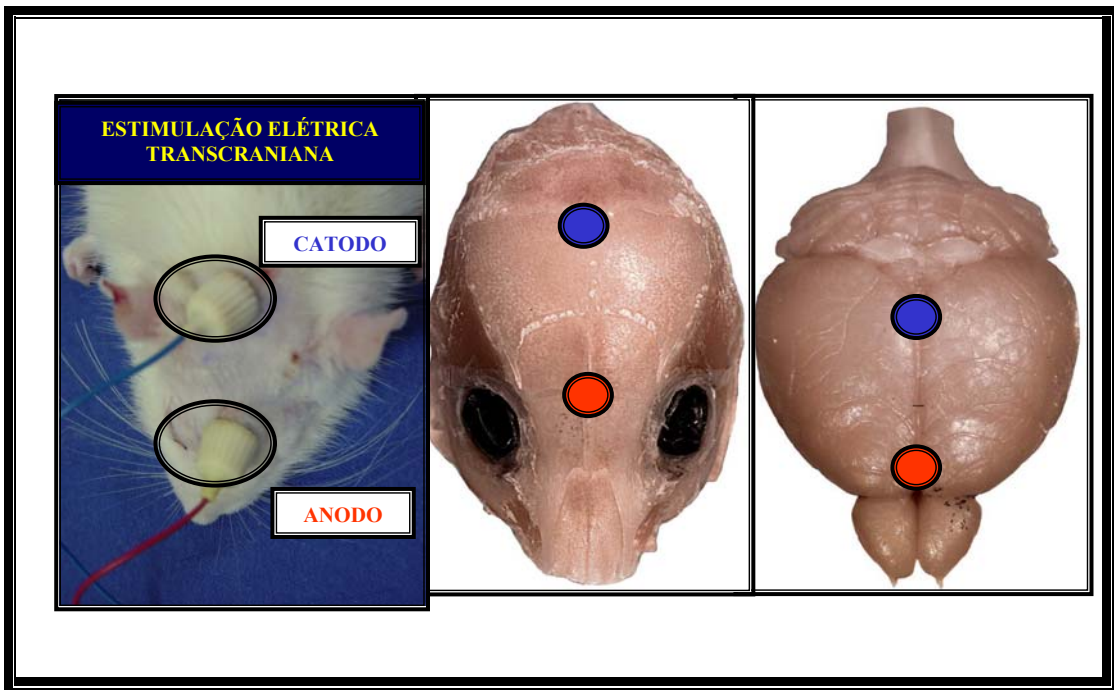
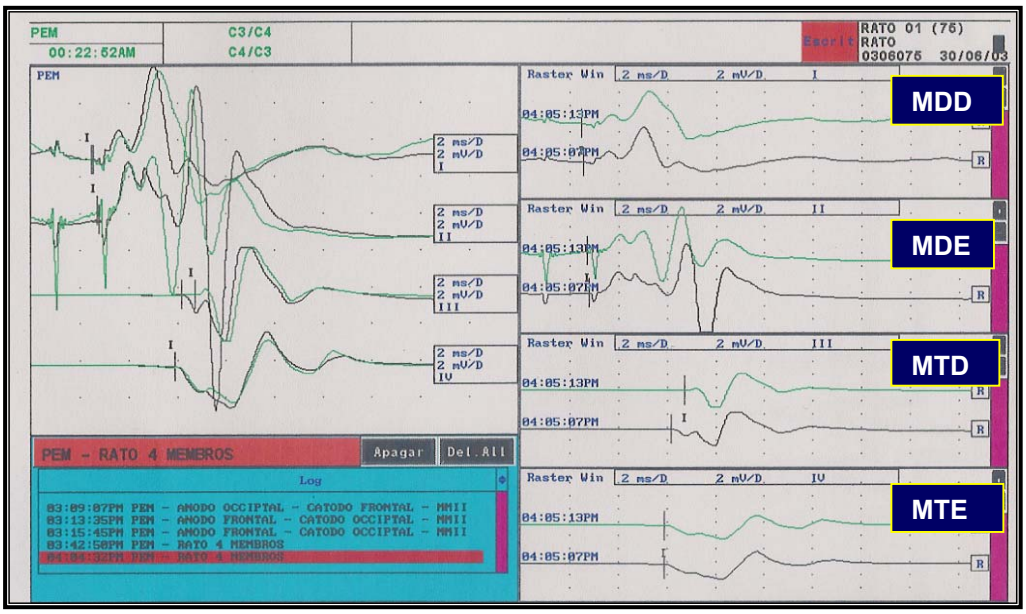


FIGURA 4 - Eletrodos estimuladores Anodo (em vermelho) e Catodo (em azul)

FIGURA 5 – Equipamento ligado após colocação dos eletrodos **(acima)** e impedânciometro mostrando bom contato nos dois eletrodos de estimulação, nos quatro eletrodos de captação e no eletrodo terra **(abaixo).**



A

	I: MDD		II: MDE		III: MTD		IV: MTE	
Hora	I [ms]	I [V]	I [ms]	I [V]	I [ms]	I [V]	I [ms]	I [V]
04:05:07PM	2.6	-278u	2.8	284u	6.2	22u	5.9	-89u
04:05:13PM	2.5	-293u	2.8	760u	6.8	-16u	5.9	-114u

B

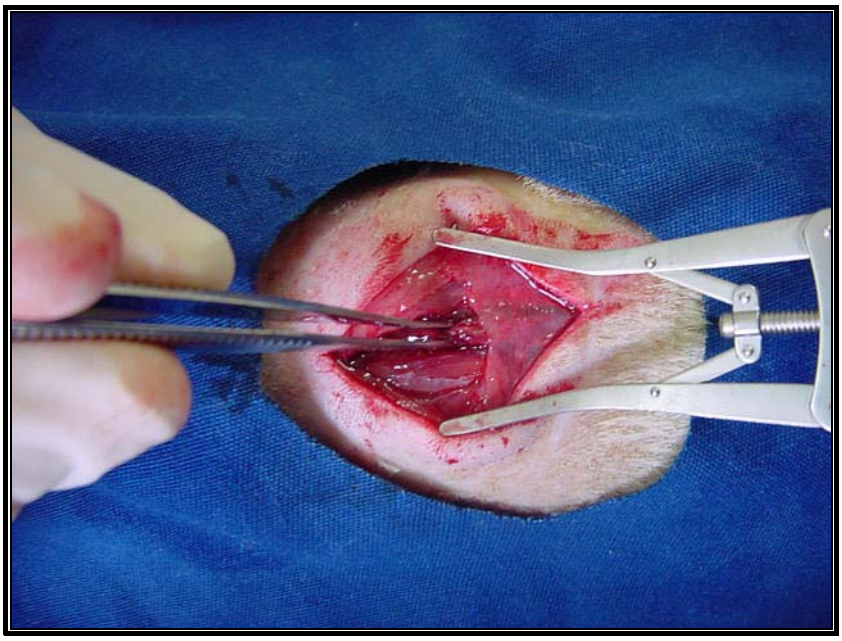
FIGURA 6 - Registro das respostas do potencial evocado motor normal:
A) captação da amplitude nos quatro membros (média nos membros dianteiros = 3,0mV e traseiros = 2,5mV)
B) captação da latência nos quatro membros (média nos membros dianteiros = 2,5ms e traseiros = 6,5ms)

3.7 Laminectomia

Com o rato devidamente anestesiado foi realizada a tricotomia da região dorsal. Em seguida serão expostos os passos utilizados na realização da compressão medular:

- Feita a assepsia e anti-sepsia da região dorsal com solução à base de iodo e álcool etílico;
- Colocação de campos cirúrgicos estéreis;
- Foi realizada uma incisão da pele na linha média da região dorsal para expor os processos espinhosos entre TIX e TXII da coluna vertebral (Figura 7);
- Desenserida a musculatura com exposição das facetas articulares de TX e TXI; realizada hemostasia, quando necessária, com eletrocautéio bipolar;
- Foram removidos os processos espinhosos, as lâminas com as respectivas facetas articulares de TX e TXI, afim de expor a medula espinal, utilizando-se instrumental apropriado para microcirurgia;
- Após a exposição medular, realizou-se a dissecção cuidadosa da medula espinal com remoção do ligamento amarelo e identificação das raízes nervosas nestes níveis, bilateralmente. Foi usado como referencial para o controle da técnica cirúrgica atraumática a preservação do principal vaso epidural, situado na linha média e dorsal (posterior) do tecido medular (Figura 8);

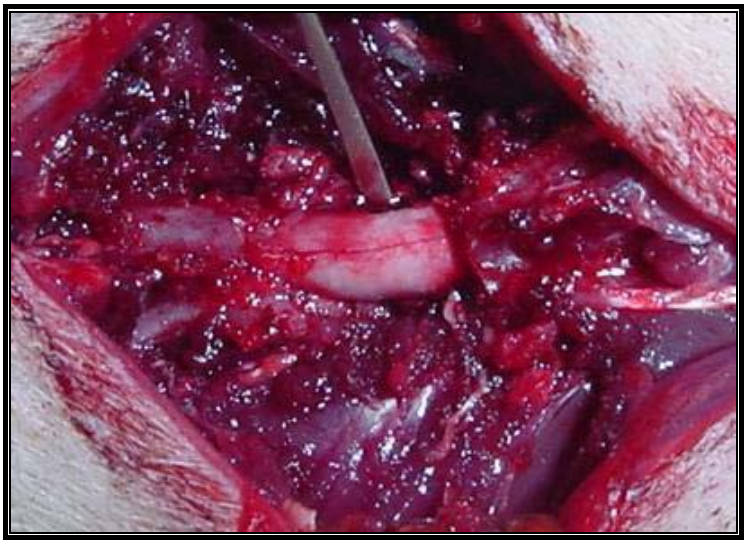
- Aprofundando-se a dissecção, lateralmente, foi exposta toda a medula e, em seguida, realizada a liberação da porção ventral (anterior) do saco dural afim de dar passagem a fita de compressão medular.



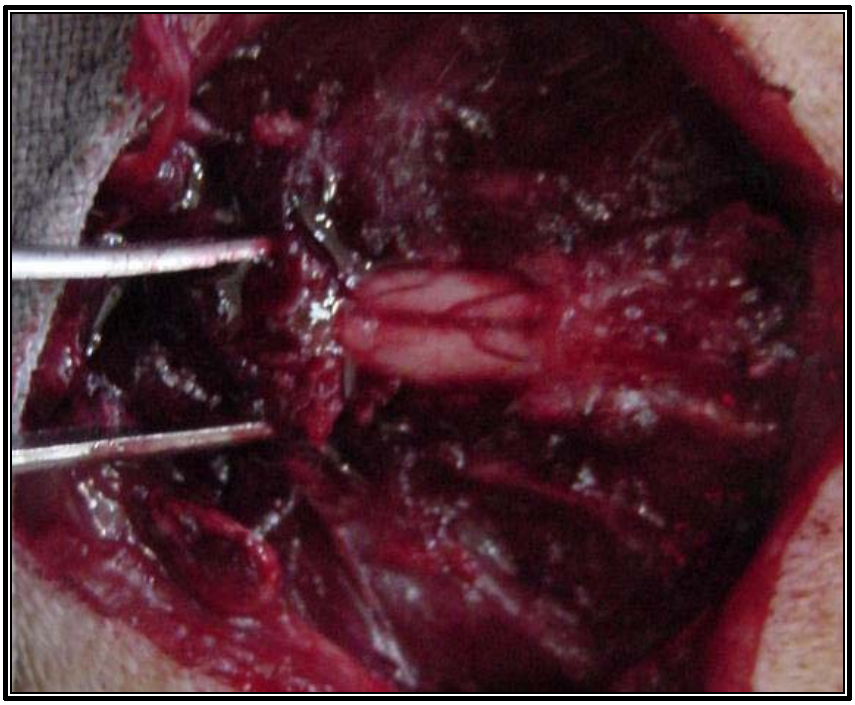
A

B

FIGURA 7 – Incisão cirúrgica na região dorsal do rato **(A)** com exposição dos processos espinhosos e lâminas de TX e TXI **(B)**



A



B

FIGURA 8 – Exposição da medula espinal **(A)** com detalhe dos vasos epidurais **(B).**

3.8 Técnica de Compressão e Descompressão Medular

Tendo sido exposta a medula espinal em toda sua circunferência, realizou-se a colocação do dispositivo de compressão medular, utilizando-se uma fita de tecido (cetim) com o comprimento de 40mm por 4mm de largura e 0,5mm de altura (perfil) (Figura 9A). Seguindo o modelo, foram adotados os seguintes padrões para determinar o grau de compressão a ser realizado, bem como os passos para sua execução:

- Foi fixado em uma das extremidades da fita de compressão um fio de nylon monofilamentado 5-0, medindo 3cm de comprimento para servir de guia na passagem da fita pela região anterior da medula espinal (Figura 9A);
- Após a passagem da fita de compressão, aproximou-se as duas extremidades da mesma, tendo o cuidado de não lesar a medula, respeitando o vaso epidural descrito anteriormente; fixou-se a fita provisoriamente em volta da medula com outro fio de nylon 5-0 (Figura 9B). Desse modo, considerou-se que a medula ainda não tinha sido lesada até essa fase do experimento; determinou-se, também, que a distância entre os dois pontos de entrada do fio de nylon, o qual fixava as duas extremidades da fita de compressão, correspondia ao diâmetro de 100% do canal vertebral, ou seja, esta foi a forma de quantificar, de modo individualizado, a medida do canal medular de cada rato, salientando-se a inexistência de lesão neurológica até esta fase do experimento;
- Determinou-se que a compressão medular seria realizada reduzindo-se o diâmetro do canal vertebral em 30%. Para tanto, procedeu-se do

seguinte modo: soltando-se o ponto que unia as duas extremidades da fita de compressão e abrindo-a em seguida, porém, mantendo-se os fios transfixados na fita, como pontos de referência para o próximo passo (Figura 10A). Recuando-se a fita tinha-se os dois pontos que correspondia a medida do canal medular (100%). Esta medida foi aferida usando-se uma régua de Codman® com a qual se verificou distância entre os dois pontos na passagem do fio na fita de compressão (Figura 10B). De posse desta medida foi feito o cálculo da distância entre os novos pontos para a passagem do fio de nylon que corresponderia a redução em 30% do diâmetro do canal vertebral desejado para realizar a compressão. Marcada na fita os novos pontos através dos quais passou-se o fio de nylon e, em seguida, realizada a correção do recuo na fita para, finalmente, comprimir a medula, unindo-se novamente as duas extremidades da fita com o fio (Figura 11A e 11B). Este procedimento foi realizado em todos os ratos com exceção daqueles que pertenciam ao Grupo A (controle).

- A descompressão medular foi realizada com a retirada da fita de compressão cortando-se o ponto do fio de nylon preso à fita (Figura 11B). No Grupo B, cuja descompressão ocorreu após cinco minutos de lesão, utilizou-se a mesma anestesia. Nos grupos C e D os animais foram submetidos a um segundo procedimento anestésico da mesma forma que o primeiro, descrito anteriormente. Todos os animais foram anestesiados para a captação do potencial evocado motor antes da eutanásia no final do experimento.

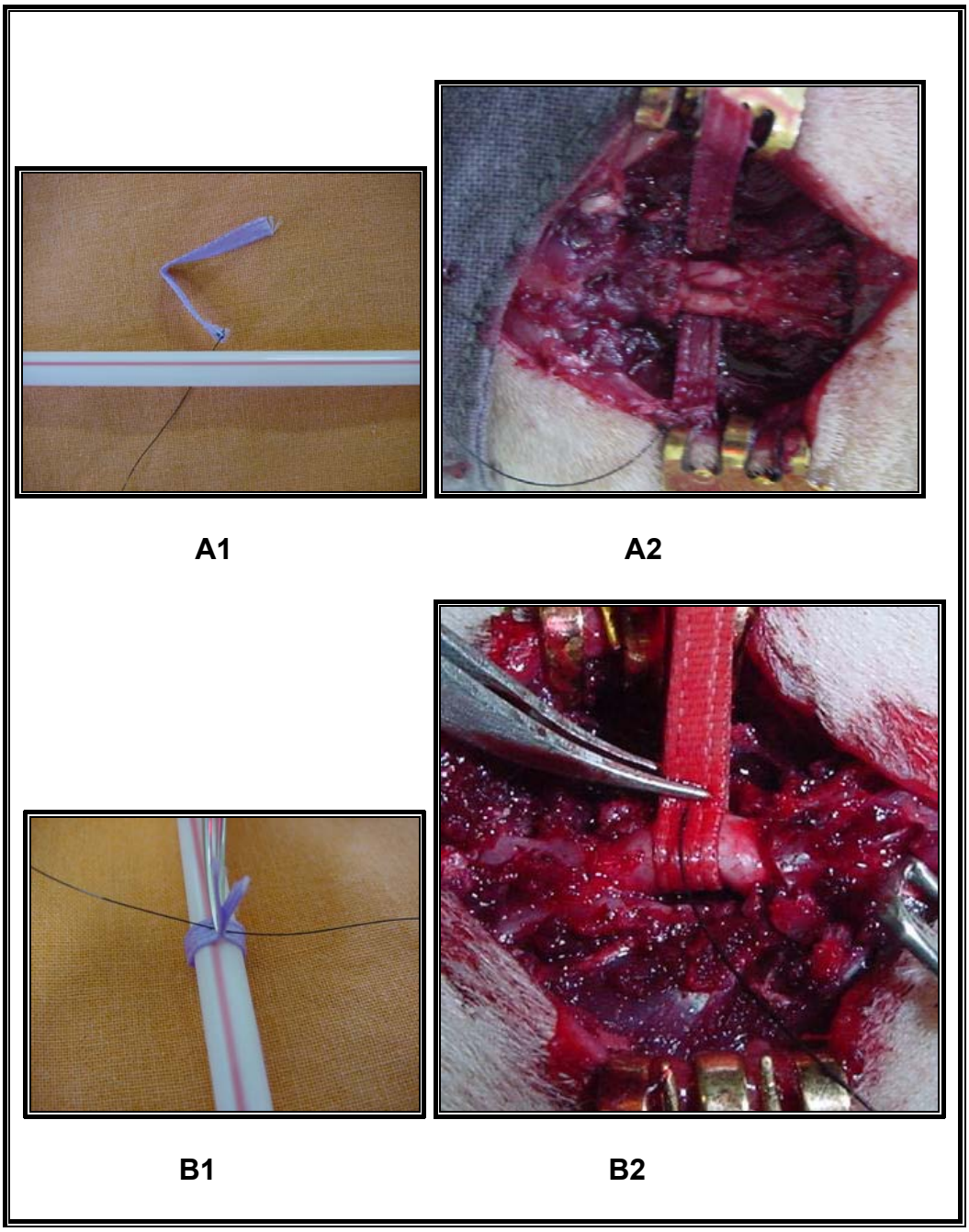


FIGURA 9 – **A1 e A2)** Passagem da fita de compressão por baixo da medula espinal**. B1 e B2)** Aproximação das duas extremidades da fita (medida correspondente aos 100% do diâmetro do canal vertebral normal).

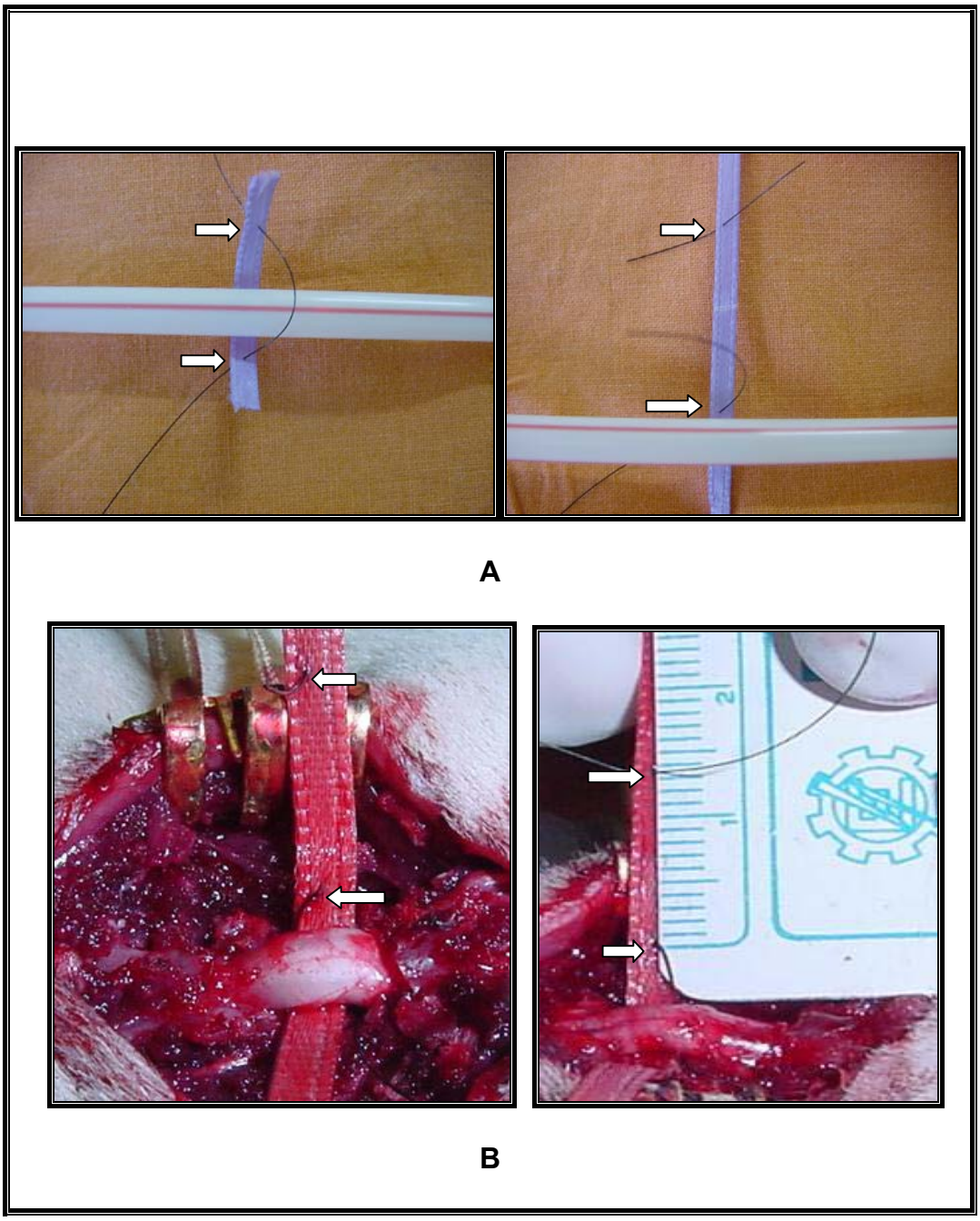


FIGURA 10 – **A)** Pontos de referência para medida do diâmetro do canal vertebral **(esquerda)** e os mesmos pontos após realização do recuo na fita de compressão **(direita)**; **B)** Recuo da fita durante a cirurgia **(esquerda)** e medida da distância entre os dois pontos correspondente aos 100% do diâmetro do canal medular **(direita).**

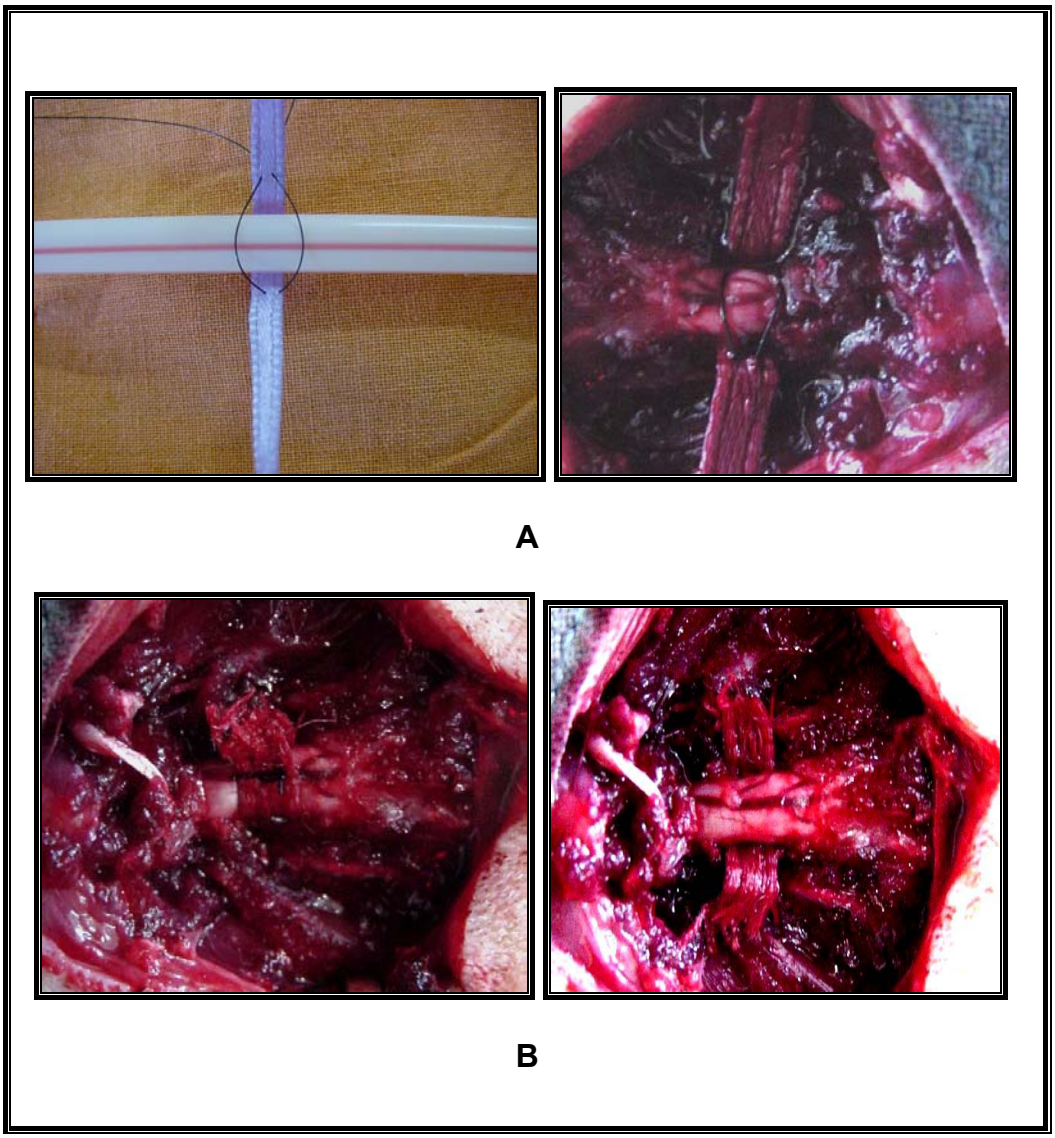


FIGURA 11 – **A)** Correção do recuo da fita com a medida correspondendo aos 30% de redução do diâmetro do canal vertebral antes da compressão. **B)** Fita de compressão fixada com o fio de nylon 5-0 (**esquerda**) e imagem da medula após a descompressão no rato do Grupo B (**direita**)

3.9 Procedimento após a lesão medular

Após o procedimento de laminectomia (Grupo A), de compressão e/ou descompressão (demais grupos), inspecionou-se a ferida operatória. Na presença de hemorragia fez-se a hemostasia. Em seguida, foi lavada a ferida operatória com solução fisiológica a temperatura ambiente. Realizou-se o fechamento dos planos teciduais musculares, fasciais e da pele com sutura de pontos simples usando-se o fio nylon monofilamentado 3-0.

3.10 Manutenção

Imediatamente após o fechamento da ferida operatória os ratos foram transferidos para câmaras com temperatura controlada de 25 a 28º C, para controle de provável hipotermia pós-operatória. Depois foram acomodados em gaiolas separadas até o final do experimento de acordo com a rotina já estabelecida no LETRAN **(GALVÃO (2003)[39]).**

3.11 Avaliação da capacidade locomotora dos animais

A avaliação da recuperação motora após o procedimento cirúrgico foi baseada na escala BBB (BASSO; BEATTIE; BRESNAHAN) de avaliação funcional (BASSO et al., 1995). Esta escala baseia-se em critérios

observacionais específicos e permite uma rápida e precisa descrição da performance locomotora do animal. Esta escala tem sido adotada freqüentemente por pesquisadores do LETRAN e de outras instituições internacionais.

Todos os ratos dos cinco grupos deste estudo foram avaliados por dois examinadores treinados em outro Centro de Pesquisa e com domínio na escala BBB. Esta avaliação da performance motora foi realizada às cegas, isto é, os examinadores não tiveram conhecimento, em nenhuma fase do experimento, a qual grupo pertencia o animal. As avaliações foram realizadas um dia após o primeiro procedimento cirúrgico e um dia antes da eutanásia, ou seja, na primeira e na quarta semana depois do início da pesquisa.

As principais características dessa avaliação da capacidade locomotora do rato são: observação dos movimentos das articulações da pata posterior (quadril, joelho e tornozelo), a posição do tronco, do abdome, o deslocamento da pata (balanço) e o modo de contato da pata com o solo, a coordenação, os dedos, o contato e a liberação da pata com o solo, a instabilidade do tronco e a posição relativa da cauda, em relação ao lado direito e esquerdo. Estas observações são anotadas em formulário próprio (anexo I). A escala BBB varia de 0 a 21 pontos para cada lado, onde 21 é a nota máxima que traduz função locomotora normal.

No anexo II apresentam-se a pontuação e o modelo traduzido adotado pelo LETRAN da escala BBB.

3.12 Avaliação anatomopatológica da lesão medular

Após a eutanásia do rato foi realizada uma ampla incisão na região dorsolombar para retirada da coluna vertebral com segurança preservando a área da compressão medular. Em seguida foi removida toda parte muscular e óssea restando apenas o tecido nervoso medular (Figura 12). Encaminhada a medula espinal em fracos, devidamente identificados, com solução de formaldeido (10%) para o Serviço de Anatomia Patológica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O estudo anatomopatológico foi realizado através da microscopia óptica de lâminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE). O patologista responsável pelo exame não teve conhecimento do grupo de origem ao qual pertencia a medula avaliada.

A avaliação do Serviço de Patologia analisou as seguintes variáveis: necrose, hemorragia, hiperemia, degeneração da sustância nervosa e infiltrado celular; graduadas como ausente, discreto, moderado e acentuado.

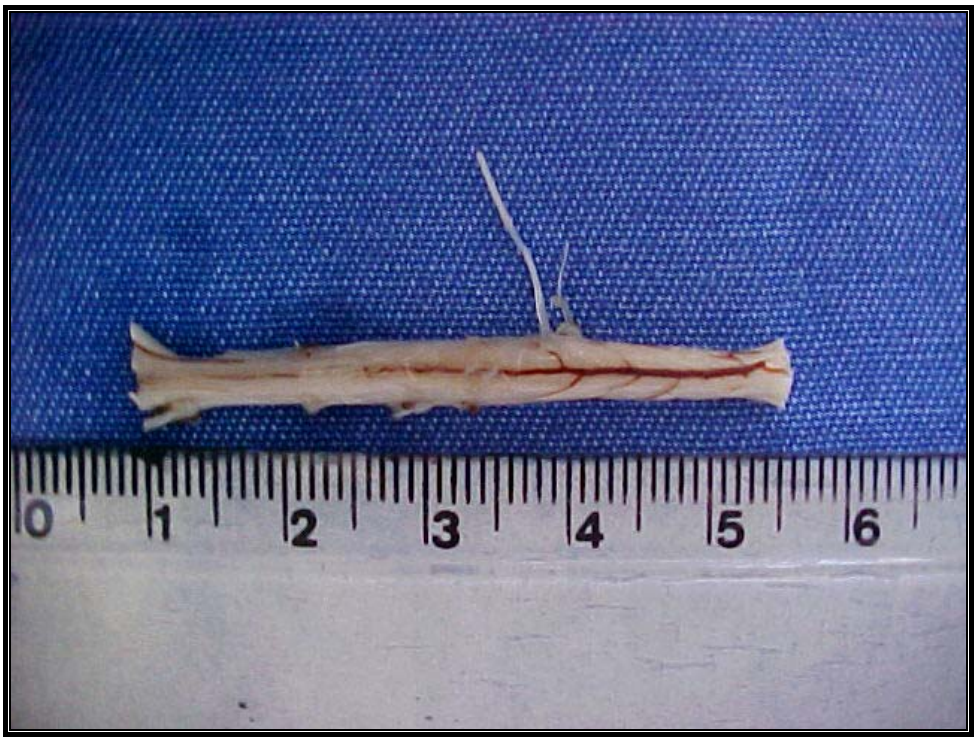


FIGURA 12 – Aspecto macroscópico da medula espinal após eutanásia (Grupo A).

3.13 Análise Estatística

Para a análise dos dados enumerativos (atributos), realizou-se a distribuição de freqüência, absoluta (n) e relativa (%), das características nominais (qualitativas).

As freqüências da ocorrência de cada atributo (qualidade) foram apresentadas em tabelas de contingência; grau de hiperemia do tecido medular lesado dos ratos segundo os grupos A, B. C, D e E (Tabela 1), grau de degeneração da substância nervosa do tecido medular lesado dos ratos segundo os grupos A, B, C, D e E (Tabela 3), grau de necrose do tecido medular lesado dos ratos segundo os grupos A, B, C, D e E (Tabela 5), grau de infiltrado celular do tecido medular lesado dos ratos segundo os grupos A, B, C, D e E (Tabela 7) e grau de hemorragia do tecido medular lesado dos ratos segundo os grupos A, B, C, D e E (Tabela 9); e as proporções (%) representadas em diagramas de empilhamento de atributos em colunas de 100% (Gráficos 1, 2, 3, 4 e 5).

Elaboraram-se tabelas sumário para apresentar os resultados das comparações das freqüências das classes entre os grupos (amostras), aos pares, pelo teste exato de Fisher para tabelas de contingência, grau de hiperemia (Tabela 2), grau de degeneração da substância nervosa (Tabela 4), grau de necrose (Tabela 6), grau de infiltrado celular (Tabela 8) e grau de hemorragia (Tabela 10).

Para a análise das grandezas específicas (variáveis), realizou-se a estatística descritiva das características ordinais (quantitativas): média (M), desvio padrão (DP), erro padrão da média (EPM), valores máximo (MAX) e mínimo (MIN) e número de casos (N).

A estatística descritiva das grandezas de acordo com os grupos (amostras) foi apresentada em tabelas estatísticas; tempo de latência (ms) segundo os grupos A, B, C, D e E (Tabelas 11, 12, 13, 14 e 15, respectivamente), amplitude (mV) (Tabelas 15, 16, 17, 18 e 19) e capacidade locomotora – Escala BBB (Tabelas 23, 24, 25, 26 e 27).

Nas tabelas 16 (tempo de latência (ms)), 22 (amplitude (mV)) e 28 (capacidade locomotora – Escala BBB) agruparam-se os dados dos membros direito e esquerdo e apresentaram-se as estatísticas descritivas dos membros dianteiros e traseiros no pré e pós-operatórios (Tabelas 16 e 22) ou na primeira e segunda avaliação (Tabela 28). As estatísticas das amostras foram representadas na forma de gráficos de coluna (média ± erro padrão da média) (Gráficos 6, 7 e 8).

Nas comparações entre os grupos, para inferência das médias, utilizaram-se a prova de Wilcoxon para duas amostras relacionadas (pareadas) não paramétricas (Tabelas 11 a 15, de 17 a 21 e de 23 a 27) e a prova de Kruskal-Wallis para mais de duas amostras independentes não paramétricas (Tabelas 16, 22 e 28) e, no caso de resultados significantes, as

diferenças das médias dos grupos, aos pares, discriminadas pelo teste de comparações múltiplas modificado por Dunn (Tabela 6).

Utilizou-se o arredondamento científico. Os valores das distribuições de freqüência e das estatísticas descritivas foram apresentados com uma casa após a vírgula nas tabelas de contingência e estatísticas e os resultados dos testes com até duas casas após a vírgula ou até o primeiro número significativo.

A normalidade das distribuições foi testada pela prova de Kolmogorov-Smirnov para variáveis contínuas. Admitiu-se a distribuição como não paramétrica quando a prova de Kolmogorov-Smirnov apresentou resultado significante (diferença) e/ou apresentou o Coeficiente de Variação de Pearson superior a 30%. Adotaram-se testes não paramétricos.

Adotou-se o nível de confiança de 5% (α = 0,05).

Adotaram-se testes bilaterais ou bicaudais.

($H_0 = \mu_1 - \mu_2 = 0$)

As diferenças comprovadas estatisticamente foram evidenciadas por asteriscos (*) nas tabelas.

Utilizaram-se os programas estatísticos *StatSoft, Inc.® (2001) Statistica (data analysis software system), versão 6.0 e GraphPad Software, Inc.® (1996) Graphpad Prism, versão 2.01.*

4. Resultados

4. Resultados

TABELA 1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA CAPACIDADE LOCOMOTORA PELA ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL NAS PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES, DOS LADOS ESQUERDO E DIREITO DOS RATOS DO GRUPO A (SEM LESÃO MEDULAR). COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	CAPACIDADE LOCOMOTORA – ESCALA BBB – GRUPO A			
	Primeira Avaliação		Segunda Avaliação	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
M	20,8	20,8	21,0	21,0
DP	0,4	0,6	0,0	0,0
EPM	0,1	0,2	0,0	0,0
MAX	21	21,0	21,0	21,0
MIN	20	19,0	21,0	21,0
N	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 0,0 p = 1,0		W = 0,0 p = 1,0	

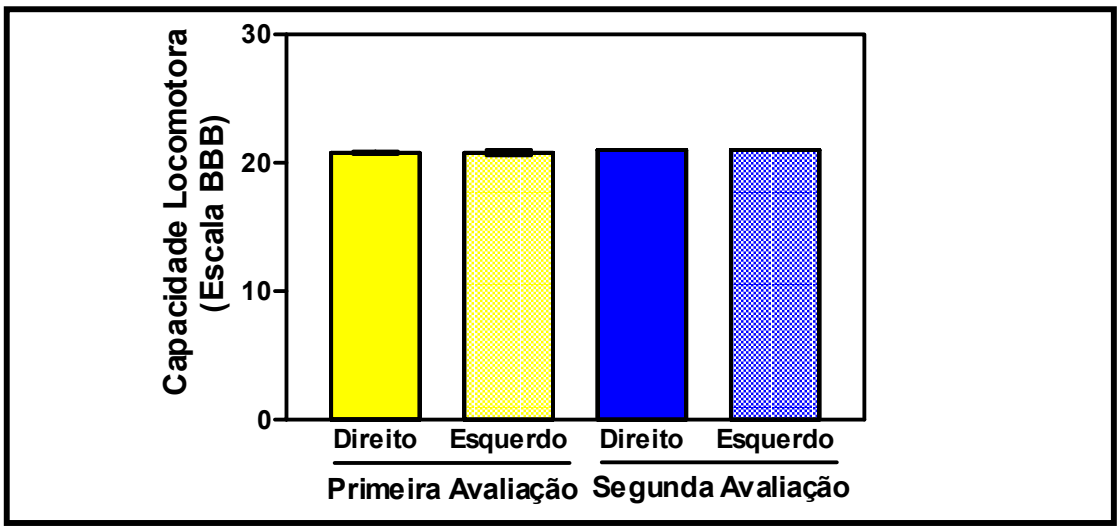


Gráfico 1 Capacidade locomotora pela escala BBB de avaliação funcional nas primeira e segunda avaliações, dos lados esquerdo e direito dos ratos do grupo A (sem lesão medular)

TABELA 2 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA CAPACIDADE LOCOMOTORA PELA ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL NAS PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES, DOS LADOS ESQUERDO E DIREITO DOS RATOS DO GRUPO B. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	CAPACIDADE LOCOMOTORA – ESCALA BBB – GRUPO B			
	Primeira Avaliação		Segunda Avaliação	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
M	13,6	15,2	19,9	19,8
DP	4,4	3,6	1,8	1,4
EPM	1,4	1,1	0,6	0,5
MAX	20,0	21,0	21,0	21,0
MIN	8,0	11,0	15,0	17,0
N	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 37,0 p = 0,06		W = 3,0 p = 0,84	

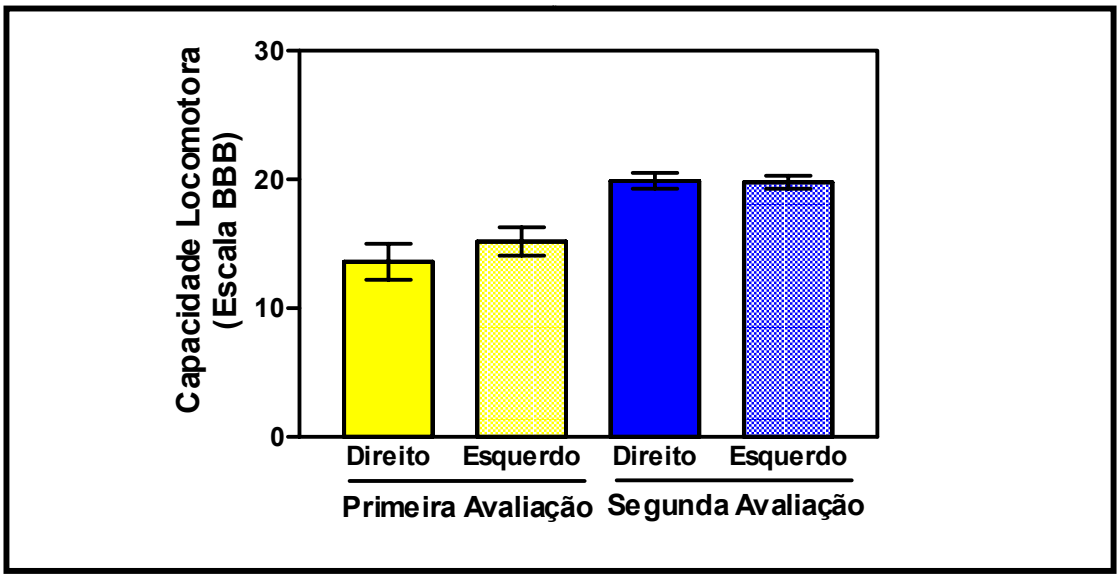


Gráfico 2 Capacidade locomotora pela escala BBB de avaliação funcional nas primeira e segunda avaliações, dos lados esquerdo e direito dos ratos do grupo B

TABELA 3 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA CAPACIDADE LOCOMOTORA PELA ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL NAS PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES, DOS LADOS ESQUERDO E DIREITO DOS RATOS DO GRUPO C. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	CAPACIDADE LOCOMOTORA – ESCALA BBB – GRUPO C			
	Primeira Avaliação		Segunda Avaliação	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
M	5,5	5,7	16,6	16,5
DP	4,2	3,8	2,4	3,7
EPM	1,3	1,2	0,8	1,2
MAX	12,0	13,0	20,0	21,0
MIN	1,0	1,0	11,0	9,0
N	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 4,0 p = 0,84		W = 24,0 p = 0,16	

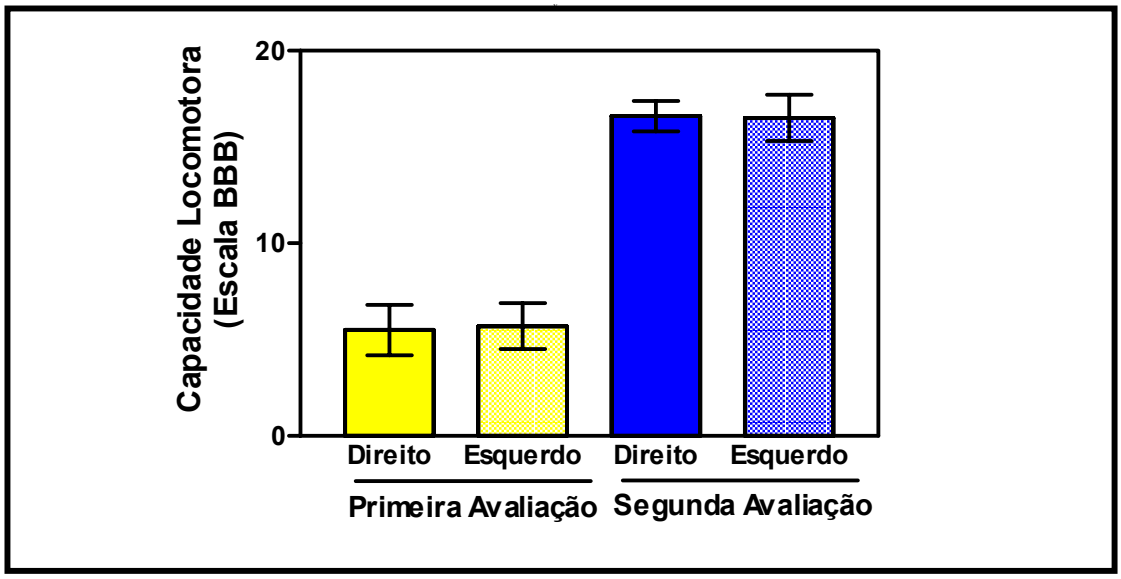


Gráfico 3 Capacidade locomotora pela escala BBB de avaliação funcional nas primeira e segunda avaliações, dos lados esquerdo e direito dos ratos do grupo C

TABELA 4 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA CAPACIDADE LOCOMOTORA PELA ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL NAS PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES, DOS LADOS ESQUERDO E DIREITO DOS RATOS DO GRUPO D. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	CAPACIDADE LOCOMOTORA – ESCALA BBB – GRUPO D			
	Primeira Avaliação		Segunda Avaliação	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
M	2,5	3,3	7,2	8,2
DP	2,2	2,4	4,1	5,3
EPM	0,7	0,8	1,3	1,7
MAX	7,0	7,0	12,0	16,0
MIN	1,0	1,0	1,0	1,0
N	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 11,0 p = 0,31		W = 20,0 p = 0,25	

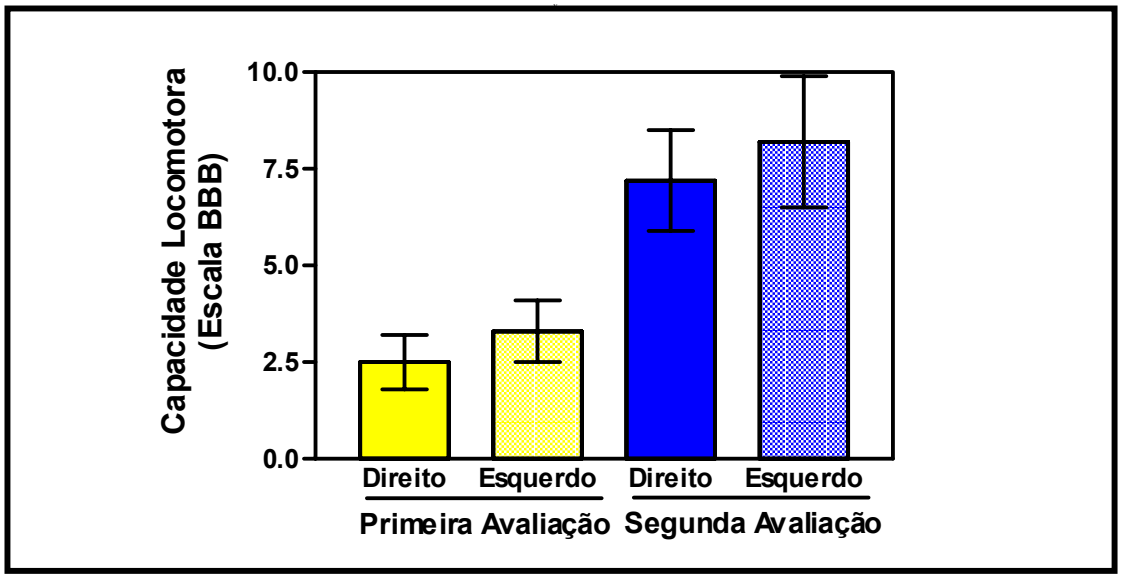


Gráfico 4 Capacidade locomotora pela escala BBB de avaliação funcional nas primeira e segunda avaliações, dos lados esquerdo e direito dos ratos do grupo D

TABELA 5 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA CAPACIDADE LOCOMOTORA PELA ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL NAS PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES, DOS LADOS ESQUERDO E DIREITO DOS RATOS DO GRUPO E. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	CAPACIDADE LOCOMOTORA – ESCALA BBB – GRUPO E			
	Primeira Avaliação		Segunda Avaliação	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
M	3,1	2,4	3,5	2,3
DP	2,6	1,4	2,9	3,1
EPM	0,8	0,4	0,9	1,0
MAX	9,0	5,0	9,0	9,0
MIN	1,0	1,0	0,0	0,0
N	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 12,0 p = 0,46		W = 16,0 p = 0,22	

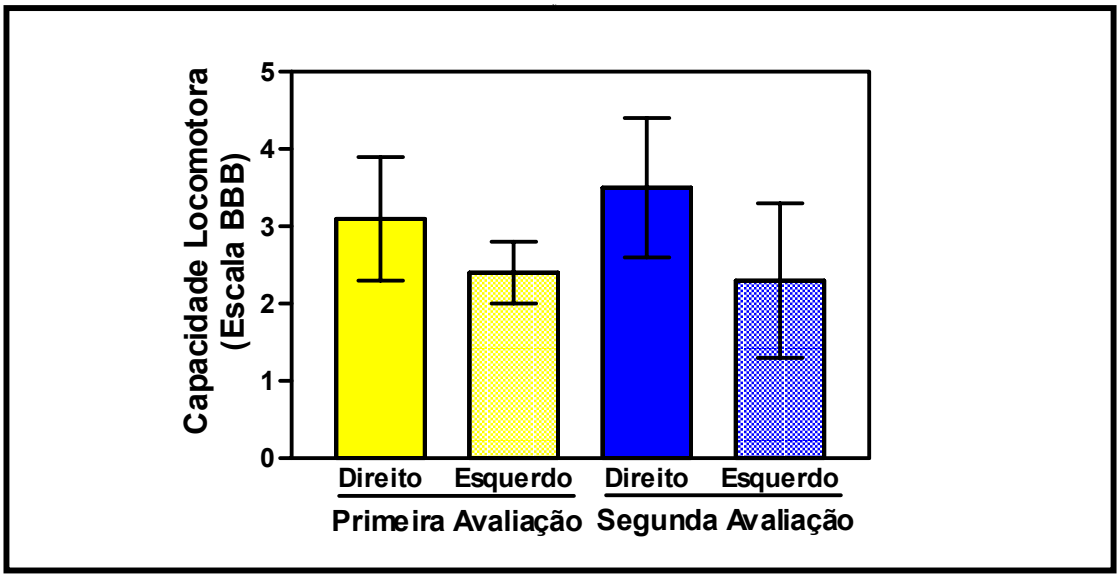


Gráfico 5 Capacidade locomotora pela escala BBB de avaliação funcional nas primeira e segunda avaliações, dos lados esquerdo e direito dos ratos do grupo E

TABELA 6 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA CAPACIDADE LOCOMOTORA PELA ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL NAS PRIMEIRA E SEGUNDA AVALIAÇÕES DOS RATOS DOS GRUPOS A, B, C, D E E. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE KRUSKAL-WALLIS E DISCRIMINAÇÃO PELO TESTE DE COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS MODIFICADO POR DUNN (α = 0,05)

	CAPACIDADE LOCOMOTORA – ESCALA BBB									
	Primeira Avaliação					Segunda Avaliação				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
M	20,8	14,4	5,6	2,9	2,8	21,0	19,8	16,6	7,7	2,9
DP	0,5	4,0	3,9	2,3	2,0	0,0	1,6	3,1	4,6	3,0
EPM	0,1	0,9	0,9	0,5	0,4	0,0	0,4	0,7	1,0	0,7
MAX	21,0	21,0	13,0	7,0	9,0	21,0	21,0	21,0	16,0	9,0
MIN	19,0	8,0	1,0	1,0	1,0	21,0	15,0	9,0	1,0	0,0
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Kruskal-Wallis	KW = 77,4 $p \cong 0,00^*$					KW = 85,8 $p \cong 0,00^*$				
Dunn	A>C, A>D, A>E B>C, B>D, B>E					A>C, A>D, A>E B>D, B>E, C>E,				

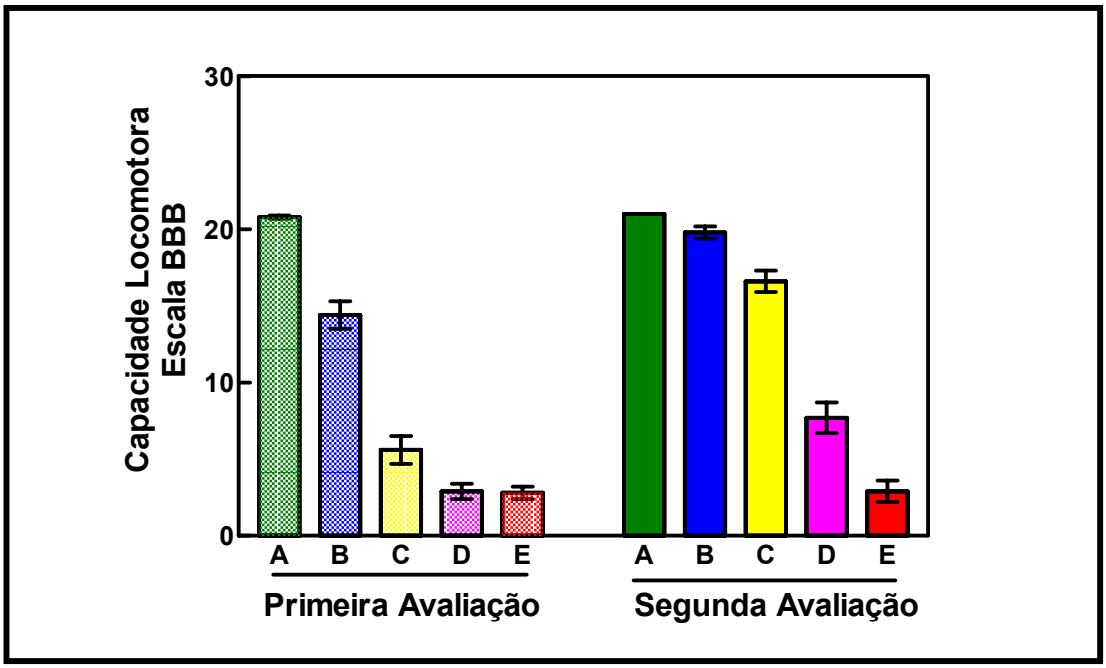


Gráfico 6 Capacidade locomotora dos ratos pela escala BBB de avaliação funcional nas primeira e segunda avaliações dos ratos dos grupos A, B, C, D e E

TABELA 7 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO TEMPO DE LATÊNCIA (ms) MEDIDO PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO A (SEM LESÃO MEDULAR). COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	TEMPO DE LATÊNCIA (ms) – GRUPO A							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	4,0	3,9	3,4	3,8	4,6	4,8	4,8	5,1
DP	2,0	1,9	1,2	1,2	1,9	1,8	1,9	1,7
EPM	0,7	0,6	0,4	0,4	0,6	0,6	0,6	0,5
MAX	10,2	9,3	6,2	7,1	6,8	7,1	7,3	7,5
MIN	2,9	3,0	1,0	3,0	1,0	1,5	0,6	1,8
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 11,0 p = 0,57		W = 20,0 p = 0,32		W = 17,0 p = 0,36		W = 25,0 p = 0,16	
	W = 10,0 p = 0,55				W = 20,0 p = 0,11			
		W = 7,0 p = 0,73				W = 29,0 p = 0,16		

TABELA 8 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO TEMPO DE LATÊNCIA (ms) MEDIDO PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO B. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON (α = 0,05)

	TEMPO DE LATÊNCIA (ms) – GRUPO B							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	3,7	3,8	3,3	3,4	4,7	5,8	5,1	6,7
DP	1,4	1,2	1,9	1,5	1,2	1,0	1,0	1,3
EPM	0,4	0,4	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,4
MAX	7,4	6,5	8,4	7,5	5,7	7,3	7,3	9,5
MIN	2,7	2,8	1,2	2,1	2,0	4,0	3,2	4,8
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 7,0 p = 0,77		W = 5,0 p = 0,84		W = 47,0 p = 0,01* Δ% = +23%		W = 55,0 p = 0,002* Δ% = +31%	
	W = 18,0 p = 0,16				W = 13,0 p = 0,38			
		W = 14,0 p = 0,49					W = 51,0 p = 0,006* Δ% = +16%	

TABELA 9 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO TEMPO DE LATÊNCIA (ms) MEDIDO PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO C. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON (α = 0,05)

	TEMPO DE LATÊNCIA (ms) – GRUPO C							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	4,9	4,6	4,1	3,6	7,2	8,5	6,8	8,4
DP	3,8	2,7	2,2	1,8	3,1	2,8	5,3	5,2
EPM	1,2	0,8	0,7	0,6	1,0	0,9	1,7	1,6
MAX	12,6	9,5	8,4	6,8	14,5	15,4	18,3	19,1
MIN	2,5	1,9	1,3	0,9	5,1	6,1	1,6	3,9
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 9,0 p = 0,70		W = 28,0 p = 0,16		W = 48,0 p = 0,01* Δ% = +18%		W = 55,0 p = 0,002* Δ% = +24%	
	W = 11,0 p = 0,46				W = 16,0 p = 0,31			
			W = 39,0 p = 0,049* Δ% = -22%				W = 17,0 p = 0,43	

TABELA 10 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO TEMPO DE LATÊNCIA (ms) MEDIDO PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO D. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON (α = 0,05)

	TEMPO DE LATÊNCIA (ms) – GRUPO D							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	3,2	2,9	3,0	3,2	5,9	8,3	5,5	8,1
DP	0,6	0,4	1,1	1,0	2,0	1,7	0,9	1,8
EPM	0,2	0,1	0,4	0,3	0,6	0,5	0,3	0,6
MAX	3,9	3,4	5,2	4,3	9,7	10,9	6,7	10,9
MIN	1,9	2,1	0,9	1,4	3,0	4,9	3,6	5,1
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 43,0 p = 0,03* Δ% = -9%		W = 13,0 p = 0,56		W = 55,0 p = 0,002* Δ% = +41%		W = 55,0 p = 0,002* Δ% = +47%	
	W = 27,0 p = 0,13				W = 1,0 p = 1,00			
			W = 23,0 p = 0,28				W = 1,0 p = 1,00	

TABELA 11 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO TEMPO DE LATÊNCIA (ms) MEDIDO PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO E. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON (α = 0,05)

	TEMPO DE LATÊNCIA (ms) – GRUPO E							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	2,6	3,2	3,0	3,8	4,8	8,9	4,9	8,3
DP	0,9	0,9	1,1	0,9	1,4	1,7	1,3	1,8
EPM	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,4	0,6
MAX	3,5	4,7	5,2	5,4	5,9	10,4	6,4	11,4
MIN	0,8	1,9	1,0	2,1	1,0	4,3	1,8	5,4
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 43,0 p = 0,03* Δ% = +23%		W = 13,0 p = 0,56		W = 55,0 p = 0,002* Δ% = +85%		W = 55,0 p = 0,002* Δ% = +69%	
	W = 15,0 p = 0,06				W = 9,0 p = 0,47			
			W = 38,0 p = 0,049* Δ% = +19%				W = 23,0 p = 0,28	

TABELA 12 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO TEMPO DE LATÊNCIA (ms) MEDIDO PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS, NOS MEMBROS DIANTEIROS E TRASEIROS DOS RATOS DOS GRUPOS A, B, C, D E E. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE KRUSKAL-WALLIS E DISCRIMINAÇÃO PELO TESTE DE COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS MODIFICADO POR DUNN ($\alpha = 0,05$)

	TEMPO DE LATÊNCIA (ms)																			
	PRÉ-OPERATÓRIO										PÓS-OPERATÓRIO									
	Dianteiro					Traseiro					Dianteiro					Traseiro				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
M	3,7	3,5	4,5	3,1	2,8	4,7	4,9	7,00	5,7	4,9	3,9	3,6	4,1	3,0	3,5	5,0	6,2	8,5	8,2	8,6
DP	1,8	1,6	3,1	0,9	1,0	1,9	1,1	4,2	1,5	1,3	1,6	1,3	2,3	0,8	0,9	1,7	1,3	4,1	1,7	1,8
EPM	0,4	0,4	0,7	0,2	0,2	0,4	0,2	0,9	0,3	0,3	0,4	0,3	0,5	0,2	0,2	0,4	0,3	0,9	0,4	0,4
MAX	10,2	8,4	12,6	5,2	5,2	7,3	7,3	18,3	9,7	6,4	9,3	7,5	9,5	4,3	5,4	7,5	9,5	19,1	10,9	11,4
MIN	1,0	1,2	1,3	0,9	0,8	0,6	2,0	1,6	3,0	1,0	3,0	2,1	0,9	1,4	1,9	1,5	4,0	3,9	4,9	4,3
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Kruskal-Wallis	KW = 6,88 p = 0,14					KW = 5,85 p = 0,21					KW = 5,06 p = 0,28					KW = 39,7 p = 0,0*				
Dunn																A<C, A<D, A<E, B<D, B<E				

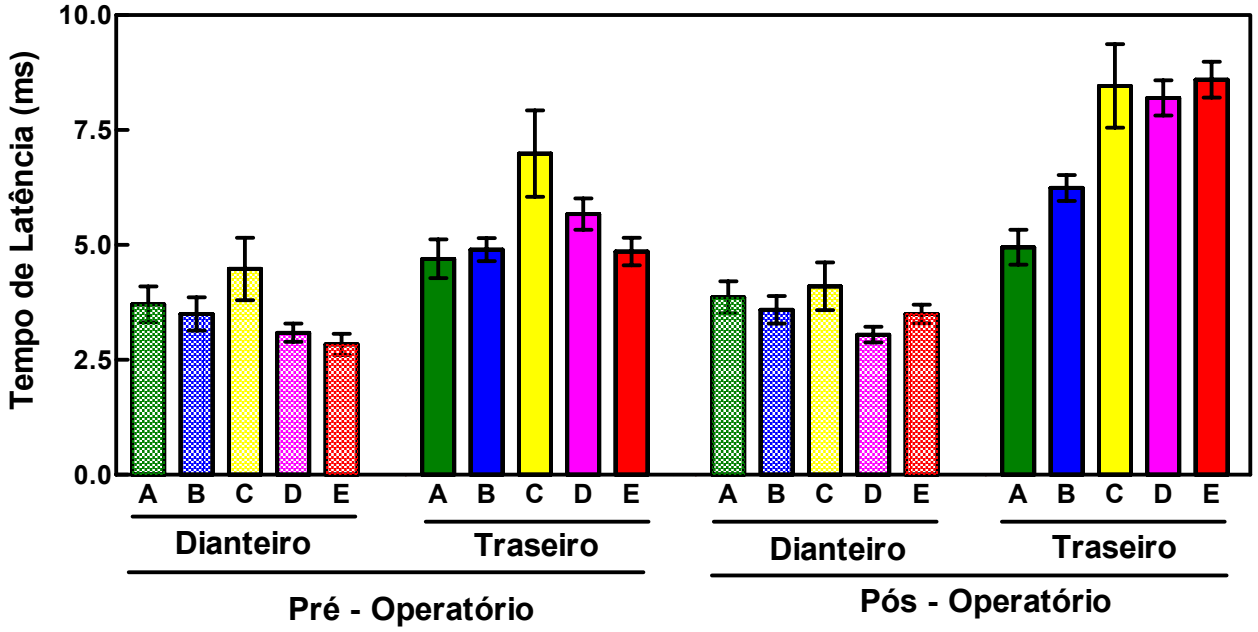


Gráfico 7 Tempo de latência (ms) medido pelo potencial evocado motor no pré e pós-operatórios, nos membros dianteiros e traseiros dos ratos dos grupos A, B, C, D e E

TABELA 13 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AMPLITUDE (mV) MEDIDA PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO A (SEM LESÃO MEDULAR). COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON (α = 0,05)

	AMPLITUDE (mV) – GRUPO A							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	5,5	5,6	4,5	4,7	4,1	4,4	4,3	3,9
DP	3,1	2,5	1,7	1,4	2,0	1,5	2,7	1,9
EPM	1,0	0,8	0,6	0,4	0,6	0,5	0,8	0,6
MAX		9,5	7,2	7,0	7,0	6,5	10,2	
MIN	1,0	2,0	2,4	2,2	0,8	1,5	0,6	1,0
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 11,0 p = 0,62		W = 9,0 p = 0,65		W = 29,0 p = 0,16		W = 11,0 p = 0,62	
	W = 3,0 p = 0,91				W = 1,0 p = 0,94			
		W = 13,0 p = 0,56				W = 24,0 p = 0,23		

TABELA 14 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AMPLITUDE (mV) MEDIDA PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO B. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	AMPLITUDE (mV) – GRUPO B							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	7,6	7,0	6,2	6,1	3,2	5,0	2,9	4,4
DP	3,2	2,3	2,4	1,9	2,1	1,9	1,6	2,2
EPM	1,0	0,7	0,8	0,6	0,6	0,6	0,5	0,7
MAX	12,4	11,1	10,2	9,5	6,3	7,5	5,6	7,3
MIN	2,6	3,9	2,4	3,8	0,6	1,3	0,8	1,4
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 25,0 p = 0,23		W = 4,0 p = 0,84		W = 42,0 p = 0,03* Δ% = +56%		W = 41,0 p = 0,04* Δ% = +52%	
	W = 18,0 p = 0,25				W = 13,0 p = 0,50			
		W = 25,0 p = 0,23					W = 27,0 p = 0,19	

TABELA 15 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AMPLITUDE (mV) MEDIDA PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO C. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	AMPLITUDE (mV) – GRUPO C							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	4,8	4,5	5,4	5,0	3,8	1,5	3,3	1,6
DP	3,1	2,4	3,2	2,8	2,5	1,1	2,1	1,4
EPM	1,0	0,8	1,0	0,9	0,8	0,4	0,7	0,4
MAX	10,2	9,2	10,2	10,3	8,6	3,8	5,7	4,6
MIN	1,4	1,9	0,9	1,3	0,8	0,1	0,6	0,1
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 15,0 p = 0,49		W = 11,0 p = 0,62		W = 53,0 p = 0,004* Δ% = -60%		W = 51,0 p = 0,006* Δ% = -52%	
	W = 3,0 p = 0,92				W = 4,0 p = 0,81			
		W = 25,0 p = 0,23				W = 13,0 p = 0,56		

TABELA 16 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AMPLITUDE (mV) MEDIDA PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO D. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	AMPLITUDE (mV) – GRUPO D							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	4,0	3,9	6,5	5,4	3,5	0,9	3,3	0,9
DP	1,6	1,6	2,3	1,3	3,3	0,8	2,6	0,8
EPM	0,5	0,5	0,7	0,4	1,0	0,2	0,8	0,2
MAX	6,6	7,1	10,0	7,8	11,4	2,1	9,6	1,9
MIN	2,4	2,1	2,4	3,1	0,2	0,1	0,2	0,1
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 2,0 p = 0,92		W = 37,0 p = 0,06		W = 53,0 p = 0,004* Δ% = -74%		W = 51,0 p = 0,006* Δ% = -73%	
	W = 39,0 p = 0,02* Δ% = +62%				W = 2,0 p = 0,94			
		W = 41,0 p = 0,04* Δ% = +38%				W = 9,0 p = 0,70		

TABELA 17 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AMPLITUDE (mV) MEDIDA PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NOS MEMBROS, DIANTEIROS E TRASEIROS, DIREITO E ESQUERDO, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DOS RATOS DO GRUPO E. COMPARAÇÃO PELA PROVA DE WILCOXON ($\alpha = 0,05$)

	AMPLITUDE (mV) – GRUPO E							
	Membro Dianteiro				Membro Traseiro			
	Direito		Esquerdo		Direito		Esquerdo	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
M	4,7	4,1	4,7	3,9	1,5	0,2	2,7	0,2
DP	2,3	1,8	2,2	1,6	1,8	0,2	2,5	0,2
EPM	0,7	0,6	0,7	0,5	0,6	0,1	0,8	0,1
MAX	9,6	7,5	8,2	7,1	5,2	0,9	7,8	0,8
MIN	2,0	1,9	2,4	1,8	0,2	0,1	0,2	0,1
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Wilcoxon	W = 31,0 p = 0,07		W = 29,0 p = 0,16		W = 53,0 p = 0,004* Δ% = -87%		W = 45,0 p = 0,004* Δ% = -93%	
	W = 5,0 p = 0,82				W = 29,0 p = 0,04* Δ% = +80%			
		W = 13,0 p = 0,56					W = 3,0 p = 0,92	

TABELA 18 ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA AMPLITUDE (mV) MEDIDA PELO POTENCIAL EVOCADO MOTOR NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS, NOS MEMBROS DIANTEIROS E TRASEIROS DOS RATOS DOS GRUPOS A, B, C, D E E. COMPARAÇÃO PELO TESTE DE KRUSKAL-WALLIS E DISCRIMINAÇÃO PELO TESTE DE COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS MODIFICADO POR DUNN ($\alpha = 0,05$)

	AMPLITUDE (mV)																			
	PRÉ-OPERATÓRIO										PÓS-OPERATÓRIO									
	Dianteiro					Traseiro					Dianteiro					Traseiro				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
M	5,0	6,9	5,1	5,3	4,7	4,2	3,0	3,5	3,4	2,1	5,1	6,5	4,8	4,7	4,0	4,2	4,7	1,6	0,9	0,2
DP	2,5	2,9	3,1	2,3	2,2	2,3	1,8	2,3	2,9	2,2	2,1	2,1	2,6	1,6	1,7	1,7	2,0	1,2	0,8	0,2
EPM	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	0,4	0,4	0,5	0,3	0,2	0,0
MAX	10,4	12,4	10,2	10,0	9,6	10,2	6,3	8,6	11,4	7,8	9,5	11,1	10,3	7,8	7,5	7,0	7,5	4,6	2,1	0,9
MIN	1,0	2,4	0,9	2,4	2,0	0,6	0,6	0,6	0,2	0,2	2,0	3,8	1,3	2,1	1,8	1,0	1,3	0,1	0,1	0,1
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Kruskal-Wallis	KW = 7,2 p = 0,12					KW = 10,6 p = 0,03*					KW = 15,7 p = 0,003*					KW = 69,3 p = 0,0001*				
Dunn						A>E					B>E					A>C, A>D, A>E, B>C, B>D, B>E, C>E				

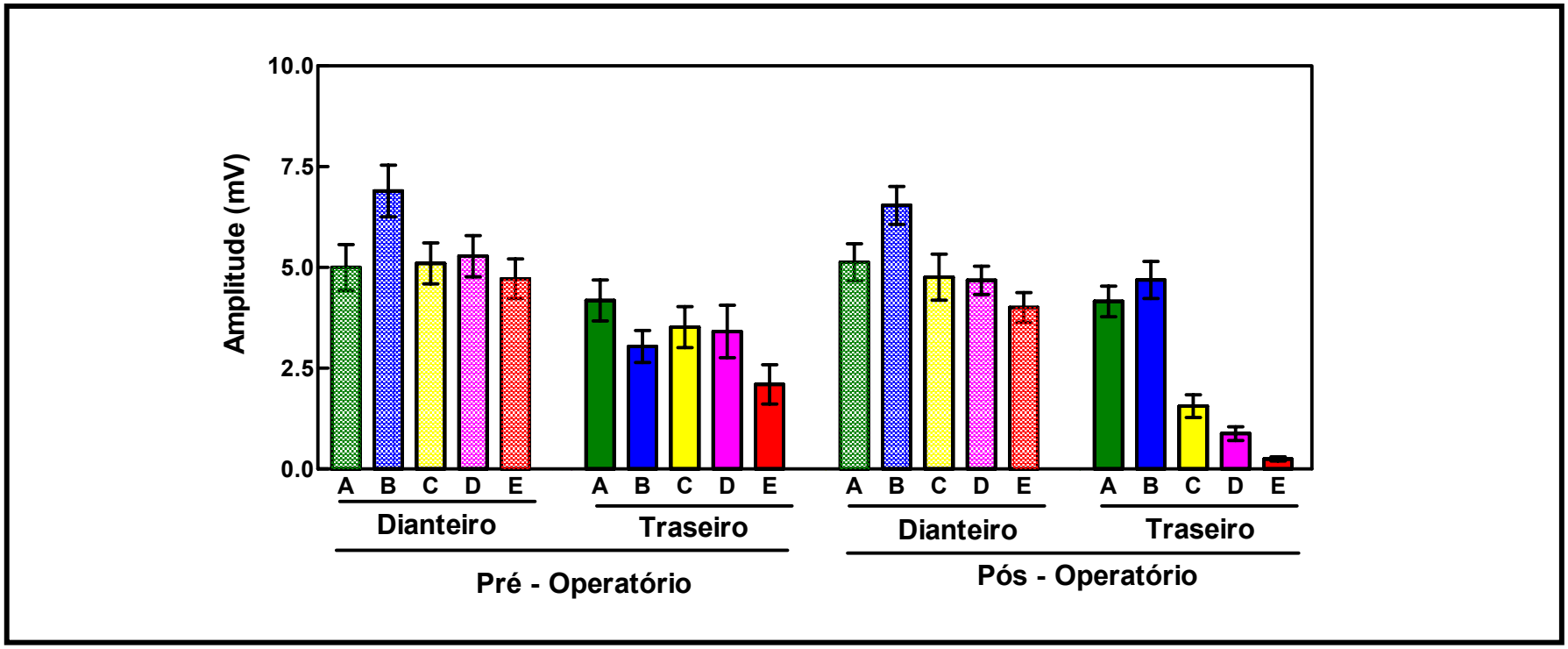


Gráfico 8 Amplitude (mV) medida pelo potencial evocado motor no pré e pós-operatórios, nos membros dianteiros e traseiros dos ratos dos grupos A, B, C, D e E

TABELA 19 DISTRIBUIÇÃO DE FREQÜÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO GRAU DE HIPEREMIA (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, SEGUNDO OS GRUPOS A, B, C, D E E

HIPEREMIA	A		B		C		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	6	60,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Discreto	4	40,0	2	20,0		0,0	1		0	0,0
Moderado	0	0,0	8	80,0	7	70,0	5	50,0	0	0,0
Acentuado	0	0,0	0		3	30,0	4	40,0	10	100,0
TOTAL	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**

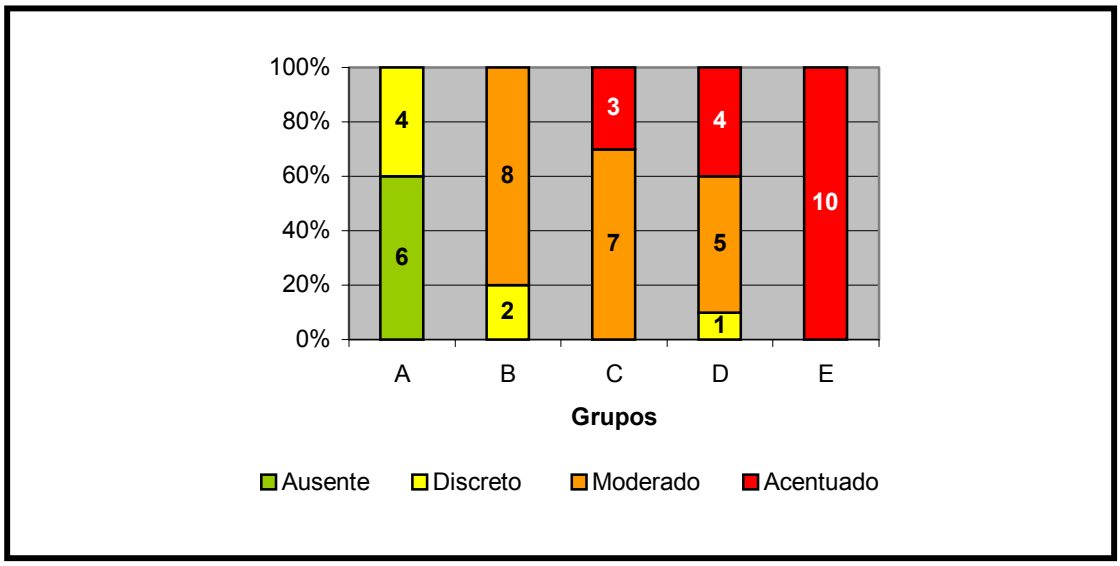


Gráfico 9 Grau de hiperemia (ausente, discreto, moderado e acentuado) do tecido medular lesado (análise anatomopatológica) dos ratos, segundo os grupos A, B, C, D e E (empilhamento de 100%)

TABELA 20 SUMÁRIO DOS RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES DAS FREQÜÊNCIAS DE OCORRÊNCIA DO GRAU DE HIPEREMIA (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, ENTRE OS GRUPOS, AOS PARES, PELO TESTE EXATO DE FISHER (=0,05)

GRAU DE HIPEREMIA	FREQÜÊNCIA		FISHER
	A	**B**	
Ausente / Discreto	10	2	p = 0,0007*
Moderado	0	8	
	A	**C**	
Ausente / Discreto	10	0	p ≅ 0,0*
Moderado	0	10	
	A	**D**	
Ausente / Discreto	10	1	p = 0,0001*
Moderado / Acentuado	0	9	
	A	**E**	
Ausente / Discreto	10	0	p ≅ 0,0*
	0	10	
	B	**C**	
Discreto / Moderado	10	7	p = 0,21
Acentuado	0	3	
	B	**D**	
Discreto / Moderado	10	6	p = 0,09
	0	4	
	B	**E**	
Discreto / Moderado	10	0	p ≅ 0,0*
Acentuado	0	10	
	C	**D**	
	7	6	p = 1,00
Acentuado	3	4	
	C	**E**	
Moderado	7	0	p = 0,003*
Acentuado	3	10	
	D	**E**	
	5	0	p = 0,01*
Acentuado	4	10	

TABELA 21 DISTRIBUIÇÃO DE FREQÜÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO GRAU DE DEGENERAÇÃO DA SUBSTÂNCIA NERVOSA (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, SEGUNDO OS GRUPOS A, B, C, D E E

GRAU DE DEGENERAÇÃO DA SUBSTÂNCIA NERVOSA	A		B		C		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	8	80,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Discreto	2	20,0	1	10,0		10,0	0	0,0	0	0,0
Moderado	0	0,0	9	90,0	5	50,0	5	50,0	1	10,0
Acentuado		0,0	0	0,0	4	40,0	5	50,0	9	
TOTAL	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**

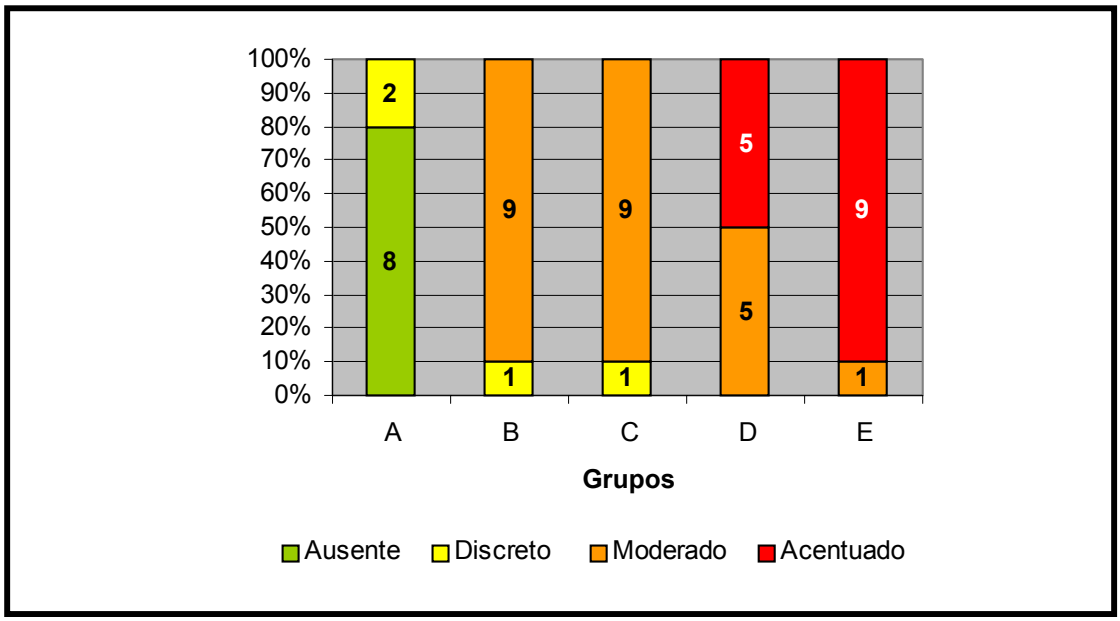


Gráfico 10 Grau de degeneração da substância nervosa (ausente, discreto, moderado e acentuado) do tecido medular lesado (análise anatomopatológica) dos ratos, segundo os grupos A, B, C, D e E (empilhamento de 100%)

TABELA 22 SUMÁRIO DOS RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES DAS FREQÜÊNCIAS DE OCORRÊNCIA DO GRAU DE DEGENERAÇÃO DA SUBSTÂNCIA NERVOSA (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, ENTRE OS GRUPOS, AOS PARES, PELO TESTE EXATO DE FISHER (=0,05)

GRAU DE DEGENERAÇÃO DA SUBSTÂNCIA NERVOSA	FREQÜÊNCIA		FISHER
	A	**B**	
Ausente / Discreto	8	1	p = 0,0004*
Moderado	0	9	
	A	**C**	
Ausente / Discreto	8	1	p = 0,0004*
Moderado / Acentuado	0	9	
	A	**D**	
Ausente / Discreto	8	0	p ≅ 0,0*
Moderado / Acentuado	0	10	
	A	**E**	
	8	0	p ≅ 0,0*
Moderado / Acentuado	0	10	
	B	**C**	
Discreto / Moderado	10	6	p = 0,09
Acentuado	0	4	
	B	**D**	
	10	5	p = 0,032*
Acentuado	0	5	
	B	**E**	
Discreto / Moderado	10	1	p = 0,0004*
Acentuado	0	9	
	C	**D**	
Discreto / Moderado	6	5	p = 1,00
Acentuado	4	5	
	C	**E**	
Moderado	6	1	p = 0,06
Acentuado	4	9	
	D	**E**	
Moderado		1	p = 0,14
Acentuado	5	9	

TABELA 23 DISTRIBUIÇÃO DE FREQÜÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO GRAU DE NECROSE (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, SEGUNDO OS GRUPOS A, B, C, D E E

GRAU DE NECROSE	A		B		C		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	10	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Discreto	0		1	10,0	2	20,0	0		0	0,0
Moderado	0	0,0	9	90,0	8	80,0	3	30,0	1	10,0
Acentuado	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	70,0	9	90,0
TOTAL	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**

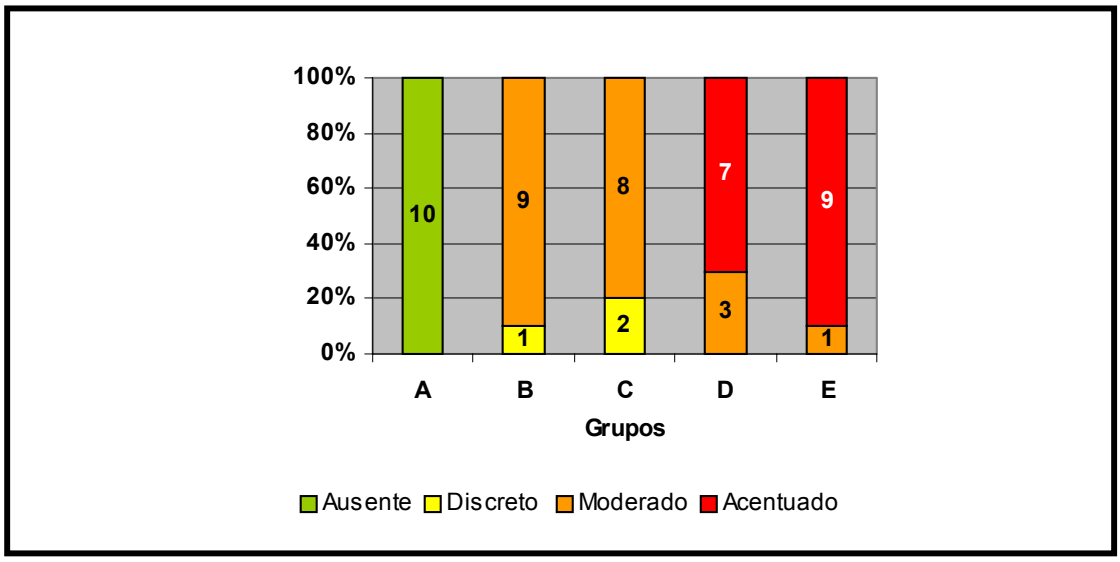


Gráfico 11 Grau de necrose (ausente, discreto, moderado e acentuado) do tecido medular lesado (análise anatomopatológica) dos ratos, segundo os grupos A, B, C, D e E (empilhamento de 100%)

TABELA 24 SUMÁRIO DOS RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES DAS FREQÜÊNCIAS DE OCORRÊNCIA DO GRAU DE NECROSE (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, ENTRE OS GRUPOS, AOS PARES, PELO TESTE EXATO DE FISHER (=0,05)

GRAU DE NECROSE	FREQÜÊNCIA		FISHER
	A	**B**	
Ausente / Discreto	10	1	p = 0,0004*
Moderado	0	9	
	A	**C**	
Ausente / Discreto	10	2	p = 0,0007*
Moderado	0	8	
	A	**D**	
Ausente / Discreto	10	0	p ≅ 0,0*
Moderado / Acentuado	0	10	
	A	**E**	
Ausente / Discreto	10	0	p ≅ 0,0*
Acentuado	0	10	
	B	**C**	
Discreto	1	2	p = 1,00
Moderado	9	8	
	B	**D**	
Discreto / Moderado	10	3	p = 0,36
Acentuado	0	7	
	B	**E**	
Discreto / Moderado	10	1	p = 0,0004*
Acentuado	0	9	
	C	**D**	
Discreto / Moderado	10	3	p = 0,36
Acentuado	0	7	
	C	**E**	
Discreto / Moderado	10	1	p = 0,0004*
Acentuado	0	9	
	D	**E**	
Moderado	3		p = 0,58
Acentuado	7	9	

TABELA 25 DISTRIBUIÇÃO DE FREQÜÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO GRAU DE INFILTRADO CELULAR (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, SEGUNDO OS GRUPOS A, B, C, D E E

GRAU DE INFILTRADO CELULAR	A		B		C		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	8	80,0	3	30,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
Discreto	2	20,0	2	20,0	1	10,0	3	30,0	0	
Moderado	0	0,0	5	50,0	7	70,0	2	20,0	0	0,0
	0	0,0	0	0,0	1	10,0	5	50,0	10	10,0
TOTAL	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**

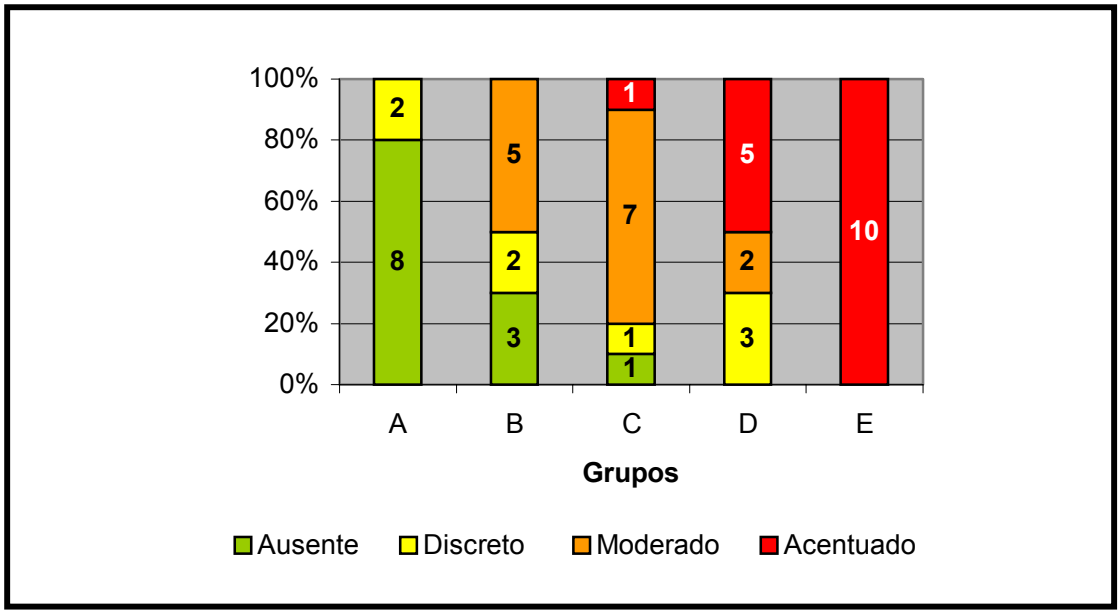


Gráfico 12 Grau de infiltrado celular (ausente, discreto, moderado e acentuado) do tecido medular lesado (análise anatomopatológica) dos ratos, segundo os grupos A, B, C, D e E (empilhamento de 100%)

TABELA 26 SUMÁRIO DOS RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES DAS FREQÜÊNCIAS DE OCORRÊNCIA DO GRAU DE INFILTRADO CELULAR (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, ENTRE OS GRUPOS, AOS PARES, PELO TESTE EXATO DE FISHER (=0,05)

GRAU DE INFILTRADO CELULAR	FREQÜÊNCIA		FISHER
	A	**B**	
Ausente	8	3	p = 0,07
Discreto / Moderado	2	7	
	A	**C**	
Ausente / Discreto	10	2	p = 0,0007*
Moderado / Acentuado	0	8	
	A	**D**	
Ausente / Discreto	10	3	p = 0,0031*
Moderado / Acentuado	0	7	
	A		
Ausente / Discreto	10	0	p ≅ 0,0*
Acentuado	0	10	
	B	**C**	
Ausente / Discreto / Moderado	10	9	p = 1,00
Acentuado	0	1	
	B	**D**	
Ausente / Discreto / Moderado	10	5	p = 0,0325*
Acentuado	0	5	
	B	**E**	
Ausente / Discreto / Moderado	10	0	p ≅ 0,0*
Acentuado	0	10	
	C	**D**	
Ausente / Discreto / Moderado	9	5	p =0,14
Acentuado	1	5	
	C	**E**	
Ausente / Discreto	9	0	p = 0,0001*
Acentuado	1	10	
	D	**E**	
Discreto / Moderado	5	0	p = 0,0325*
Acentuado	5	10	

TABELA 27 DISTRIBUIÇÃO DE FREQÜÊNCIA, ABSOLUTA (N) E RELATIVA (%), DO GRAU DE HEMORRAGIA (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, SEGUNDO OS GRUPOS A, B, C, D E E

GRAU DE HEMORRAGIA	A		B		C		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	7	70,0	4	40,0	0	0,0	2	20,0	6	60,0
Discreto	3	30,0	1	10,0	2	20,0	3	30,0	0	0,0
Moderado	0	0,0	5	50,0	5	50,0	5	50,0	0	0,0
Acentuado	0	0,0	0	0,0	3	30,0	0	0,0	4	40,0
TOTAL	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**	**10**	**100,0**

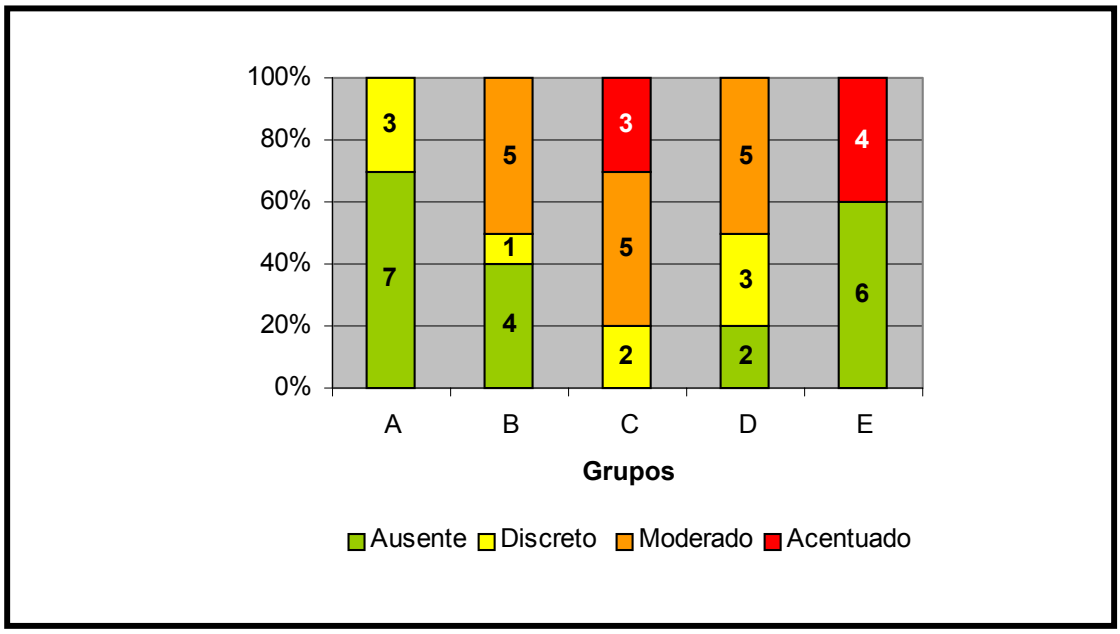


Gráfico 13 Grau de hemorragia (ausente, discreto, moderado e acentuado) do tecido medular lesado (análise anatomopatológica) dos ratos, segundo os grupos A, B, C, D e E (empilhamento de 100%)

TABELA 28 SUMÁRIO DOS RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES DAS FREQÜÊNCIAS DE OCORRÊNCIA DO GRAU DE HEMORRAGIA (AUSENTE, DISCRETO, MODERADO E ACENTUADO) DO TECIDO MEDULAR LESADO (ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA) DOS RATOS, ENTRE OS GRUPOS, AOS PARES, PELO TESTE EXATO DE FISHER (=0,05)

GRAU DE HEMORRAGIA	FREQÜÊNCIA		FISHER
	A	**B**	
Ausente / Discreto	10	5	p = 0,0325*
Moderado	0	5	
	A	**C**	
Ausente / Discreto	10	2	p = 0,0007*
Moderado / Acentuado	0	8	
	A	**D**	
Ausente / Discreto	10	5	p = 0,0325*
Moderado / Acentuado	0	5	
	A	**E**	
Ausente / Discreto	10	6	p = 0,087
Acentuado	0	4	
	B	**C**	
Ausente / Discreto	5	2	p = 0,35
Moderado / Acentuado	5	8	
	B	**D**	
Discreto / Moderado	5	5	p = 1,00
Moderado / Acentuado	5	5	
	B	**E**	
Ausente / Discreto	5	6	p = 1,00
Moderado / Acentuado	5	4	
	C	**D**	
Ausente / Discreto	2	5	p = 0,35
Moderado / Acentuado	8	5	
	C	**E**	
Ausente / Discreto	2	6	p = 0,17
Moderado / Acentuado	8	4	
	D	**E**	
Ausente / Discreto	5	6	p = 1,00
Moderado / Acentuado	5	4	

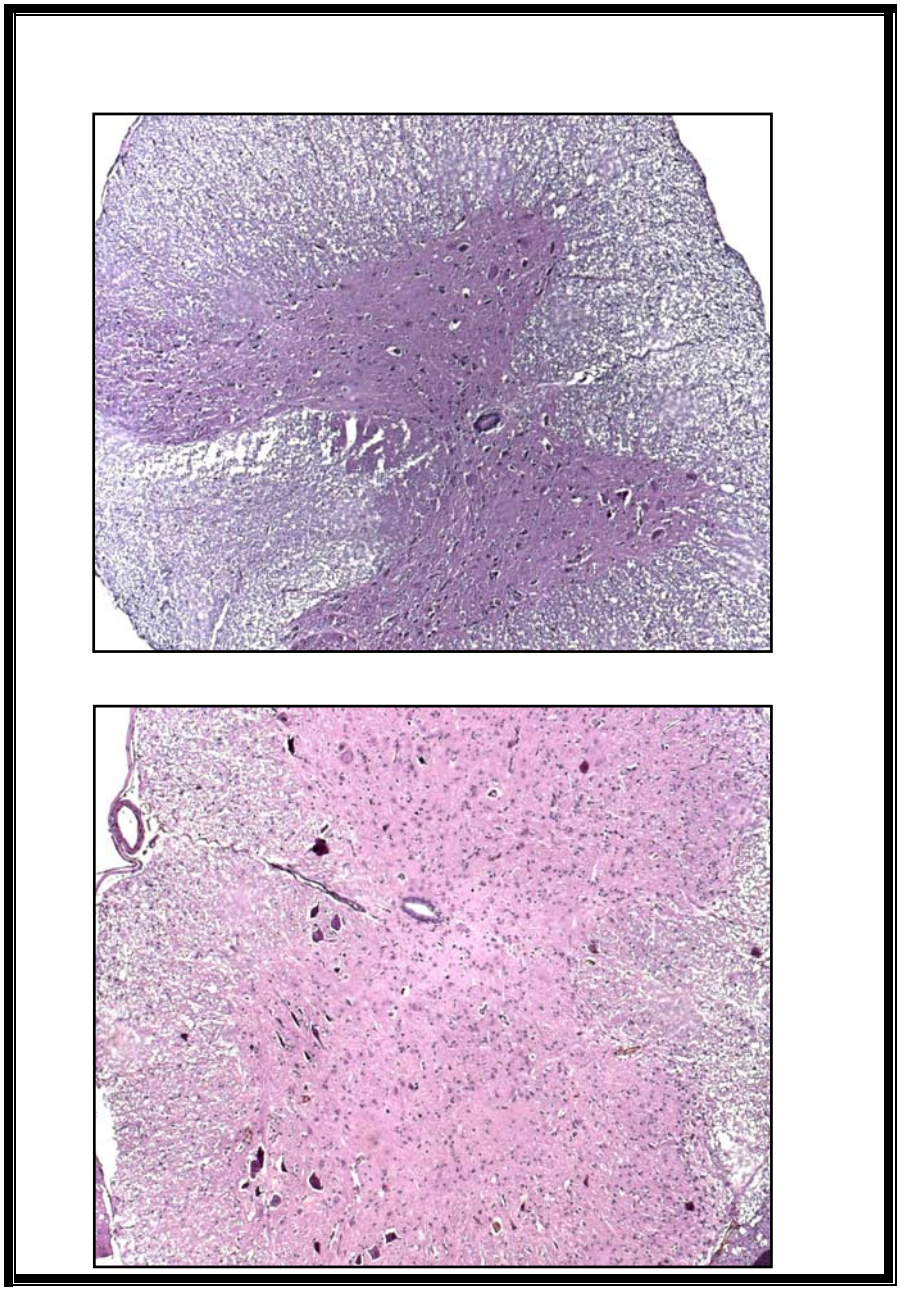


FIGURA 13 – Análise anatomopatológica do tecido medular normal de ratos (Grupo A). Imagem típica de microscopia ótica com aumento de 50 vezes na coloração por HE.

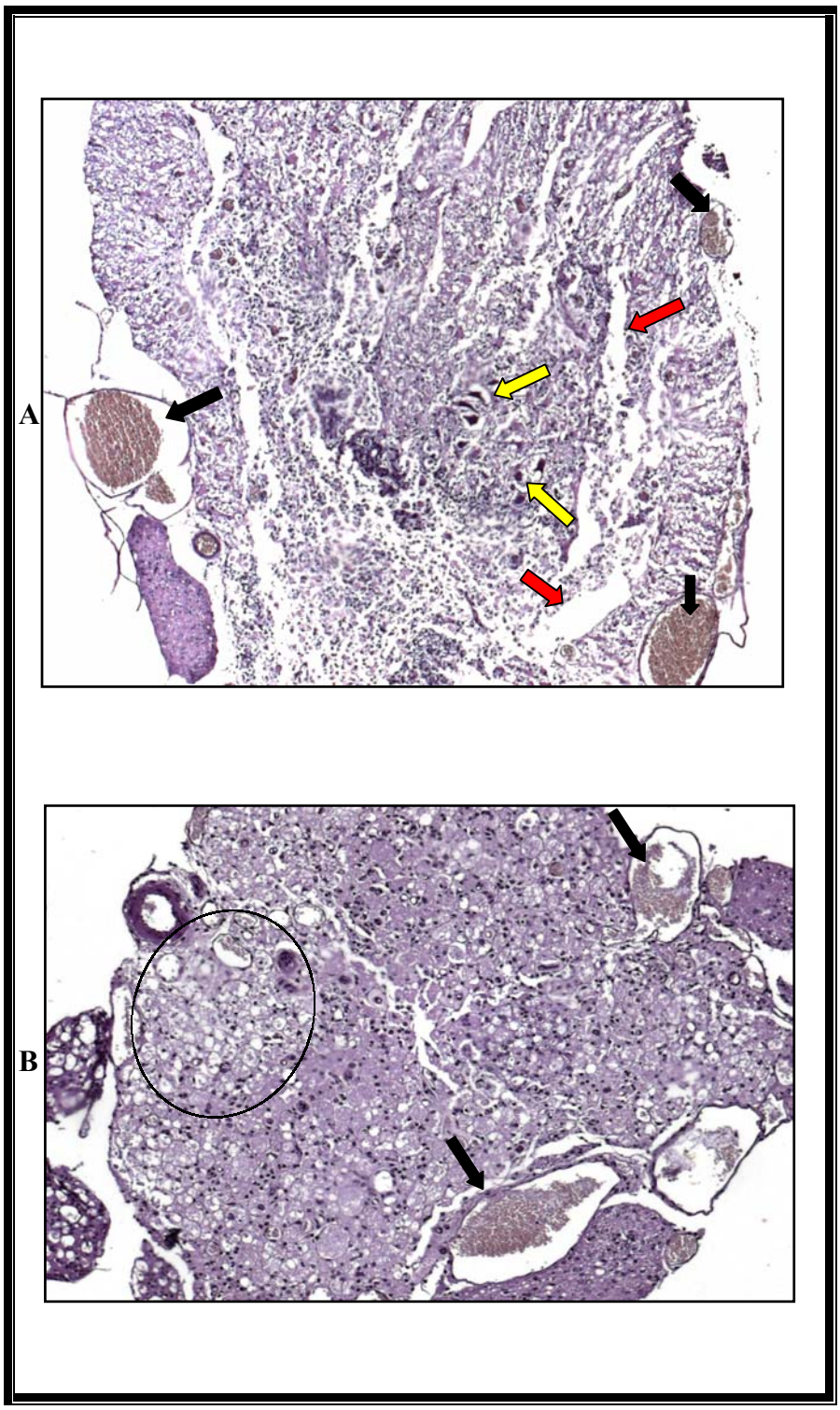


FIGURA 14 – **A)** Tecido com alterações moderadas em sua maior parte por necrose e degeneração, além de: 1) Infiltrado celular (setas amarelas) 2) Degeneração intensa (setas vermelhas) 3) Áreas de hiperemia (setas pretas). (50X, H.E). **B)** Degeneração cística (cavitação) e áreas de hiperemia (setas). (100X, H.E)

5. Discussão

5. Discussão

A necessidade de novos conhecimentos sobre os fenômenos fisiopatológicos e medidas terapêuticas relacionadas com o traumatismo raquimedular ainda é um grande desafio para a medicina moderna. A busca por soluções, seja na prevenção da piora do dano neurológico ou através de tratamentos que revertam as seqüelas neurológicas sobre o indivíduo, tem sido a razão de muitos estudos clínicos e de pesquisas experimentais com animais nesta linha de pesquisa.

A utilização de modelos experimentais com animais em pesquisas sobre a lesão da medula espinal tem conquistado cada vez mais o interesse de estudiosos envolvidos na procura por soluções para os efeitos do traumatismo raquimedular. Sem dúvida, o rato é o animal mais usado neste tipo de estudo (**SCHLAG; HOPF (2001)**[82]), provavelmente pela facilidade de obtenção e manuseio, boa resistência à infecção e, principalmente, pelo baixo custo financeiro para sua conservação em laboratórios quando comparado com outros animais utilizados em pesquisa experimental (gatos, coelhos e cães).

A opção pelo o uso de ratos *Wistar* neste estudo baseia-se na experiência do LETRAN com essa raça nos últimos anos (**RODRIGUES (1999)**[79]**; GALVÃO (2003)**[39]). Assim, obtêm-se um melhor controle na

seleção dos animais, no procedimento anestésico e nos cuidados do período pós-operatório até a eutanásia já padronizados.

Apesar de ter sido utilizado o modelo experimental do tipo compressão e não o modelo da queda de peso, sendo este último mais empregado no LETRAN até então, o controle das variáveis citadas anteriormente não muda, independentemente do tipo de modelo escolhido para produzir a lesão da medula espinal em ratos.

A escolha da fita de compressão como modelo de lesão medular foi inspirado em outros modelos descritos na literatura. **Dellamarter et al (1990)**[22] usam para comprimir a medula espinal de cães uma abraçadeira de nylon. Na execução do projeto piloto desse estudo realizou-se algumas tentativas, sem sucesso, para comprimir a medula de ratos com esta abraçadeira, devido à dificuldade na manipulação, lesando facilmente as estruturas nervosas. Diante da incompatibilidade no uso da abraçadeira em ratos, decidiu-se fazer a compressão medular com uma fita de tecido (cetim), por se tratar de material mais flexível, além de apresentar boa resistência, compatibilidade biológica, quando em contato com a medula espinal do rato, de fácil manipulação e obtenção.

No presente estudo reproduziu-se uma lesão medular com manifestações clínicas do tipo paraplegia em todos os animais submetidos à compressão medular com a fita de cetim, ou seja, todos os testes de

avaliação desse método revelaram alterações significativas nos animais dos grupos (B, C, D e E) com compressão medular, quando comparados com o grupo controle (A) sem lesão. O modelo de compressão medular apresentado é válido, pois foi capaz de causar dano ao tecido nervoso medular com efeitos na avaliação motora (Escala BBB), no potencial evocado motor e na análise histológica do segmento afetado.

A exposição cirúrgica atraumática da medula espinal do rato da raça *Wistar* é um procedimento possível e reprodutível na sua realização, embora exija treinamento prévio com técnicas de micro-cirurgia. Apesar de todos os animais terem sido manipulados por apenas um cirurgião criou-se o grupo controle (grupo A) para verificação do possível dano neurológico durante a exposição da medula espinal. Todos os 10 ratos deste grupo apresentaram a capacidade locomotora normal nas duas avaliações segundo a escala BBB, resposta do potencial evocado motor com o mesmo padrão no pré e pós-operatório e poucas alterações no exame anatomopatológico.

Foram excluídos e substituídos do estudo 31 ratos: 15 por apresentarem óbito durante o experimento (critério de exclusão), sendo 10 ocorridos durante ou imediatamente após o procedimento anestésico e/ou cirúrgico; nos outros cinco ratos não foi identificada a causa do óbito; um rato apresentou infecção profunda na ferida operatória e no trato urinário; seis ratos foram excluídos devido a autofagia e três por mutilações entre animais; e, seis tiveram lesão medular durante a passagem da fita de

compressão. A substituição ocorreu usando-se os mesmos critérios de inclusão do rato no grupo ao qual pertencia o animal excluído.

Os óbitos durante a realização do procedimento foram observados durante ou após a segunda ou terceira anestesia (grupo B, C, D e E), talvez, relacionados com desequilíbrios metabólicos, choque neurogênico ou outras causas. Tanto a técnica anestésica como a seleção das drogas, são padronizadas e de uso amplo no LETRAN e em outros Serviços. Mesmo sendo mantidos, no período pós-operatório, três ratos por gaiola e sabendo da experiência dos outros pesquisadores do LETRAN com até cinco ratos por gaiola (**Galvão (2003)**[39]), observou-se a autofagia e mutilação entre os animais. Como o cirurgião foi o único conhecedor na identificação dos ratos nos respectivos grupos de estudo, admitiu-se que a substituição do animal excluído não interferiria no objetivo final do experimento.

Quanto ao tempo para a realização da descompressão medular, foi liberada a medula em cinco minutos, 24 horas e 72 horas após o procedimento de compressão, feita nos grupos B, C e D, respectivamente. Assim é possível estabelecer um paralelo quanto ao tempo em que se opera os pacientes com lesão medular aguda na prática clínica (**MIRZA et al. (1999)**[64]**, BARROS FILHO et al. (1990)**[9]), contrariando desse modo, a maioria dos estudos experimentais em animais que utiliza o mecanismo de compressão medular (**CROFT et al (1972)**[19]**; BRODKEY et al. (1972)**[14]**; KOBRINE et al. (1978)**[55]**; ZANG et al. (1993)**[1O2]).

A redução no diâmetro do canal medular em 30% do seu total baseou-se no estudo de **DELAMARTER et al. (1990)**[22] no qual verifica-se que acima de 50% de redução do diâmetro a lesão neurológica é grave com pouca chance de recuperação.

A duração do experimento em até quatro semanas após a cirurgia segue o princípio de que neste período de avaliação contempla-se uma melhora importante na recuperação neurológica dos ratos submetidos à lesão da medula espinal. Este intervalo de tempo tem demonstrado resultados satisfatórios na maioria dos estudos com ratos, independentemente do tipo de modelo empregado para lesar a medula espinal. Assim considerou-se que aproximadamente 24 horas após a cirurgia (primeira semana) e um dia antes da eutanásia (quarta semana), tem-se uma melhor análise dos efeitos da lesão medular na locomoção e na captação do potencial evocado motor.

O tempo da intervenção terapêutica no traumatismo raquimedular é relatado como um importante fator no manejo desta condição. Estudos com a metilpredinisona em altas doses aplicada dentro das primeiras 8 horas (NASCIS II) e nas primeiras três horas (NASCIS III) confirmam a melhora em pacientes com traumatismo raquimedular **(BRACKEN et al. (1997)** [13]**).**

Estudos clínicos caracterizam a descompressão precoce como sendo o procedimento realizado dentro das primeiras 72 horas após a lesão

medular (**MIRZA et a.al. (1999)**[64]). Os benefícios da descompressão no traumatismo raquimedular são controversos nos estudos clínicos **(FEUR (1976)**[34]**). VALE et al (1997)**[95] **e PONTILLART et al. (2000)**[71] não verificam melhora na função neurológica quando a descompressão foi feita nas primeiras 72 horas (n= 58) e dentro das 8 horas (n=49) após o trauma, respectivamente. **WAGNER; CHEN (1982)**[97], não encontram melhora neurológica nos pacientes submetidos à cirurgia nas primeiras 8 horas, comparados com o grupo de pacientes operados entre 9 e 48 horas. Além disso, não observam diferenças significativas entre os pacientes tratados com cirurgia quando comparados aos tratados clinicamente e sem intervenção cirúrgica. Outros autores referem melhores resultados na recuperação neurológica com o tratamento cirúrgico precoce.

TATOR et al. (1999)[91] relatam que 65% dos pacientes portadores de traumatismo raquimedular na América do Norte são tratados cirurgicamente, mas não observam consenso no tempo da intervenção. Talvez, esta seja a principal justificativa para a realização do presente estudo. As poucas revisões sistemáticas sobre os efeitos do tratamento cirúrgico ou mesmo clínico no manejo da medula espinal traumatizada **(FEHLINGS et al. (2001)**[32], apenas confirmam estas controvérsias e revelam uma literatura carente de trabalhos prospectivos, randomizados que evidenciem e estabeleçam de fato condutas eficientes diante do traumatismo raquimedular.

Contrariando os estudos clínicos a maioria das pesquisas experimentais apresenta melhora na recuperação neurológica dos animais submetidos à lesão da medula espinal **(FEHLINGS et al. (2001)**[32].

Diferentes testes na avaliação motora são relatados para quantificar a recuperação funcional em ratos submetidos à lesão da medula espinal. Adotou-se a escala BBB desenvolvida por **BASSO et al. (1995)**[10] para avaliar a recuperação da capacidade locomotora dos ratos. Esta escala é amplamente utilizada em vários centros de pesquisas que utilizam modelos de trauma raquimedular com ratos.

Os dois examinadores, previamente treinados e familiarizados com o método, aplicaram os testes da escala BBB um dia após a cirurgia e um dia antes da eutanásia, sem o conhecimento de qual grupo fazia parte o animal estudado (avaliação cega).

A capacidade locomotora dos ratos pertencentes ao grupo A (sem lesão) manteve-se inalterada na primeira e segunda avaliação (Tabela 1, p=1). Nos grupo B, C, D e E ocorreu aumento na pontuação da escala BBB quando analisadas isoladamente a primeira e a segunda avaliação em cada grupo, sem no entanto, observar-se diferenças significantes do ponto de vista estatístico entre as duas avaliações. (Tabelas 2, 3, 4, 5 e 6; Gráficos 1, 2, 3, 4 e 5). Observa-se nitidamente que os animais do grupo C, D e E apresentaram uma baixa pontuação (< 10 pontos) na primeira avaliação,

possivelmente, devido a permanência da fita de compressão durante o período de 24 horas após o trauma nesse três grupos. Os ratos do grupo C (descompressão após 24 horas) obtiveram melhor pontuação na segunda avaliação se comparados com os do grupo D e E (gráfico 6).

Na avaliação do potencial evocado motor em ratos submetidos a traumatismo medular observou-se que existem diferentes técnicas para se obter as respostas eletrofiológicas nestes animais. Nenhum estudo sobre este tema revela detalhes da técnica para a captação do potencial evocado motor em ratos. Pelo contrário, são descritos procedimentos variados, de modo superficial, onde alguns autores usam estimuladores colocados na região intracraniana do rato; outros captam a resposta na região medular **(SCHLAG et al. (2001)** [82]).

Nesse estudo, desenvolveu-se uma técnica própria para a captação do potencial evocado motor em ratos de modo simples e reprodutível. Foi aplicada por um único examinador, também, sem conhecimento da origem do grupo de cada rato avaliado. Foram analisadas a amplitude e a latência da resposta motora nos músculos dos quatro membros do rato após estimulação transcraniana. O exame foi realizado nos animais dos cinco grupos de estudos antes da primeira intervenção cirúrgica e antes da eutanásia. Devido às dificuldades técnicas inerentes ao próprio exame como o posicionamento preciso dos eletrodos, as interferências das drogas anestésicas e temperatura corporal, o referencial para o controle do

resultado pós-operatório foi os achados no exame pré-operatório do próprio animal. Espera-se aumento no tempo de latência e diminuição na amplitude após uma lesão da medula espinal.

No grupo A não se observou diferenças no tempo de latência e na amplitude do potencial evocado motor durante a avaliação pré e pós-operatória (Tabela 7). No grupo B o tempo de latência média aumentou nos membros traseiros de modo significativo no pós-operatório (p=0,006; Tabela 8). Relação semelhante foi observada nos grupos C, D e E (Tabelas 9, 10 e 11). Comparando-se os cinco grupos pelo teste de KRUSKAL-WALLIS, observam-se diferenças estatísticas significantes nos membros traseiros, na avaliação pós-operatória, entre o grupo A (sem lesão) contra os grupos C, D, E, e entre o grupo B comparado com o grupo D e E (Tabela 12). Os resultados do tempo de latência revelam que não há alterações importantes quando a descompressão ocorreu nos primeiros cinco minutos após o trauma (comparado com o controle A). O mesmo efeito não foi observado nos grupos C, D e E (gráfico 7), pois, houve aumento no tempo da passagem do estímulo eletroneurofisiológico nos grupos cuja descompressão foi mais tardia, o que sugere um maior dano neurológico.

Semelhante ao tempo de latência, também foi observado os efeitos da lesão medular sobre a amplitude na captação do potencial evocado motor. Quando comparadas as avaliações do pré e pós-operatório nota-se diferenças significantes nos membros traseiros em todos os grupos com

lesão (B, C, D e E) visto nas tabelas 14, 15, 16 e 17 respectivamente. No cruzamento dos grupos entre si observa-se diferenças significativas entre o grupo A e os grupos C, D e E; entre o grupo B com os grupos C, D e E; entre o grupo C e o grupo E (Tabela 18). Os resultados da amplitude no pontencial evocado motor sugerem que não ocorreu diferenças entre o grupo A e o B (sem grande dano neurológico) e a descompressão do grupo C (24 horas) apresentou melhor resultado quando comparado com o grupo E (sem descompressão), não havendo diferença se comparado com o grupo D (Gráfico 8).

Alguns autores criticam o método de avaliação através do potencial motor evocado alegando que os dados eletroneurofisiológicos captados, às vezes, podem divergir dos achados encontrados na avaliação clínica, isto é, ocorre a passagem do impulso nervoso, mas não é efetivo na execução do movimento esperado. Nesse estudo os achados clínicos da escala BBB são coerentes com os dados encontrados no potencial evocado motor. Estes achados dão créditos ao potencial evocado motor como sendo um método válido na avaliação da recuperação neurológica no traumatismo raquimedular concordando com a maioria dos estudos citados na literatura, apesar de suas limitações.

O estudo anatomopatológico do tecido medular lesado foi avaliado quanto o grau de hiperemia, degeneração da substância nervosa, necrose, infiltrado celular e hemorragia. O grau do dano histológico da medula espinal

traumatizada foi considerado como: ausente, discreto, moderado ou acentuado. Análise realizada por um único examinador sem identificar o grupo do rato examinado (avaliação cega).

Na avaliação histológica o grau de hiperemia foi acentuado nos grupos de animais cuja compressão permaneceu por mais tempo (grupos C, D e E). Somente observou-se diferença estatisticamente significante no cruzamento dos grupos quando foi utilizado um dos grupos extremos como referencial, ou seja, grupo A (sem lesão) e o grupo E (sem descompressão). Não houve diferenças importantes quando comparados os grupos: B/C, B/D e C/D. Assim, os animais que ficaram sem descompressão apresentaram maior grau de hiperemia (Tabelas 19 e 20).

No estudo histológico do grau de degeneração da substância nervosa nota-se diferença estatística entre os grupos B/D (p=0,032) e B/E (p=0,0004), sem diferença entre os grupos B/C, C/D, C/E e D/E (Tabelas 21 e 22).

O grau de necrose foi mais acentuado nos grupos D e E (Gráfico 11). Além de existir diferenças estatísticas do grupo A com os demais grupos, existe também entre os grupos B/E e C/E (Tabelas 23 e 24), sugerindo que quanto mais prolongado o tempo de compressão medular pior é a necrose tecidual.

No estudo do grau de infiltrado celular não houve diferença entre os grupos B/C e C/D, mas, ocorreu entre os grupos B/D, B/E, C/E e D/E (Tabelas 25 e26).

No grau de hemorragia a diferença estatística foi observada entre os grupos A/B, A/C e A/D (Tabelas 27 e28).

Os achados anatomopatológicos desse estudo concordam com os descritos pela literatura **(DIMAR et al. (1999)**[23], sendo as alterações histológicas mais acentuadas nos grupos cuja compressão medular foi mais prolongada.

A contribuição dessa pesquisa experimental foi a demonstração dos efeitos do tempo da descompressão medular na recuperação da capacidade locomotora dos ratos determinada pela avaliação clínica da escala BBB, dos achados no exame do potencial evocado motor e do estudo anatomopatológico. A partir destes achados, a descompressão medular precoce fortalece o arsenal terapêutico na tentativa de reduzir os efeitos devastadores do traumatismo raquimedular sobre o indivíduo. Permanecem abertas questões como o mecanismo de ação da descompressão medular na cascata de fenômenos secundários do trauma raquimedular, bem como a necessidade de estudos clínicos prospectivos e randomizados capazes de demonstrar um melhor nível de evidência dos verdadeiros benefícios do tratamento cirúrgico nesta condição patológica.

6. Conclusões

6. Conclusões

1. O modelo experimental de lesão medular em ratos com a fita de compressão é reprodutível e eficaz na produção da lesão neurológica.

2. A técnica descrita para captação do potencial evocado motor é capaz de avaliar os efeitos da descompressão medular.

3. A avaliação da recuperação na capacidade locomotora pela escala BBB, mostra-se eficiente na interpretação do efeito da descompressão medular.

4. Os resultados desse estudo revelam que quanto mais precoce a descompressão medular melhor a recuperação neurológica, concordando com a maioria dos estudos experimentais descritos na literatura.

7. Anexos

ANEXO I

ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL
"BASSO, D.M.; BEATTIE, M.S. E BRESNAHAN, J.C., 1995"

Rato: _____ Data ____/____/ 200____ Dias Pós-Operatório _____ Pontuação Esquerdo: _____ Direito _____

Movimento do Membro Posterior						Posição do Tronco		Abdome	Movimento da Pata Dianteira						Pisada				Coordenação	Liberação dos Dedos		Posição Predominante da Pata				Instabilidade do Tronco	Cauda
Quadril		Joelho		Tornozelo					Balanço		Apoio da Pata				Dorsal		Plantar					Contato Inicial		Elevação			
E	D	E	D	E	D	Lado	Apoio				Sem Suporte de Peso	Com Suporte de Peso			E	D	E	D		E	D	E	D	E	D		
0	0	0	0	0	0	E	D	Arrastando	E	D	E	D	E	D	0	0	0	0	0	0*	0*	I	I	I	I		Para Cima (elevada)
S	S	S	S	S	S										O	O	O	O	O	O	O	E	E	E	E		
E	E	E	E	E	E	Central		Paralelo							F	F	F^+	F^+	F	F**	F**	P	P	P	P		Para Baixo (abaixada)
								Alto							C	C	C	C	C	C	C						

Comentários: _____

Movimento							
0	Nenhum	+	Pisada Dorsal > 4 passos da pata posterior	0	Nunca (0%)	I	Rotação Interna
S	Suave (discreto)	*	Liberação < 50%	O	Ocasional (< 50%)	E	Rotação Externa
E	Extenso	**	Dedos Arrastando > 4 passos da pata posterior	F	Freqüente (51-94%)	P	Paralelo
				C	Consistente (95-100%)		

ANEXO II

QUADRO 1 ESCALA BBB DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE 21 PONTOS DE BASSO ET AL. (1995)[6]

PONTUAÇÃO	DEFINIÇÕES OPERACIONAIS DE CATEGORIAS E ATRIBUTOS
0	Nenhum movimento observável do membro posterior.
1	Movimento discreto (limitado) de uma ou das duas articulações, geralmente, do quadril e/ou do joelho.
2	Movimento extenso de uma articulação ou movimento extenso de uma articulação e discreta de uma outra.
3	Movimento extenso de duas articulações.
4	Movimento discreto de todas as três articulações do membro posterior.
5	Movimento discreto de duas articulações e movimento extenso da terceira.
6	Movimento extenso de duas articulações e movimento discreto da terceira.
7	Movimento extenso das três articulações do membro posterior
8	Pedalada sem suporte de peso ou apoio plantar da pata sem suporte de peso.
9	Apoio plantar da pata com suporte de peso somente em fase de apoio (i.e., quando estático) ou passada dorsal ocasional, freqüente ou consistente com suporte de peso e nenhuma passada plantar.
10	Passo plantar com suporte de peso ocasional e nenhuma coordenação dos membros anterior e posterior.
11	Passo plantar com suporte de peso freqüente à consistente e nenhuma coordenação dos membros anterior e posterior
12	Passo plantar com suporte de piso freqüente à consistente e coordenação ocasional dos membros anterior e posterior.
13	Passo plantar com suporte de peso freqüente à consistente e coordenação freqüente dos membros anterior e posterior.
14	Passo plantar com suporte de peso consistente, coordenação consistente dos membros anterior e posterior e posição predominante da pata rodada (interna ou externamente) durante a locomoção, no instante do contato inicial com a superfície (piso) bem como, antes de liberar os dedos no final da fase de apoio ou passada plantar freqüente, coordenação consistente dos membros anterior e posterior e passada dorsal ocasional.

(continuação)

PONTUAÇÃO	DEFINIÇÕES OPERACIONAIS DE CATEGORIAS E ATRIBUTOS
15	Passada plantar consistente e coordenação consistente dos membros anterior e posterior e nenhuma liberação dos dedos ou liberação ocasional durante o movimento do membro para frente, posição predominante da pata paralela ao corpo no instante do contato inicial.
16	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre freqüentemente durante o movimento do membro para frente, a posição predominante da pata é paralela ao corpo no instante do contato inicial e rodada no instante da liberação.
17	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre freqüentemente durante o movimento do membro para frente, a posição predominante da pata é paralela ao corpo nos instantes do contato inicial e da liberação dos dedos.
18	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre consistentemente durante o movimento do membro para frente, a posição predominante da pata é paralela ao corpo no instante do contato inicial e rodada na liberação dos dedos.
19	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre consistentemente durante o movimento do membro para frente; a posição predominante da pata é paralela ao corpo nos instantes do contato e da liberação dos dedos e apresenta a cauda para baixo parte do tempo ou por todo o tempo.
20	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre consistentemente durante o movimento do membro para frente; a posição predominante da pata é paralela ao corpo nos instantes do contato e da liberação dos dedos e apresenta a cauda consistentemente elevada e instabilidade do tronco.
21	Passada plantar consistente e marcha coordenada, liberação consistente dos dedos, a posição predominante da pata é paralela ao corpo durante toda a fase de apoio, estabilidade consistente do tronco, cauda consistentemente elevada.

DEFINIÇÕES	
- Discreta	Movimento parcial da articulação, inferior à metade da amplitude de movimento da articulação
- Extensa	Movimento parcial da articulação, superior à metade da amplitude de movimento da articulação
- Pedalada	Movimento rítmico do membro posterior no qual suas três articulações estão estendidas, em seguida completamente flexionadas e novamente extendidas, o animal geralmente inclina-se lateralmente, a superfície plantar da pata pode ou não tocar o solo, nenhum suporte de peso corpóreo é evidente por toda a pata posterior
- Sem suporte de peso	Nenhuma contração dos músculos extensores do membro posterior durante pisada plantar da pata ou nenhuma elevação da coxa
- Com suporte de peso	Contração dos músculos extensores do membro posterior durante a pisada plantar da pata ou elevação da coxa
- Passada plantar	A pata está em contato plantar com suporte de peso, em seguida ocorre o movimento do membro para a frente até ser restabelecido o contato plantar com suporte de peso
- Passada dorsal	O peso é suportado pela superfície dorsal da pata em qualquer ponto do ciclo do passo
- Coordenação dos membros anterior e posterior	Para todo passo do membro anterior ocorre um passo do membro posterior e os membros posteriores se alternam
- Ocasional	Menos do que ou igual à metade das vezes, $\leq$ 50%
- Freqüente	Mais do que a metade, mas não sempre, 51- 94%
- Consistente	Quase sempre ou sempre, 95 – 100%
- Instabilidade do tronco	Lateralização do peso que causa oscilação de um lado a outro ou colapso parcial do tronco

8. Referências bibliográficas

1. AKI, T.; TOYA, S. Experimental study on changes of the spinal-evoked potential and circulatory dynamics following spinal cord compression. **Spine,** v. 9, p. 800-9.

2. ALLEN, A. R. Remarks on the histopathological changes in the spinal cord due to impact: an experimental study. **J. Nerv. Meent. Dis.,** v. 41, p. 141-7, 1914.

3. AMAKO, T. Surgical treatment of spinal cord injury by forces; experimental study. **J. Jap. Surg. Soc.,** v. 37, p. 1843-74, 1936 apud YEO, J. D, 1976, p. 1-11.

4. ANDERSON, D.K.; MEANS, E.D.; WATERS, T.R.; GREEN, E.S. Microvascular perfuncion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. **J. Neurosurg.,** v. 56, p.106-13,1982.

5. ANTHES, D.L.; THERIALT, E.; TATOR, C.H. Characterization of axonal ultrastructural pathology following experimental spinal cord compression injury. **Brain Res.,** v.702, p. 1-16, 1995.

6. ARAÚJO, I.S. Estudo da presença dos radicais livres de oxigênio na compressão medular aguda em ratos, por meio de um indicador óptico (nitro azul de tetrazolio) com avaliação pela microscopia óptica eletrônica. **Tese apresentada a Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina para obtenção do grau de Doutor.** 51 p. ilus, graf., 2000.

7. AYER, J. R. Cerebrospinal fluid in experimental compression of spinal cord. **Arch. Neurol. Psychiat.,** v.2, p. 158-64, 1919.

8. BALENTINE, J. D. Pathology of experimental spinal cord trauma: I. The necrotic lesion as a function of vascular injury. **Lab. Invest.,** v. 39, p. 236-53, 1978.

9. BARROS FILHO, T. E. P.; TARICCO, M. A. OLIVEIRA, R. P.; D'ANDREA GREVE, J. M. A.; SANTOS, L.C.R.; NAPOLI, M. M. M. Estudo epidemiológico dos pacientes com traumatismo da coluna vertebal e déficit neurológico, internos no instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. **Rev. Hosp. Fac. Méd. S. P.,** 45: 123-126,1990.

10. BASSO, D. M.; BEATTIE, M. S.; BRESNAHAN, J. C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. **J. Neurotrauma,** v.12 (1) p. 1-21, 1995.

11. BEDBROOK, G. M.; SEDGLEY, G. I. The manegement of spinal injuries: past and present. **Int. Rehabil. Med.,** v. 2, p. 45-61, 1980.

12. BOHLMAN, H.H.; FREEHAFER, A. Late anterior decompression of spinal cord injuries. **J. Bone Joint Surg. (Am),** v. 57, p.1025, 1979.

13. BRACKEN, M.B.; SHEPARD, M.J.; HOLFORD, T.R. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. **JAMA ,** v. 277,1597-604,1997.

14. BRODKEY, J. S.; RICHARDS, D. E.; BLASINGAME, J.P. Reversible spinal cord trauma in cats: additive affects of direct pressure and ischemia. **J. Neurosurg.m.,** v. 37, p. 591-3, 1972.

15. BUNGE, R. P.; PUCKETT, W. R.; BECERRA, J. L. Observations on the pathology of human spinal cord injury: a review and classification of 22 new cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demy-elination. **Adv. Neurol.,** v. 59, p. 75-89, 1993.

16. COMMARR, A. E.; KAUFMAN, A. A. A servey of the neurological results of 858 spinal cord injuries: a comparison of patients treated with and without laminectomy. **J. Neurosurg.,** v. 13, p. 95-106, 1956.

17. CRAIG, W. McK. Pathology of experimental compression of the spinal cord. **Proc. Staff Meet. Mayo Clin.,** v.7, p. 680-2, 1932 apud DOHRMANN, G. J., 1972, P. 468-73.

18. CRISTANTE, A. F.; TSANACLIS, A. M.; SANTOS, C.V.; BARROS, E.M.K.P.; MARCON, R.M.; OLIVEIRA, R. P.; PALMA, R.M.; BARROS FILHO, T. E. P. Estudo do implante e viabilidade de células do sistema nervoso central fetal no tratamento da lesão de medula espinal em ratos. . **Folha de Ortopedia e Traumatologia.** Ano XI, n. 34, 2002.

19. CROFT, T.J.; BRODKEY, J.S.; NULSEN, F. E. Reversible spinal cord trauma; a model for eletrical monitoring of spinal cord function. **J. Neurosurg.,** v. 36, p. 402-6, 1972.

20. D'ANDREA GREVE. J. M. Traumatismos raquimedulares nos acidentes de trânsito e uso de equipamentos de segurança. **Diag & Tratam.,** 2 (3): 10-13, 1997.

21. DANEYEMEZ, m. Silicone rubber microangiography of injured acute spinal cord after treatment with methylprednisolone and vitamin E in rats**. Spine,** v. 24, p. 2201-5, 1999.

22. DELAMARTER, R. B.; BOHLMAN, H.H.; DODGE, L.; BIRO, C. Experimental lumbar spinal stenosis: Analysis of the cortical evked potential, microvasculature, and histopathology. **J. Bone Joint Surg. (Am),** v. 22, p. 289-344,1990.

23. DIMAR, J. R. 2nd.; GLASSMAN, S.D.; RAQUE, G.H.; ZHANG, Y.P.; SHIELDS, C. B. The influence of spinal canal narrowing and timing of decompression on neurologic recovery after spinal cord contusion in a rat model. **Spine,** v. 15, p. 1623-33, 1999.

24. DITUNNO, J.F.; SIPSKI, M. L.; POSNIAK, E. A. Wrist extensor recovery in traumatic quadriplegia. **Arch. Phys. Med. Rehabil.,** v. 68, p. 287-90,1987.

25. DOLAN, E. J.; TATOR, C.H. The treatment of hypotension due to acute experimental spinal cord compression injury. **Surg. Neurol.,** v. 13, p.380-4, 1980.

26. DOLAN, E. J.; TATOR, C. H. ENDRENYI, L. The value of decompression for acute experimental spinal cord compression injury. **J. Neurosurg.,** v. 53, p. 749-55, 1980.

27. DOPPMAN, J.L. Angiographic changes following acute spinal cord compression: na experimental study in monkeys. **Br. J. Radiol.;** v. 49, p. 398-406, 1976.

28. DUCKER, T. B.; KINDT, G. W.; KEMPE, L.. Pathological findings in acute experimental cord trauma. **Surg. Neurosurg.,** v.35, p. 700-8, 1971.

29. EIDELBERG, E.; STATEN, J.; WATKINS, J.; McGRAW, D.; McFADDEN, C. A model of spinal cord injury. **Surg. Neurol.,** v. 6, p. 35-8, 1976.

30. FEHLINGS, M.G.; TATOR, C.H.; LINDEN, R. D. The effect of direct-current field on recovery from experimental spinal cord injury. **J. neurosurg.,** v. 68, p. 781-92, 1988.

31. FEHLINGS, M.G.; TATOR, C.H. An evidence-based review pf decompressive sugery in acute spinal cord injury: rationale, indications, and timing based on experimental and clinical studies. **J. Neurosurg.,** v. 91 (supl.), p. 1-11, 1989.

32. FEHLINGS, M.G.; SEKHON, L.H.; TATOR, C. The role and timing of decompression in acute spinal cord injury: what do we know? What shuld we do? **Spine,** v. 15, p. S 101-10, 2001.

33. FERRARO, A. Experimental medullary concussion of the spinal cord in rabbits. Histologic study of the early stages. **Arch. Neurol. Psychiat.,** v. 18 p. 357-73, 1927 apud YEO, J. D, 1976, p. 1-11.

34. FEUR, H. Management of acute spine and spinal cord injuries. Old and new concepts. **Arch Surg.,** v. 111, p. 638-45. 1976.

35. FRANKEL, H.; HANCOCK, D.; HYSLOP, G. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetrapelgia. Part 1. **Paraplegia,** v. 7, p. 179-82,1969.

36. FUJII, H.; YONE, K; SAKOU, T. Magnetic resonance imaging study of experimental acute spinal cord injury. **Spine**, v, 18, p. 2030-34, 1993.

37. FUJITA, Y.; YAMAMOTO, H. An experimental study on spinal cord traction effect. **Spine,** v. 14, p. 698-705, 1089.

38. GALE, K.; KERASIDIS, H.; WRATHALL, J. R. Spinal cord contusion in the rat: behavioral analesys of functional neurologic impairment. **Exp. Neurol.,** v. 88, p. 123-34, 1985.

39. GALVÃO, P. E. C. **Avaliação funcional e histológica do efeito da oxigenoterapia hiperbárica em ratos com lesão medular contusa**. São Paulo, 2003. 104 p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

40. GOLDBERGER, M. E., BREGMAN, B. S.;VIERCK Jr., C. J.; BROWN, M. Criteria for assessing recovery of function after spinal cord injury: behavioral methods, **Exp. Neurol.,** v. 107, p. 113-17, 1990.

41. GUHA, A.; TATOR, C. H.; ENDRENYI, L.; PIPER, I. Decompression of the spinal cord improves recovery after acute experimental spinal cord compression injury. **Paraplegia,** v. 25, p. 324-39,1987.

42. GROAT, R. A.; RAMBACH, W. A.; WINDLE, W. F. Concussion of spinal cord: An experimental study and a critique of the use of the term. **Surg. Gynecol. Obst.,** v. 81, p. 63-74, 1945.

43. HANSEBOUT, R.R.; KUCHNER, E, F,; ROMERO-SIERRA, C. Effects of local hypothermia and of steroids upon recovery from experimental spinal cord compression injury. **Surg. Neurol.,** v. 4, p. 531-36, 1975.

44. HARVEY, J. E.; SREBNIK, H.H. Locomotor activity and axon regeneration following spinal cord compression in rats treated with L-thyroxine. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.,** v. 26, p. 661-8, 1967.

45. HUNG, T. K.; ALBIN, M. S.; BROWN, T. D.; BUNEGIN, L.; ALBIN, R.; JANNETTA, P.J. Biomechanical responses to open experimental spinal cord injury. **Surg. Neurol. ,** v. 4, p. 2716, 1975.

46. IIZUKA, H.; YAMAMOTO, T.; IWASAKI, Y.; KONNO, H.; KADOYA, S. Experimental spinal cord injury: quantitation of axonal damage by automated image analysis. **J. Neurosurg.,** v. 64, p. 304-8, 1986

47. JESPERSEN, S.M.; CHRISTENSEN, K.; SVENSTRUP, L.; LINDBLAD, B.E.; HANSEN, E. S; BUNGER, C. Spinal cord and nerve root blood flow in acute double level spinal stenosis. **Spine,** v. 15, p. 2900-10, 1997.

48. JOU, I. M. Effects of core body temperature on changes in spinal somatosensory-evoked potential in acute spinal cord compression injury: na experimental study in the rat. **Spine,** v. 25, p. 1878-85, 2000.

49. KATOH, S.; EL MASRY, W. S.; JAFFRAY, D. Neurologic outcome in conservatively treated patients with incomplete closed traumatic cervical spinal cord injuries. **Spine,** v. 21, p. 345-51, 1996.

50. KAYNAR, M. Y.; HANCI, M.; KAFADAR, A.; GUMUSTAS, K.; BELCE, A.; CIPLAK, N. The effect of duration of compression on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. **Neurosurg. Rer.,** v.21, p. 117-20, 1998.

51. KHAN, M.; GRIEBEL, R. Acute spinal cord injury in the rat: comparison of three experimental techniques. **Can. J. Neurol. Sci .;** v. 10, p. 116-5,1983.

52. KHAN, M.; GRIEBEL.; ROZDILSKY, B.; POLITIS, M. Hemorrhagic changes in experiemental spinal cord injury models. **Can. J. Neurol. Sci.,** v. 12, p. 259-69, 1985.

53. KIRCHGÄSSER, G. Experimentelle unteruchugen über rückenmarkserchütterung. **Deustsche Z. Nervneh.,** v.11, p. 406-19, 1897 apud DOHRMANN, G. J., 1972, p. 468-73.

54. KIRKPATRICK, J.S.; BOLESTA, M.J.; BOHLMAN, H.H.; BIRO, C. Axon regeneration after decompression of the conus medullaris. **Spine,** v. 19, p. 2433-5, 1994.

55. KOBRINE, A. L.; EVANS, D. E.; RIZZOLI, H.V. Correlation of spinal cord blood flow and funtion in experimental compression. **Surg. Neurol.,** v. 10, p. 54-9, 1978.

56. KOBRINE, A. L.; EVANS, D. E.; RIZZOLI, H. V. Experimental acute balloon compression of the spinal cord. Factors affecting disappearance and return of the spinal evoked response. **J. Neurosurg.,** v. 51, p. 841-5, 1979.

57. KUCHNER, E.F.; HANSEBOUT, R.R. Combined steroid and hypothermia treatment of experimental spinal cord injury. **Surg. Neurol.** V.6, p. 371-76, 1976.

58. KUNKEL-BAGDEN, E.; HANSEBOUT, R.R. Combined steroid and hypothermia treatment of experimental spinal coed injury. **Surg.Neurol.,** v. 6, p. 371-76, 1976.

59. MARTIN, D.; SCHOENEN, J.; DELREE, P.; GILSON, V.; ROGISTER, B.; LEPRINCE, P.; STEVENAERT, A. Experimental acute traumatic injury of the adult rat spinal cord by a subdural inflatable balloon: methodology, behavioral analysis, and histopathology. **J. Neurosci. Res.,** v. 32, p. 539-50, 1992.

60. McDONALD, W. I. Mechanisms of functional loss and recovery in spinal cord damage. **Ciba Foud. Symp.,** v. 34, p. 23-33,1975.

61. McVEIGH, J. F. Experimental cord crusches wich especial reference to the mecanical factors involved and subsequent changes in the areas of the cord affected. **Arch. Surg.,** v. 7, p. 573-600,1923.

62. MEANS, E. D.; ANDERSON, D. K. Neuronophagia by leukocytes in experimental spinal cord injury. **J. Neuropathol. Exp. Neurol;** v. 42, p. 707-19. 1983.

63. METZ, G. A.; MERKLER, D.; DIETZ, V.; SCHWAB, M. E.; FOUAD, K. Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats. **Brain Res.,** v. 17, p. 165-77,2000.

64. MIRZA, S. K.; KRENGEL, W. F. 3,; CHAPMAN, J. R. Early versus delayed surgery for acute cervical spinal cord injury. **Clin. Orthop.,** v. 359, p. 104-14, 1999.

65. MORRISON, G.; LORIG, R. J.; BRODKEY, J.; NULSEN, F. E. Eletrospinogram and spinal and cortical evoked potentials in experimental spinal cord trauma. **J. Neurosurg.,** v. 43 p. 737-41, 1975.

66. NACIMIENTO, A. C.; BARTELS, M.; LORW, F. Acute changes in somatosensory evoked potentials following graded experimental spinal cord compression. **Surg. Neurol.,** v. 25, p. 62-6, 1986.

67. NOBLE, L. J.; WRATHALL, J. R. An inexpensive apparatus for producing graded spinal cord injury in the rat. **Exp. Neurol.,** v. 95, p. 530-33, 1987.

68. NYSTROM, B.; BERGLUND, J. E. Spinal cord restitution following compression injuries in rats. **Acta Neurol. Scand.,** v. 78, p. 467-72, 1988.

69. ORO, J.; HAGHIGHI, S.S. Effects of altering core body temperature on somatosensory and motor evoked potentials in rats. **Spine.** V. 17, p. 498-03, 1991.

70. OSHIO, Y.; POSNER, R.; POSNER, J. B.; SHAPIRO, W.R. Experimental spinal cord compression by epidural neoplasm. **Neurology.,** v. 27, p. 42209, 1977.

71. POINTILLART, V.; PETITJEAN, M.E.; WIART, L. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. **Spinal Cord.**, v. 38. p. 71-6, 2000.

72. PINDERGAST, J.S. The bakground of Galen's life and activities, and influences on his achievements. **Proc. R. Soc. Med.,** v. 23, p. 1131-48, 1930 apud DOHRMANN, G.J., 1972, p. 468-73.

73. RAMÓN-CUETO, A.; PLANT, G.W.; BUNGE, M. B. Long-Distance Axonal Regeneration in the Transected Adult Rat Spinal Cord in Promoted by Olfactory Ensheathing Glia Transplants. **J. Neurosc.,** v.18 (10), p. 3803-3815, 1998.

74. RAWE, S. E.; D'ANGELO, C. M., COLLINS, W. F. Jr. The pressor reponse in experimental spinal cord trauma. **Surg. Forum,** v. 25, p. 432-33,1974.

75. RIVLIN, A. S.; TATOR. C. H. Objective clinical assesment of motor experimental spinal cord injury in the rat. **J. Neurosurg.,** v. 47, p. 577-81, 1977.

76. RIESE, W. A History of Neurology. M. D. Publication N. Y., 1959, p. 223 apud KHAN, M.; GRIBLE, R., 1983, p. 164.

77. RIVLIN, A. S.; TATOR, C. H. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. **Surg. Neurol.,** v. 10, p. 38-43, 1978.

78. RIVLIN, A. S.; TATOR, C. H. Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. **J. Neurosurg.,** v. 49, p. 844-53,1978.

79. RODRIGUES, N. R. **Padronização da lesão medular espinal em ratos wistar.** São Paulo, 1999. 92p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

80. RYDEVIK. B. L.; PEDOWITZ. R. A.; HARGENS, A. R.; SWENSON, M. R.; MYERS, R.R.; GARFIN, S. R. Effects of acute, graded compression on spinal nerve root function and strucuture. An experimental study of the pig cauda equina. **Spine,** v. 16, p. 487-93, 1991.

81. SCAGLIOSI, G. Ueber die Gehimerschutterung und die daraus im Gehin ind Ruckenmark heuorgerufenen histologischen veranderungen. **Virchows Arch.,** v. 152, p. 487-525, 1898 apud DOHRMANN, G. J., 1972, P. 468-73.

82. SCHLAG, M.G.; HOPF, R.; REDL; H. Serial recording of sensory, corticomotor, and brainstem-derived motor evoked potentials in rat. **Somatosensory & motor Research.** V. 18, p. 106-16, 2001.

83. SCHMAUS, H. Beiträge zur pathologischen anatomie der RückenmarKserschütterung. **Virchows Arch.,** v. 122, p. 470-95, 1890 apud YEO, J. D., 1976, p. 1-11.

84. SCHOLTE, W. Plasmatische infiltration der extra-und intracellularraume der gauen subtanz (Plasmatische Intiltrationsnekrose) nach experimentalle trauma. **Acta Neuropathol.,** v. 8, p. 1171-84, 1967.

85. SEKHON, L. H. S; FEHLINGS, M. G. Epidemioligy, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. **Spine,** v. 26, p. S2-12, 2001.

86. SHENG, H.; WANG, H.; HOMI, HM. A no-laminectomy spinal cord compression injury model in mice. **J neurotrauma**. V. 21, p. 595-03, 2004.

87. STRIPLING, T. E. The cost of economec consequences of traumatic spinal cord injury. **Paraplegia Neuws,** v. 8, p. 50-4, 1990.

88. TATOR, C. H. Spine-spinal cord relationships in spinal cord trauma. **Clin. Neurosurg.,** v. 30, p. 479-94, 1983.

89. TATOR, C. H.; FEHLINGS, M. G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. **J. Neurosurg.,** v.75, p. 15-26, 1991.

90. TATOR, C. H.; DUNCAN, E.G.; EDMONDS, V. E. Neurological recovery, mortality and length of stay after acute spinal cord injury associated with changes in management. **Paraplegia,** v. 33, p. 254-62, 1995.

91. TATOR, C.H.; FEHLINGS, M.G.; THORPE, K. Current use and timing of spinal surgery for management of acute spinal cord injury in North America: results of a retrospective multicenter study. **J neurosurg Spine.** V. 71, p. 12-18, 1999.

92. THIENPRASIT, P.; BANTLI, H.; BLOEDEL, J. R. Effect of delayed local cooling on experimental spinal cord injury. **J. Nurosurg.,** v. 42, p.150-4, 1975.

93. THOMPSON, J. E. Pathological changes occurring in the spinal cord, following fracture dislocation of the vertebrae. **Ann. Surg.,** v. 78, p. 260-93, 1923.

94. USHIO,Y.; POSNER, R.; POSNER, J. B. SHAPIRO, W. R. Experimental spinal cord compression by epidural neoplasm.**Neurology.,** v. 27, p. 422-9 1977.

95. VALE, F. L.; BURNS, J.; JACKSON, A.B. Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. **J Neurosurg.** V. 87, p. 239-46, 1997.

96. VIALLE, L. R. G.; FISCHER, J.; MARCON, J. C.; VIALLE, E.; LUZZI, R.; TORRES, L. F. B. Estudo histológico da lesão medular experimental em ratos. **Rev. Bras. Ortp.,** v.34, p. 85-9, 1999.

97. WAGNER, F.C.; STEWART, W.B. Effect of trauma dose on spinal cord edema. **J Neurosurg.** V. 54, p. 802-06, 1981

98. WALLACE, M. C.; TATOR, C.H.; GENTLES, W.M. Effect of alternating current stimulation of the spinal cord on recovery from acute spinal cord injury in rats. **Surg. Neurol.,** v. 28, p. 260-76, 1987.

99. WATSON, B. A An experimental study of lesions arising from severe concussions. **Centralbl allgen Pathol.,** v. 2, p. 74, 1891 apud YEO, J. D., 1976, p. 1-11.

100. WILMOT, C. B.; HALL, K. M. Evaluation of the acute mangement of tetraplegia: conservative versus surgical treatment. **Paraplegia,** v. 24, p. 148-53, 1986.

101. WU, L.; MARINO, R. J.; HERBISON, G. J. Recovery of zero-grade muscles in the zone of partial preservation in motor complete quadriplegia. **Arch. Phys. Med. Rehabil.,** v.73, p. 40-3, 1992.

102. ZHANG, Y.; HILLERED, L; OLSSON, Y. Time course of energy perturbation after compression trauma to the spinal cord: na experimental study in the rat using microdialysis. **Surg., Neurrol.,** v. 39, p. 297-304, 1993.

103. ZILELI, M.; SCHRAMM, J. Motor versus somatosensory evoked potential changes after acute experimental spinal cord injury in rats. **Acta Neurochir.** V. 108, p. 140-47, 1991