

**SERGEI TAGGESELL FISCHER**



**EFEITOS DA METILPREDNISOLONA SOBRE A  
GASTRODUODENOPATIA DO ESTRESSE APÓS CONTUSÃO  
MEDULAR PADRONIZADA EM RATOS:  
Aspectos Histológicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau acadêmico de Mestre

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten**

**Coordenador: Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman**

**CURITIBA  
2004**

DIC  
BIA  
PUCPR



**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA EM NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**

Aos dezessete dias do mês de março de 2004, realizou-se a sessão pública de defesa de dissertação "Efeitos da metilprednisolona sobre a gastroduodenopatia do estresse após contusão medular padronizada em ratos: Aspectos histológicos" apresentada por **Sergei Taggesell Fischer** para obtenção do título de mestre. A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes professores:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Sergio Luiz Rocha	
Prof. Dr. João Eduardo Leal Nicoluzzi	
Prof. Dr. Marcelo Abagge	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Sergio Luiz Rocha

Conceito:

Aprovado

Prof. Dr. João Eduardo Leal Nicoluzzi

Conceito:

APROVADO

Prof. Dr. Marcelo Abagge

Conceito:

APROVADO

Conceito Final:

Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

---

---

---

---

Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten

Professor Titular do Curso de Medicina da PUCPR

Professor do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica

A Daphne, com todo o amor.  
A Rose Marie, por todo o amor.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten, nosso orientador, pelo apoio, paciência e, sobretudo, amizade demonstrados em todas as etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Clóvis Eurico Röhrig, meu pai, pelo incomparável desempenho no papel de "advogado do diabo", crítica sistemática, orientação criteriosa e questionamentos filosóficos.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman, Coordenador do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica, pelo apoio na realização deste trabalho e pela exemplar coordenação deste Curso.

Ao Prof. Dr. Luiz Roberto Vialle, Chefe do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário Cajuru, que nos mostrou o caminho da especialidade ortopédica, pelo constante apoio e amizade em todos esses anos de convívio.

Ao Prof. Dr. Sergio Ossamu Ioshii, pela inestimável colaboração na revisão das lâminas e na orientação para a obtenção dos dados morfométricos.

À Prof<sup>a</sup>. Mestra Márcia Olandoski, pela análise estatística dos dados e ensinamentos, além do constante encorajamento.

Ao médico Emiliano Neves Vialle, pelo empenho em viabilizar as etapas experimentais e o manuseio das preparações histológicas, assim como pelo prestativo auxílio na revisão bibliográfica.

Aos médicos Allan Cláudio Assunção, Claus Dietrich Seyboth e Márcio Hiroaki Kume pelo inestimável auxílio nas práticas cirúrgicas.

À sra. Tânia Mara Dias, bibliotecária da biblioteca setorial do Hospital Universitário Cajuru – PUC-PR, e à sra. Glaciane Pereira dos Santos, estagiária dessa biblioteca, pela incomum disposição, grande presteza e auxílio na pesquisa bibliográfica e obtenção do material.

Às sras Ana Paula Camargo Martins, do Laboratório de Patologia Experimental da PUC-PR, e Fabiane Bonafini Zanata Flizikowski, estagiária desse Laboratório, pela confecção das lâminas e auxílio para a análise morfométrica.

Ao Prof. Douglas Villatore, pela valiosa amizade e revisão do texto.

À bibliotecária Rosemarie Margit Reinhardt Röhrig pela assessoria bibliográfica e auxílio na normatização do texto.

A ciência é como uma eliminação progressiva de erros.

Friedrich Engels

(1820-1895)

# SUMÁRIO

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Epígrafe	v
Lista de abreviaturas	viii
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xi
Resumo	xii
Abstract	xiii
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivo	2
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>3</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODO</b>	<b>11</b>
<b>3.1 Dos Animais</b>	<b>11</b>
3.1.1 Ambiente de experimentação	11
<b>3.2 Delineamento experimental</b>	<b>11</b>
<b>3.3 Etapas experimentais</b>	<b>11</b>
3.3.1 Anestesia	11
3.3.2 Preparo da pele e posicionamento na mesa	12
3.3.3 Procedimento cirúrgico	12
3.3.4 Procedimento na medula espinhal	12
3.3.4.1 O aparelho de contusão	13
3.3.4.2 Contusão da medula	14
3.3.4.3 Administração de metilprednisolona	15
3.3.5 Pós-operatório	15
3.3.6 Eutanásia e preparo das peças anatômicas	16
<b>3.4 Histologia</b>	<b>17</b>
<b>3.5 Tratamento estatístico</b>	<b>18</b>
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>4.1 Morfometria</b>	<b>19</b>
4.1.1 Estômago	19
4.1.2 Duodeno	21
<b>4.2 Histologia</b>	<b>24</b>

<b>5 DISCUSSÃO</b>	31
<b>5.1 Do modelo</b>	31
5.1.1 Uso de corticóide	34
<b>5.2 Das conseqüências na mucosa gastroduodenal</b>	36
5.2.1 Conjecturas sobre os mecanismos	38
5.2.1.1 Conjecturas sobre o papel do ácido clorídrico	39
5.2.1.2 Conjecturas sobre o papel do fluxo sangüíneo	41
5.2.1.3 Conjecturas sobre o papel do corticóide na mucosa	43
<b>5.3 Perspectivas futuras</b>	44
<b>6 CONCLUSÕES</b>	46
<b>7 REFERÊNCIAS</b>	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANOVA</b>	Análise de variância.
<b>DM</b>	Dexametasona.
<b>HE</b>	Hematoxilina-eosina
<b>LSD</b>	<i>Least Significant Difference</i> (Teste estatístico).
<b>MASCIS</b>	<i>Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study</i> – Estudo multicêntrico norte-americano sobre lesões da medula espinhal em animais.
<b>mEq/l</b>	Miliequivalentes por litro de solução.
<b>MP</b>	Metilprednisolona.
<b>NASCIS</b>	<i>National Acute Spinal Cord Injury Study</i> – Estudo norte-americano sobre lesões da medula espinhal.
<b>NYU Impactor</b>	Aparelho para produzir contusão experimental da medula, desenvolvido na Universidade de Nova York.
<b>PAS</b>	Ácido periódico de Schiff.
<b>pH</b>	Inverso do logaritmo da concentração de íons hidrogênio dissociados.
<b>SIRS</b>	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica.
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central.

## LISTA DE FIGURAS

1. Aspecto da laminectomia dorsal, removidas as lâminas da nona e décima vértebras torácicas, logrando exposição do saco dural. 13
2. Aspecto do animal posicionado no aparelho de contusão medular, após exposição da medula espinhal por meio de laminectomia dorsal. 14
3. Aspecto da laparotomia mediana, com isolamento da artéria aorta e veia cava abdominais, abaixo da emergência das artérias renais. 15
4. Aspecto macroscópico da peça anatômica, compreendendo esôfago, estômago e duodeno. 16
5. Altura da mucosa do estômago para os grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle). 20
6. Distância entre as fovéolas do estômago nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle). 20
7. Altura da mucosa do duodeno nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle). 22
8. Altura da vilosidade do duodeno nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle). 23
9. Largura da vilosidade do duodeno nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle). 23
10. Mucosa de estômago do grupo controle, com conservação do epitélio cilíndrico, ausência de edema intersticial (setas laranja) e dilatação da luz das glândulas (setas brancas). HE 200 x. 25
11. Mucosa de estômago de rato do grupo B (sem corticóide), mostrando integridade do epitélio, intenso edema perivascular (setas brancas), com vasodilatação (setas laranja). HE 200x. 25
12. Campo da microscopia que demonstra a mucosa do estômago do rato mais comprometido do grupo A. Há áreas de deterioração do epitélio superficial, com intensa dilatação de fovéolas (setas). O edema é mínimo, e os vasos são semelhantes aos normais. HE 200 x. 26
13. Detalhe da superfície da mucosa do estômago do grupo B. Destaca-se a integridade do epitélio cilíndrico e da camada de muco (setas amarelas), apesar do intenso edema subepitelial com vasodilatação (setas laranja). No colo existe produção exuberante de muco (setas brancas). PAS 400 x. 26
14. Estômago do grupo C (controle) mostrando produção exuberante de muco pelas células cilíndricas da superfície e do colo das glândulas do fundo. Nota-se que há muco no interior das células (setas brancas), e muco em fase de eliminação (setas laranja) PAS 400 x. 27
15. Mucosa do estômago do grupo A, mostrando integridade do epitélio, com produção de muco no colo das fovéolas (setas), que se distribui pela superfície da mucosa, em menor quantidade que o evidenciado no grupo controle. Nota-se edema intersticial mínimo. PAS 400 x. 27

- 16.** Detalhe da mucosa do estômago do grupo B, evidenciando grande edema perivascular intersticial, e vasodilatação (setas). HE 400 x. 28
- 17.** Detalhe da mucosa do estômago do grupo A, evidenciando edema mínimo e vasos de calibre semelhante aos do grupo controle (setas). HE 400 x. 28
- 18.** Detalhe da mucosa de estômago do grupo C, mostrando epitélio conservado, pequeno edema intersticial, com vasos normais. HE 400 x. 29
- 19.** Mucosa do duodeno do grupo C, mostrando epitélio normal, com zona de extrusão no ápice (seta laranja), células caliciformes com distribuição normal (setas brancas) e edema intersticial mínimo. HE 400 x. 29
- 20.** Mucosa do duodeno do grupo B, mostrando epitélio cilíndrico íntegro, com distribuição uniforme de células caliciformes, edema subepitelial intenso (setas laranja). HE 400 x. 30
- 21.** Mucosa do duodeno do grupo A, mostrando integridade do epitélio, com células caliciformes distribuídas uniformemente, e discreto edema subepitelial. Observa-se grande dilatação dos vasos da base das vilosidades (setas brancas). Glândulas de Brünner à esquerda (setas verdes) HE 200 x. 30

## LISTA DE TABELAS

1. Variação ponderal entre o pré-operatório imediato e a observação final (48h)	19
2. Morfometria do estômago	19
3. Comparação dos grupos dois a dois no estômago	21
4. Morfometria do duodeno	21
5. Comparação dos grupos dois a dois no duodeno	22

## RESUMO

A contusão na medula espinhal desencadeia, entre outras repercussões, alterações agudas na mucosa do tubo digestivo. As ulcerações na porção gastroduodenal – ditas de estresse – são as mais freqüentes, graves o suficiente para determinarem os elevados índices de morbidade e mortalidade. As altas doses de corticosteróides, resposta empírica dos estudiosos da lesão medular, foram apontadas como responsáveis pelo agravamento do quadro mórbido do estômago e/ou do duodeno. Com o objetivo de avaliar o quanto dessa gastroduodenopatia aguda depende da lesão medular e o quanto é conseqüente ao corticóide, idealizou-se esse estudo, focado na histologia. Para tanto, em dois grupos (A e B) de dez ratos, pesando 350 a 400 g – anestesiados por pentobarbital (55 a 75 mg/kg, intraperitoneal) – realizou-se contusão padronizada na altura de T<sub>10</sub>, por meio de aparelho protocolar da Universidade de Nova Iorque (NYU). Ao grupo A, administrou-se metilprednisolona (30 mg/kg, intraperitoneal) cinco minutos após o traumatismo; no grupo B, injetou-se volume semelhante de solução salina a 0,9%. Em dez animais aleatórios, que formaram o grupo controle C, procedeu-se somente a laminectomia de T<sub>10</sub> sob iguais condições de anestesia e cuidados pós-operatórios. Todos os grupos receberam água e alimentos à vontade, imediatamente após o traumatismo. Observaram-se os animais durante 48 horas, anotaram-se as variações ponderais, e, ao fim, praticou-se eutanásia por pentobarbital (120 mg/kg). Fixaram-se o corpo gástrico e o duodeno com formalina a 10%, tamponada, corando-se as fatias (2 µm) com hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff e Mallory. Mediram-se a altura da mucosa e a distância entre as fovéolas, no estômago, a altura da mucosa, a altura e a largura das vilosidades, no duodeno. Houve semelhanças morfométrica e estatística (p >0,05) entre o grupo controle C (altura 792,11±61µm; distância entre fovéolas 29,51±2,19µm) e o grupo A, que recebeu metilprednisolona (altura 801,78±76,85µm; distância entre fovéolas 31,39±4,19µm). Não houve diferença, também, na comparação dos parâmetros morfométricos duodenais entre os grupos A e C, em relação à altura da mucosa (respectivamente 608,76±59,45µm e 601,07±23,33µm) e a largura das vilosidades (115,83±16,00µm e 116,62±7,16µm, respectivamente). Houve diferença significativa (p<0,05) entre a altura da mucosa (909,33±75,30 µm) e distância das fovéolas (35,62±3,99µm), no grupo B, em relação aos estômagos dos demais grupos. O mesmo se observou no grupo B, (p<0,05) nas variáveis: altura da mucosa (652,93±37,85µm) e largura da vilosidade (146,99±31,47µm), em relação às do duodeno nos demais grupos amostrais. Essas medidas, juntados os dados morfológicos da microscopia, sugerem que as maiores dimensões encontradas nas mucosas gástrica e duodenal do grupo B representam, essencialmente, edema subepitelial. A metilprednisolona torna a mucosa do grupo A, que deveria oferecer as mesmas alterações do grupo B, semelhante à do grupo controle C, quer nos parâmetros qualitativos quer naqueles quantitativos. Conclui-se, portanto, que o traumatismo da medula, na altura de T<sub>10</sub>, produz intenso edema subepitelial no estômago e no duodeno, semelhantes entre si; que a metilprednisolona na dose de 30 mg/kg reduz essas alterações à semelhança do que apresenta o controle, representante da simples resposta ao traumatismo mínimo da laminectomia.

## ABSTRACT

Spinal cord trauma depicts, amongst many systemic repercussions, acute changes in the digestive tract mucosa. Ulcerations in the gastroduodenal portion – known as stress ulcers – are the most frequent, and severe enough to cause high morbidity and mortality rates. High doses of corticosteroids, empirically used after spinal cord injury, have been implicated as worsening the stomach and duodenum stress disease after trauma. Aiming to evaluate how much of the acute gastroduodenal disease is a consequence of the spinal cord injury itself, and how much is secondary to corticosteroid usage, we designed this study, focused on histologic evaluation. To achieve this goal, we used two groups of ten rats each weighting 350–400 g – anesthetized with intraperitoneal pentobarbital (55 to 75 mg/kg) – and submitted to spinal cord blunt injury, using the University of New York device, known as NYU Impactor. In group A, a thirty mg/kg intraperitoneal dose of methylprednisolone was administered five minutes after injury. In group B, a similar volume of intraperitoneal 0.9 % saline solution was injected. In ten randomly assigned rats, only a laminectomy at T<sub>10</sub> level was performed, in similar anesthetic and post-operative care conditions. These animals were taken as the control or C group. Every group received water and food *ad libitum* immediately after injury. The rats were kept in the laboratory for a 48 hours period, during which variations in body weight were measured. At the end of the study the animals were killed by a barbiturate overdose (120 mg/kg intraperitoneal). The stomach and duodenum were fixed for 48 hours with 10% buffered formalin solution, embedded in paraffin, then sliced (2 µm) and stained with hematoxylin and eosin, Schiff periodic acid, and Mallory. The mucosal thickness and the distance between *foveolae* were measured in the stomach, and total mucosal thickness, height and width of *villi* in duodenum. The morphometric and statistic analysis of the stomach has shown no differences ( $p>0,05$ ) between group C (height  $792,11\pm 61\mu\text{m}$ ; *foveolae* distance  $29,51\pm 2,19\mu\text{m}$ ) and group A, receiving methylprednisolone (height  $801,78\pm 76,85\mu\text{m}$ ; *foveolae* distance  $31,39\pm 4,19\mu\text{m}$ ). There also was no difference between the duodenal morphometric parameters of the groups A and C, regarding mucosal thickness ( $608,76\pm 59,45\mu\text{m}$  and  $601,07\pm 23,33\mu\text{m}$ , respectively), and the *villi* width ( $115,83\pm 16,00\mu\text{m}$  and  $116,62\pm 7,16\mu\text{m}$ , respectively). There was, however, significant difference ( $p<0,05$ ) in mucosal thickness ( $909,33\pm 75,30\mu\text{m}$ ) and *foveolae* distance ( $35,62\pm 3,99\mu\text{m}$ ) in group B stomachs, relatively to the other groups. The same was observed in group B *duodeni* ( $p<0,05$ ), regarding mucosal thickness ( $652,93\pm 37,85\mu\text{m}$ ), and *villi* width ( $146,99\pm 31,47\mu\text{m}$ ), as related to other groups. These measurements, considered together with microscopic data, suggest that the bigger parameters found in morphometry of the group B represent, essentially, subepitelial edema. Methylprednisolone turns group A mucosal histology similar to control. In conclusion, has been noted that the spinal cord injury, at T<sub>10</sub> level produces intense and similar subepitelial edema in stomach and duodenum. Methylprednisolone 30 mg/kg substantially reduces these findings, keeping it alike to the control group, representing the systemic response to the trauma caused by laminectomy.

# 1 INTRODUÇÃO

As lesões medulares podem ser consideradas freqüentes. São decorrentes essencialmente de acidentes no trânsito, nos esportes e no trabalho. Estima-se que, em países como os Estados Unidos da América, ocorram anualmente 30 a 40 desses sinistros por milhão de habitantes <sup>(1)</sup>. A prevalência chega a 250.000 casos, considerando-se que cerca da metade das vítimas morre antes de chegar ao hospital ou por complicações precoces <sup>(1-3)</sup>. Os sobreviventes representam 8,6% entre os internados em 36 hospitais públicos especializados existentes nas várias capitais dos estados da federação brasileira. <sup>(1)</sup>

Entre os que sobrevivem aos reveses iniciais ocorrem conseqüências, tanto imediatas quanto mediatas <sup>(4)</sup>, cuja gravidade depende diretamente da altura do traumatismo medular. As repercussões primárias, conseqüências diretas da paralisia, limitam-se ao âmbito sensitivo-motor correspondente. Isso sempre traz repercussões circulatórias diretas, e respiratórias dependentes do nível neurológico comprometido. Indiretamente, por sua vez, decorrem respostas endócrino-metabólicas sistêmicas proporcionais à intensidade do estresse.

A complexidade dos mecanismos envolvidos na intimidade da lesão medular, assim como a falta de entendimento das respostas funcionais sistêmicas, torna os resultados do tratamento sobremaneira frustrantes. A busca por meios que mitiguem essas condições ou promovam o reparo da lesão nervosa remonta à própria História da Medicina. O progresso nesse terreno foi insignificante, apesar do tempo decorrido e do esforço dispensado por pesquisadores. Esta estagnação se deve, em parte, à deficiência na obtenção e análise de dados uniformes, em parte, à diversidade dos modelos experimentais. Com isso, perpetua-se a falta de critérios diagnósticos universais, que dificultam a necessária estratificação dos casos clínicos, e impedem a compreensão da intimidade do processo local e sistêmico <sup>(5-10)</sup>.

Na falta desses subsídios, predominam as propostas empíricas que vão da intervenção cirúrgica precoce ao uso de drogas farmacêuticas <sup>(7, 8, 11-13)</sup>. Dentre os fármacos, sobressaem-se os corticosteróides, na presunção de seus efeitos antiinflamatórios e antioxidantes <sup>(13-15)</sup>. Dentre eles, a metilprednisolona, administrada em doses elevadas – ditas farmacológicas – tem-se destacado recentemente, como conduta formal e padronizada em muitos centros de excelência <sup>(4, 16-21)</sup>. Existem, contudo, benefícios incertos e possibilidade de complicações potencializadas, em especial, no sistema imunitário, na árvore respiratória e no trato digestivo <sup>(4, 22, 23)</sup>. Há autores que apontam mais efeitos colaterais deletérios do que benefícios consistentes <sup>(4, 18, 20, 21, 23-29)</sup>.

As freqüentes complicações gastrointestinais, porém, não se limitam aos doentes que usam corticosteróides. Aparecem nas primeiras quatro semanas do evento, na forma de ulcerações, em cerca de 20% dos pacientes que não usam o fármaco <sup>(30-34)</sup>. Incidem mais freqüentemente naqueles com lesões cervicais e completas <sup>(30, 31, 33, 35-37)</sup>, apresentando elevadas taxas de

morbidade e mortalidade <sup>(32, 37, 38)</sup>. Depreende-se dessas constatações que o papel exercido pela lesão medular nas alterações gastrointestinais é inegável, enquanto que o do corticosteróide é ainda incerto.

O aparecimento das lesões é precoce e com características semelhantes às ulcerações ditas "de estresse", vistas em pacientes gravemente enfermos ou traumatizados <sup>(32, 35, 39-46)</sup>. A etiologia dessas erosões permanece obscura, entretanto, entende-se ser múltipla <sup>(30, 31, 34, 37, 39, 46, 47)</sup>, sendo o traumatismo medular considerado fator de risco para sua ocorrência <sup>(35, 41, 42)</sup>. Pode-se inferir que existam fatores comuns a pacientes traumatizados, com ou sem lesões da medula, produzindo distúrbio semelhante <sup>(30, 31, 34, 37)</sup>, mais do que uma causa neurogênica isolada, como aventado por Cushing, em seu clássico relato <sup>(49)</sup>.

O papel dos corticóides, na gênese das lesões da mucosa gastroduodenal, permanece controverso <sup>(37, 39)</sup>, existindo na literatura aqueles que os condenam <sup>(23, 50, 51)</sup>, e os que não apontam relação com o seu uso <sup>(13, 31, 33, 36, 52, 53)</sup>. Os efeitos das altas doses dos corticóides são reversíveis e, portanto, pode-se antecipar que os supostos benefícios ou inconvenientes sejam surpreendidos na fase inicial após o infortúnio <sup>(4, 18)</sup>. Daí os modelos limitados à fase aguda da resposta ao traumatismo medular e ao uso do medicamento.

Dessas incertezas surgem dúvidas. Para esclarecer o quanto a específica lesão medular é responsável pela afecção gastroduodenal e o quanto se deve à resposta sistêmica a qualquer traumatismo, é recomendável que se lance mão de modelos experimentais bem controlados, com parâmetros uniformes e reprodutíveis, de acordo com os preceitos de Allen <sup>(54)</sup> (1911). Um dos modelos mais utilizados atualmente é o proposto no início da década de 90 na Universidade de Nova Iorque – EUA <sup>(9, 55)</sup>. Elegeu-se esse modelo no Laboratório de Estudo das Lesões Medulares e Trauma Experimental do Hospital Universitário Cajuru, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Não se encontrou, na literatura, estudo experimental que correlacione contusão da medula, repercussões na mucosa gastroduodenal e ação de corticosteróide em doses elevadas.

## 1.1 Objetivo

O objetivo desse estudo é a avaliação do efeito da metilprednisolona intraperitoneal (30 mg/kg) na histologia da mucosa gastroduodenal de ratos submetidos à contusão medular padronizada no nível da décima vértebra torácica, comparado à mesma lesão sem tratamento e à agressão representada por laminectomia isolada.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Allen <sup>(54)</sup>, em 1911, foi o primeiro a descrever modelo experimental de lesão da medula por contusão. Outros procedimentos que simulam esse tipo de traumatismo foram descritos, porém, os modelos que utilizaram os preceitos do autor firmaram-se, ao longo do tempo, como os mais reprodutíveis.

Green e colaboradores <sup>(5)</sup>, em 1980 publicaram estudo utilizando modelo de contusão na altura da décima vértebra torácica, em macacos Rhesus. Dois grupos não receberam tratamento, e serviram para a observação do comportamento da secreção de cortisol endógeno, enquanto que os outros quatro grupos receberam succinato sódico de metilprednisolona (MP) ou dexametasona (DM), em doses predeterminadas, durante quatro dias. Os autores concluíram que os grupos que receberam corticóides apresentaram diferenças estatisticamente significantes nas avaliações neurológicas seriadas, e que clinicamente esses animais aparentaram melhora, sem, no entanto, quantificar essa observação.

Demopoulos e colaboradores <sup>(14)</sup>, em 1980, escreveram sobre o efeito dos radicais livres na microcirculação do sistema nervoso central (SNC), propondo que o efeito antioxidante dos corticóides pode ter um papel na inibição da lesão produzida por radicais livres, nos componentes fosfolipídicos das membranas plasmáticas, através da peroxidação lipídica. O estudo demonstrou que as reações patológicas de radicais livres podem resultar em aceleração e amplificação da lesão tissular isquêmica. Torna-se irreversível através da inibição da produção de prostaglandinas endoteliais  $I_2$  ( $PGI_2$ ), colaborando para o processo de coagulação intravascular.

Demopoulos e colaboradores <sup>(15)</sup>, em 1982, publicaram novo artigo, em que reafirmaram a existência de produtos oxidativos do colesterol no dano medular, e a ação dos esteróides, neste caso a MP, inibindo a produção de radicais livres.

Em 1982, Young e Flamm <sup>(6)</sup> publicaram estudo experimental em gatos submetidos à contusão medular e tratados com MP em doses de 15 a 30 mg por kg de peso, administradas 45 minutos após o trauma. Os autores afirmaram que a droga reverteu rapidamente a isquemia pós-traumática que ocorre tipicamente após lesões medulares. Notaram, ainda, que há aumento do fluxo sanguíneo na substância branca da medula, apesar de a infusão endovenosa em bolo de doses tão elevadas de corticóides causar hipotensão sistêmica. Além disso, sustentaram que o tratamento facilitou a recuperação do cálcio iônico extracelular nas medulas contundidas, e manteve atividade de potencial evocado, que se perdeu em animais não tratados. Os autores finalizaram dizendo sugerirem estes dados que o tratamento com altas doses de corticóides cause vasodilatação localizada do leito medular espinhal, e que o conseqüente aumento do fluxo sanguíneo possa ser o fator responsável pelo efeito benéfico do tratamento, tanto na recuperação funcional quanto no aspecto histopatológico da lesão medular. Observaram que os efeitos descritos foram dose-dependentes.

Hall e colaboradores <sup>(56)</sup>, em 1984, à época da conclusão do primeiro estudo multicêntrico norte-americano sobre lesões medulares agudas, apresentaram os resultados de estudo sobre os efeitos de diferentes doses de metilprednisolona administradas após lesão medular experimental. Afirmaram que a dose de 30 mg por kg de peso corpóreo é mais efetiva em limitar a extensão da lesão tecidual medular que as outras utilizadas no estudo, quando administrada até 30 minutos após a lesão. A mesma droga, utilizada em intervalos de tempo maiores após a lesão, foi menos efetiva ou não produziu efeito.

Outras drogas também foram testadas como potenciais inibidores da produção de radicais livres, entre elas a vitamina E e o mesilato de tirilazade, comparados à MP, no estudo de Koe e colaboradores <sup>(11)</sup>, de 1999, que demonstraram decréscimo na concentração de malonil-dialdeído (MDA), um produto da peroxidação lipídica, nos tecidos medulares.

Kaptanoglu e colaboradores <sup>(12)</sup>, em 2000, compararam a melatonina com MP e concluíram que esta era mais efetiva que a primeira em restringir o dano secundário a estruturas celulares.

Esses ensaios gradativamente evoluíram e serviram de estímulo à criação de um estudo multicêntrico de lesões da medula em animais (*Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study – MASCIS*), idealizado por Young <sup>(57)</sup>, da Universidade de Nova York. Todos os centros de pesquisa utilizaram o método de contusão da medula com o aparelho *NYU Impactor*, produzindo padrões semelhantes de lesão em todos os experimentos.

Entre nós, Vialle e colaboradores <sup>(58)</sup>, em 1999, publicaram estudo histológico da lesão medular em ratos, utilizando os parâmetros definidos por Young para o estudo *MASCIS*, com aparelho idêntico. Obtiveram um adequado desempenho em todas as etapas experimentais, reproduzindo com sucesso a lesão padronizada da medula espinhal.

Em 2001, Vialle <sup>(55)</sup> analisou sistematicamente as alterações histológicas ocorridas na medula espinhal de ratos submetidos à contusão com o mesmo aparelho, reiterando a adequada padronização do dano causado ao tecido nervoso, que foi quantificado por método descrito pelo autor. Esse estudo permitiu a instalação, em nosso laboratório, de um modelo reprodutível e padronizado de contusão experimental da medula.

Em 1990, Bracken e colaboradores <sup>(16)</sup> publicaram os resultados do segundo estudo nacional americano sobre lesões medulares agudas, intitulado *National Acute Spinal Cord Injury Study*, ou *NASCIS II*. As drogas selecionadas, bem como as doses escolhidas, foram previamente utilizadas em estudos experimentais, sendo consideradas potencialmente benéficas, embora não se soubesse de sua eficácia clínica. O estudo foi realizado em vários centros de pesquisa, de forma bem controlada, desenho duplo-cego, e adequada distribuição aleatória dos pacientes, nos grupos, comparando-se a eficácia clínica e a segurança do uso de metilprednisolona, ou naloxone, em indivíduos que sofreram lesões na medula, precocemente, após o evento. Parte da população estudada recebeu placebo, administrado de forma cega e aleatória. Os autores concluíram

que as vítimas de lesão da medula tratadas com succinato sódico de metilprednisolona apresentaram maior recuperação neurológica quando a droga foi administrada dentro das primeiras oito horas, quando comparadas às do grupo placebo, e que o naloxone não produziu efeito. Complicações gastrintestinais foram mais freqüentes nos pacientes que receberam metilprednisolona, porém, os índices não foram estatisticamente significantes.

Os mesmos autores <sup>(59)</sup>, em 1992, publicaram os resultados desse estudo após um ano de evolução, em que reafirmaram que os pacientes tratados com metilprednisolona dentro das primeiras oito horas tiveram maior recuperação motora e sensitiva que os de outros grupos. Concluíram que o tratamento nas doses preconizadas é indicado no trauma medular, mas somente se iniciado nas primeiras oito horas após a injúria.

O terceiro estudo americano sobre lesões agudas da medula (NASCIS III), também efetivado por Bracken e colaboradores <sup>(60)</sup>, em 1997, compararam 3 grupos de pacientes, que receberam metilprednisolona por 24 ou 48 horas, ou mesilato de tirilazade por 48 horas. Os autores apontaram maior incidência e gravidade de pneumonia no grupo tratado com MP por 48 horas, embora com maior recuperação neurológica nas avaliações clínicas subseqüentes. Os que receberam mesilato de tirilazade apresentaram evolução semelhante aos do grupo MP 24 horas. Concluíram que pacientes cujo tratamento seja iniciado até três horas após o trauma devem receber a droga por 24 horas, e recomendaram o uso de 48 horas de metilprednisolona quando o tratamento fosse iniciado entre as primeiras 3 e 8 horas da lesão. Os mesmos autores, em 1998 <sup>(61)</sup>, reiteraram as conclusões obtidas naquele estudo, após um ano de evolução.

A controvérsia sobre as conclusões apresentadas nesses estudos se iniciou quase que imediatamente após a publicação, e tem-se intensificado recentemente, devido à falta de comprovação de recuperação neurológica com significado clínico e ao elevado número de complicações relatadas em diversos estudos.

Galandiuk e colaboradores <sup>(4)</sup>, em 1993, publicaram resultado de estudo retro e prospectivo visando a avaliar os resultados da intervenção farmacológica com doses tão elevadas de corticóides. Partiram da premissa de que os efeitos imunossupressivos dos corticóides tornariam a ocorrência de pneumonia mais freqüente e mais grave em pacientes assim tratados. Concluíram que a resposta imune foi adversamente afetada pela medicação, tornando mais freqüente a ocorrência de pneumonia.

Gerndt e colaboradores <sup>(18)</sup>, em 1997 publicaram estudo retrospectivo enfocando as conseqüências do uso de corticóide, segundo o protocolo *NASCIS*, em que encontraram incidência de pneumonia 2,6 vezes maior que a de grupo controle. Concluíram que o uso do corticóide em doses tão elevadas aumenta a incidência de complicações infecciosas, mas não tem efeito adverso nos parâmetros evolutivos de longo prazo.

Pointillart e colaboradores <sup>(28)</sup>, em 2000, relataram o resultado de

estudo clínico prospectivo, com distribuição aleatória dos pacientes nos grupos, em moldes semelhantes àqueles utilizados por Bracken e colaboradores. Concluíram que não há benefício advindo da terapia com metilprednisolona, utilizada segundo o protocolo *NASCIS*, ou nimodipina ou ambos, quando comparados a placebo. Notaram ainda, que houve recuperação neurológica em todos os pacientes, não diferindo de um para outro grupo.

Molano e colaboradores, em 2002 <sup>(27)</sup>, avaliaram a ocorrência de complicações em pacientes que receberam uma segunda administração de corticóides, nas doses preconizadas no protocolo *NASCIS*, durante procedimento cirúrgico de descompressão da medula e estabilização da coluna. Os autores encontraram aumento significativo na incidência de complicações, em especial, as de maior gravidade, e passam a não recomendar o uso dessa intervenção farmacológica.

Pollard e Apple, em 2003 <sup>(29)</sup>, apresentaram estudo retrospectivo onde analisaram fatores associados a melhor evolução do quadro neurológico em pacientes com tetraplegia incompleta. Avaliaram a influência de tratamento cirúrgico precoce e / ou uso de altas doses de metilprednisolona na recuperação da função neurológica dos pacientes. Concluíram que a lesão incompleta é fator determinante da recuperação da função neurológica, sendo as demais variáveis irrelevantes para o prognóstico.

Matsumoto e colaboradores, em 2003 <sup>(23)</sup>, reproduziram o estudo *NASCIS*, embora com pacientes de idade mais avançada. Encontraram complicações em 56,5% dos que receberam corticóide, contra 34,8% daqueles do grupo placebo. Houve incidência de 17,4% de complicações gastrintestinais no grupo tratado, e zero no grupo controle. Concluíram que pacientes idosos podem ser mais propensos a complicações com o uso de corticóides, em especial aquelas envolvendo a árvore respiratória.

Alterações no trato gastrintestinal são freqüentes em vítimas de traumatismos. Também naqueles que sofrem lesões na medula, encontram-se tais complicações, que não diferem daquelas encontradas em pessoas que sofreram outros tipos de agressões, embora possa ser maior a prevalência.

Gore e colaboradores <sup>(32)</sup>, em 1981, publicaram estudo retrospectivo em que avaliaram a incidência, o tipo e as características radiológicas de alterações gastrintestinais em 567 indivíduos com trauma na medula. Desses, 317 (56%) foram avaliados dentro das primeiras 72 horas. Encontraram 87 episódios de complicações de vários tipos, em 63 (11%) pacientes. Essas foram mais freqüentes em pacientes com lesões cervicais (14%) e torácicas altas, entre T<sub>1</sub> e T<sub>6</sub> (11%), do que lesões mais caudais (T<sub>7</sub>-T<sub>12</sub> = 6%). De interesse é o fato que 41 das 87 (47%) complicações relatadas ocorreram durante os primeiros 30 dias após a injúria, sendo que houve 8 episódios de úlceras "de estresse", num dos quais ocorreu perfuração. Esses números compreendem cerca de 20% das complicações do período agudo. Na fase crônica, outros 4 episódios de úlcera péptica, de um total de 46 complicações, foram relatados, perfazendo 8,69% dos casos. A incidência de úlcera péptica correspondeu a 2,5% da amostra populacional na fase aguda e 1,6% na fase

crônica.

Soderstrom e Ducker <sup>(35)</sup>, em 1985, publicaram estudo retrospectivo de 408 pacientes com lesões da coluna cervical com ou sem lesões medulares concomitantes. Os autores buscaram estabelecer a incidência e identificar fatores de risco para a ocorrência de hemorragia digestiva alta e perfuração gastrointestinal em pacientes com lesões medulares. Dos 408 pacientes, 190 (46,6%) apresentavam déficits neurológicos completos, 111(27.2%) incompletos, e 107 (26.2%) estavam neurologicamente intactos. Os pacientes receberam corticóides rotineiramente quando da admissão, nas doses de 5 mg/kg de metilprednisolona ou 1 mg/kg de dexametasona . Todos receberam antiácidos. Nove (2,2%) pacientes sem doença gastrointestinal prévia desenvolveram ulcerações: 6 gástricas e 3 duodenais que necessitaram de intervenção cirúrgica, sendo 6 perfuradas. Todas ocorreram em pacientes com lesões completas. A incidência de ulcerações em 4,7% desses pacientes, comparada com outras vítimas de trauma cervical, foi estatisticamente significativa ( $p < 0,005$ ). Também quando comparada a uma incidência estimada em 0,1% entre mais de 6000 outros pacientes vítimas de lesões graves, que não da medula espinhal, atendidos no mesmo serviço, foi significante ( $p < 0,001$ ). Os autores concluíram que os esteróides, nas doses utilizadas, não foram fatores ulcerogênicos.

A ocorrência de sangramento gastrointestinal, em pacientes gravemente traumatizados ou enfermos, sofreu redução tanto em frequência quanto em gravidade, segundo dados da literatura. Em 1971, Lucas e colaboradores <sup>(43)</sup> estudaram retrospectivamente 300 pacientes tratados no serviço de emergência de um grande hospital, por apresentarem sangramento gastrointestinal, que necessitaram de transfusão sanguínea. Desses, trinta e oito necessitaram intervenção cirúrgica para tratar as perdas sanguíneas, que não puderam ser controladas por outros meios, e 18 morreram em consequência direta do diagnóstico.

Simons e colaboradores <sup>(42)</sup>, em 1995, correlacionaram a ocorrência de ulcerações gastroduodenais em pacientes traumatizados, com o uso de agentes profiláticos, procurando identificar fatores de risco para o surgimento das lesões digestivas, ditas de estresse. Encontraram vários fatores precipitantes, associados a disfunções orgânicas ou complicações infecciosas, e consideraram a gravidade da agressão, estimada pelo *Injury Severity Score* (ISS), e a ocorrência de lesão da medula espinhal como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de sangramento gastrointestinal.

Já Thomason e colaboradores <sup>62</sup>, em 1996, em estudo prospectivo, envolvendo pacientes gravemente traumatizados com assistência ventilatória mecânica, distribuídos aleatoriamente em três grupos, que receberam diferentes regimes de profilaxia para úlceras, encontraram sangramento gastrointestinal em 20% deles.

Zarzaur e colaboradores <sup>(41)</sup>, em 2001, analisaram retrospectivamente a ocorrência de ulcerações de estresse em pacientes gravemente traumatizados que necessitaram de intervenção cirúrgica para

tratamento, devido à perfuração ou sangramento. Lesões do sistema nervoso central foram observadas em 68% dos pacientes, sendo que 42% apresentaram lesões medulares, 16% traumatismos crânio-encefálicos graves, e 10% ambas as condições. Concluíram que lesões da medula ou encefálicas acrescem o risco de ocorrência de alterações da mucosa digestiva, próprias do estresse.

A correlação entre o uso de corticóides e a ocorrência de lesões gastroduodenais, entretanto, segue sendo objeto de discórdia entre os pesquisadores. Da mesma forma, não estão bem estabelecidos em que proporções atuam fatores como hipoperfusão, secreção ácida, refluxo biliar e outros, quando considerados isoladamente.

Menguy e Masters <sup>(63)</sup>, já em 1963, estudaram a ação da cortisona sobre a secreção e composição do muco gástrico em cães. Observaram decréscimo na produção do muco, assim como alterações na sua composição. Propuseram que essas alterações diminuem o limiar de susceptibilidade às ulcerações pépticas, por interferirem na taxa de renovação da barreira mucosa, sendo esta a causa básica das úlceras causadas por esteróides.

Lillehei e colaboradores <sup>(64)</sup>, em 1964, estudando choque causado por diversas causas, utilizaram hidrocortisona na dose de 50 mg por kg. Notaram que o fármaco agiu como potente bloqueador alfa-adrenérgico, restabelecendo o equilíbrio funcional do leito capilar, entre os vasos de resistência (esfíncteres arteriolares pré-capilares), e os de capacitância (leito venular pós-capilar).

Mersereau e Hinchey <sup>(65)</sup>, em 1973, descreveram modelo para o estudo de ulcerações gástricas agudas induzidas por choque hemorrágico, em ratos. Observaram que as ulcerações se iniciaram dentro de alguns minutos, como focos microscópicos de dano celular. Essas lesões aumentaram durante o período em que o choque foi mantido, e sangraram ao se reinfundir sangue nos animais. Demonstraram, ainda, que a ocorrência de ulceração foi diretamente proporcional à concentração de íons hidrogênio no suco gástrico. Concentrações menores que 25 mEq por litro, em ratos hipotensos, não originaram lesões. Já quando a mucosa se tornou completamente isquêmica, as úlceras foram mais graves e ocorreram com menores concentrações de ácido. Concluíram que o aparecimento de lesões focais na mucosa completamente isquêmica sugere a pré-existência de defeitos na mesma, em lugar de alterações microcirculatórias, como causa primária da gênese das erosões. Sugeriram que o fluxo sangüíneo da mucosa atue como fator de proteção contra esses defeitos, impedindo ulcerações, em animais normotensos.

Bailey e colaboradores <sup>(66)</sup>, em 1987, afirmaram que isquemia mesentérica não oclusiva ocorre em situações de grave estresse fisiológico, incluindo choque de várias causas. Salientaram que um dos componentes principais da resposta ao choque circulatório, é a intensa vasoconstrição que ocorre no território esplâncnico, que redireciona o fluxo sangüíneo para o cérebro, coração e rins. Em algumas situações, a isquemia resultante é responsável pelas lesões do intestino delgado que caracterizam essa condição. Usando modelo de choque cardiogênico por tamponamento, em porcos, os autores demonstraram haver profunda diminuição do fluxo mesentérico superior, secundário a

vasoconstrição acentuada e desproporcional, regulada por mecanismo endógeno dependente do eixo renina-angiotensina.

Bowen <sup>(67)</sup>, em 1979, objetivando definir o papel da microvascularização na patogênese das erosões agudas da mucosa gástrica, correlacionou as alterações na oxigenação e diferença de potencial elétrico intracelulares, em células epiteliais superficiais, com as alterações histológicas dos ápices das fovéolas da mucosa gástrica de cães, após três horas de choque hemorrágico. O tratamento com metilprednisolona, na dose de 30 mg/Kg, administrada 30 minutos após o sangramento, diminuiu a hipóxia da mucosa durante o choque e preveniu a ocorrência da mesma após ressuscitação. A microscopia da mucosa gástrica não tratada mostrou grave edema subepitelial, com dilatação capilar na lâmina própria, o que não se verificou no grupo tratado com MP. O autor conclui que ocorre "shunting" arteriovenoso na microcirculação das fovéolas apicais, e especula que isto seja causado por redistribuição do fluxo em direção oposta àquela do epitélio superficial, ou por aumento da permeabilidade do endotélio microvascular, com edema intersticial da mucosa concomitante. Esses achados sugerem uma explicação, segundo o autor, para o paradoxo existente entre a restituição do fluxo sanguíneo mucoso e a continuidade da lesão da mucosa que ocorre após choque.

Gondim e colaboradores <sup>(68)</sup>, em 1998, avaliaram os efeitos da expansão e retração do volume sanguíneo sobre o esvaziamento gástrico, em ratos conscientes. Os resultados sugerem que a evacuação do conteúdo gástrico seja modulada por variações no volume circulante, o que pode indicar que o trato gastrointestinal desempenhe um papel ativo na compensação de desequilíbrios agudos do volume sanguíneo.

Heinemann e colaboradores <sup>(69)</sup>, em 1999, examinaram os efeitos da angiotensina II (ATII), e de Telmisartan, um antagonista dos receptores da angiotensina, sobre a hemodinâmica da mucosa gástrica e a hiperemia secundária à retro-difusão ácida nesse leito, em ratos anestesiados com pentobarbital. Concluíram que a ATII endógena contribui para a regulação homeostática do tono vascular gástrico, porém não compromete a habilidade da microvasculatura em reagir à difusão de ácido. Estes achados contrariam o conceito de que a ATII contribui para as perturbações vasculares do leito gástrico no choque hemorrágico.

Graça e colaboradores <sup>(70)</sup>, em 2002, estudaram o efeito de variações agudas do volume sanguíneo sobre a complacência gástrica. Concluíram que os níveis de volume sanguíneo circulante alteram a elasticidade do estômago, que se torna um reservatório ajustável, o que poderia, segundo os autores, fazer parte do processo de homeostase, reequilibrando o volume sanguíneo.

Vários autores investigaram o papel das alterações circulatórias, do trauma, e do estresse nas modificações da permeabilidade do trato gastrointestinal e na ocorrência de migração de bactérias da luz intestinal para a corrente circulatória.

Deitch e Bridges <sup>(71)</sup>, em 1987, estudaram os efeitos do estresse causado por traumatismo ou induzido por exposição ao frio, sem lesão tecidual, em ratos. Concluíram que o estresse provocado por exposição prolongada a baixas temperaturas, isoladamente, não promove a migração de bactérias contidas na luz intestinal. O trauma, principalmente quando associado à necrose tecidual, entretanto, foi fator determinante dessa passagem de bactérias para a corrente sangüínea.

Deitch e colaboradores <sup>(72)</sup>, em 1990, avaliaram a seqüência cronológica de ocorrência de lesão da mucosa, aumento da permeabilidade e transmigração de bactérias, após choque hemorrágico mantido por 30 minutos. Encontraram lesões da mucosa intestinal, cuja extensão progrediu ao longo do tempo. Assim, o dano histológico foi maior nos animais avaliados 24 horas após o evento, do que naqueles examinados cerca de duas horas após o mesmo. Em ambos os grupos, a função da chamada "barreira intestinal" foi perdida, o que foi demonstrado pelo aumento da permeabilidade ao marcador *horseradish peroxidase*. Os autores não encontraram relação entre as alterações da permeabilidade intestinal ou da lesão da mucosa induzida pelo choque com a translocação de bactérias.

Röhrig <sup>(73)</sup>, em 1994, estudou a capacidade de apreensão de bactérias marcadas com <sup>131</sup>I, pelos fagócitos monomorfonucleares do fígado, pulmão, baço, rim e linfonodo mesentérico, em ratos com icterícia obstrutiva. Concluiu que há redução funcional da fagocitose por grama de tecido no fígado e no baço, relacionada ao tempo de icterícia. Não ocorre alteração dessa propriedade no pulmão, enquanto cresce, progressivamente, no linfonodo mesentérico.

Glasmeyer <sup>(74)</sup>, em 1998, utilizando o mesmo modelo, demonstrou que as células caliciformes tornam-se mais escassas no vértice das vilosidades, quando essas sofrem maior comprometimento sistêmico.

Rocha <sup>(75)</sup>, em 1999, retomando o experimento de Röhrig, foi um passo adiante, mostrando, no mesmo modelo, o resultado final da fagocitose nos mesmos órgãos, através da verificação do número de bactérias que restaram vivas aos 15, 30 e 90 minutos, após a inoculação no íleo terminal.

Rocha e colaboradores <sup>(76)</sup>, em 2001, escreveram sobre a translocação de bactérias viáveis e de cepa conhecida, da luz do intestino para vários órgãos, como linfonodo mesentérico, fígado, baço e pulmão, em ratos com icterícia obstrutiva. Mediram a quantidade de bactérias que se mantiveram vivas nesses órgãos após 15, 30 e 90 minutos. Concluíram que a icterícia obstrutiva prejudica a função do sistema retículo-endotelial, principalmente no fígado.

## 3 MATERIAL E MÉTODO

Para realização deste estudo obedeceu-se à lei federal 6638, e às normativas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O projeto foi submetido à apreciação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cajuru – PUC-PR. As normas técnicas utilizadas estão de acordo com o protocolo MASCIS (*Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study*)<sup>(57)</sup>.

### 3.1 Dos animais

Foram utilizados 30 ratos machos (*Rattus Norvegicus Albinus, Rodentia Mammalia*) da linhagem Wistar, com idade variando de 80 a 90 dias, e peso de 300 a 400 g, obtidos no biotério da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR).

#### 3.1.1 Ambiente de experimentação

Os procedimentos operatórios foram realizados nas dependências do Laboratório de Estudos da Lesão Medular e Trauma Experimental do Hospital Universitário Cajuru – PUC-PR. Os ratos foram obtidos uma semana antes do experimento, para que pudessem se aclimatar ao laboratório, onde permaneceram confinados, recebendo água e ração Nuvital® *ad libitum* até a realização do experimento. Na data da realização dos procedimentos, retiraram-se a ração e a água 30 minutos antes dos testes. Os animais foram acondicionados em gaiolas aos pares, e mantidos em temperatura constante de 22° Celsius, umidade do ar de 75%, alternância de dia e noite por 48 horas.

### 3.2 Delineamento experimental

Distribuíram-se os ratos em três grupos de dez animais: Grupo A - 10 ratos submetidos ao traumatismo na medula e uso do corticóide; Grupo B - 10 ratos submetidos ao traumatismo na medula sem uso de corticóide; Grupo C - 10 ratos submetidos a operação fictícia, tomados como controle. Para evitar as distorções decorrentes da curva de aprendizado, sortearam-se os ratos, através da tabela do acaso (Excel – Microsoft®), destinados a serem alocados em cada grupo, após a indução da anestesia no animal. Os animais que morreram após a indução anestésica, ou até 12 horas após o término do procedimento, foram substituídos.

### 3.3 Etapas experimentais

#### 3.3.1 Anestesia

Todos os ratos foram pesados imediatamente antes do procedimento cirúrgico, para registro e cálculo da dose do anestésico. Os animais foram anestesiados com pentobarbital intraperitoneal, na dose de 55 a 75 mg/kg

de peso corpóreo. Receberam ar enriquecido por oxigênio (O<sub>2</sub>), através de tubo flexível que terminava em cone, colocado nas proximidades do focinho.

### 3.3.2 Preparo da pele e posicionamento na mesa

Após indução anestésica, realizou-se ampla tricotomia no dorso do animal, expondo a pele do sítio de operação pretendido e proximidades. A pele foi limpa com álcool a 70%, e embrocada com solução de álcool iodado. O rato foi posicionado sobre prancha de madeira revestida de Fórmica<sup>®</sup>, em decúbito ventral, com os quatro membros abduzidos, presos à prancha por fita adesiva.

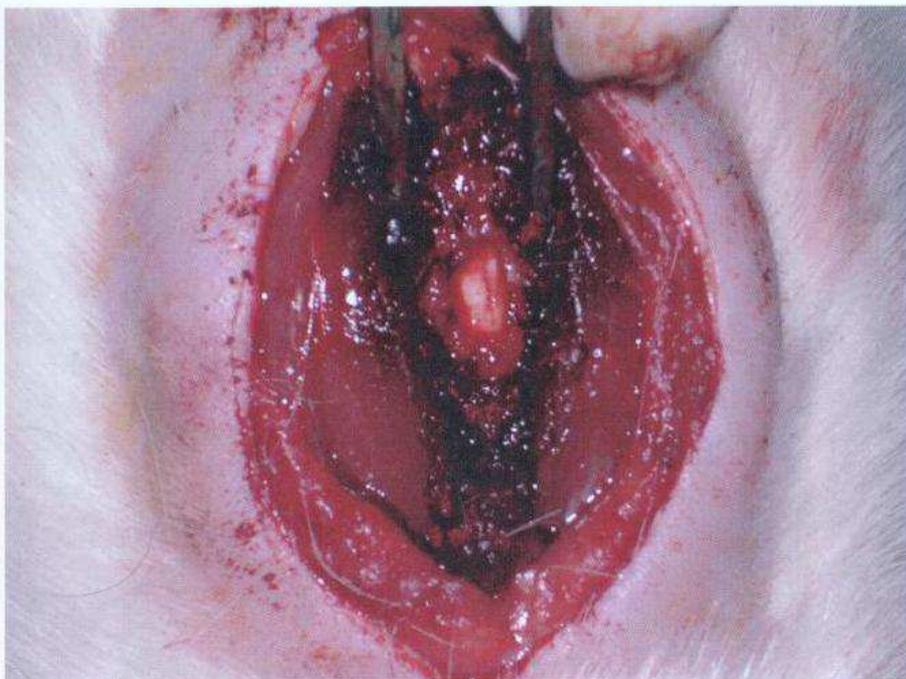
### 3.3.3 Procedimento cirúrgico

Nos animais sorteados para constituírem o grupo controle (grupo C), o procedimento se resumiu a laminectomia e fechamento da pele, enquanto que, naqueles destinados a constituírem os grupos experimentais, a medula foi contundida com o aparelho de impacção. Cada animal do grupo controle permaneceu anestesiado e com a medula exposta por igual período de tempo, em relação aos grupos experimentais. Este período foi estimado pela média do tempo utilizado para o procedimento de contusão medular, em estudos anteriores realizados no mesmo Laboratório<sup>(55, 58)</sup>.

A laminectomia foi feita através de incisão dorsal longitudinal, com cerca de 10 cm, interessando pele e tela subcutânea, propiciando exposição da oitava à décima segunda vértebra torácica. A musculatura paravertebral foi afastada utilizando-se de instrumento cortante, e retiraram-se as lâminas da nona e décima vértebras torácicas. Partindo da porção inferior da lâmina de T<sub>10</sub>, em direção cranial, removeu-se essa lâmina e a porção distal da lâmina de T<sub>9</sub>, expondo-se a medula (figura 1). Tomou-se cuidado para que a abertura fosse suficiente para a passagem da cabeça contundente, observando-se folga mínima de 0,2 mm, conforme recomendação contida no manual do aparelho. Esse procedimento foi realizado com o auxílio de lupas de magnificação com aumento de 4,0 vezes, para evitar lesões inadvertidas ao saco dural e à própria medula, que não aquelas padronizadas, ou seja, produzidas com o auxílio do aparelho de contusão NYU<sup>(57)</sup>.

### 3.3.4 Procedimento na medula espinhal

Para produzir a lesão experimental, utilizou-se aparelho de contusão medular, desenvolvido na Universidade de Nova York, e por isto denominado *New York University Impactor* ou *NYU impactor*<sup>(57)</sup>. Esse aparelho e seu funcionamento foram previamente descritos em detalhes por Vialle<sup>(55, 58)</sup>.

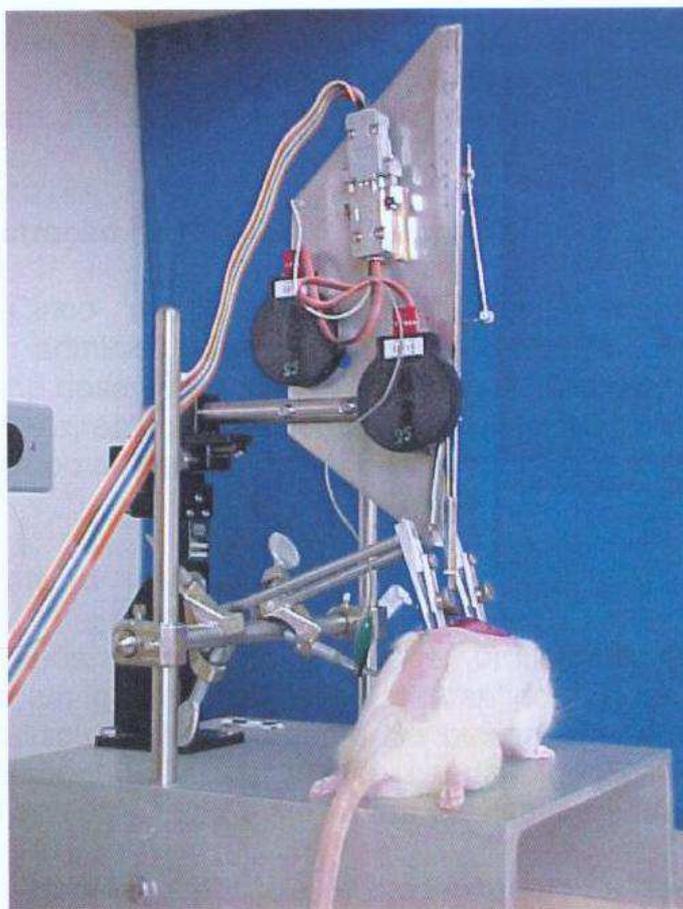


**Fig. 1:** Aspecto da laminectomia dorsal, removidas as lâminas da nona e décima vértebras torácicas, logrando exposição do saco dural.

### 3.3.4.1 O aparelho de contusão

O aparelho é constituído por estrutura metálica de sustentação formada por uma base de onde saem duas hastes metálicas verticais, unidas por uma terceira, horizontal, formando a figura de uma letra "H". Esta última pode ser ajustada em altura e fornece suporte para outras duas barras perpendiculares a ela, ajustáveis ao longo da mesma em distância e inclinação. Essas incorporam em suas extremidades duas presilhas, que servem para sustentar o rato pelas apófises espinhosas da coluna vertebral para o procedimento. A estrutura descrita destina-se unicamente a posicionar o animal e é independente do conjunto de contusão e registro de dados, conforme se pode ver na figura 2.

O conjunto de impacção é sustentado por uma barra vertical reforçada, semelhante à base de um microscópio óptico, contendo botões de ajuste lateral e de altura, macro e micrométricos. Com esses recursos, a localização da cabeça contundente é precisa em relação ao espaço obtido pela laminectomia. Esse conjunto é formado por uma placa metálica vertical, trapezóide, perpendicular ao plano delimitado pela estrutura em "H". Fixados à placa trapezóide estão dois potenciômetros que captam e digitalizam os dados obtidos em cada experimento e os transferem para um computador como elementos matemáticos binários, onde são armazenados em programa específico.



**Fig. 2:** Aspecto do animal posicionado no aparelho de contusão medular, após exposição da medula espinhal por meio de laminectomia dorsal.

A haste impactora é um delgado cilindro metálico que desliza em queda livre, sob o efeito da aceleração da gravidade, uma vez liberada de seu suporte. Está ligada ao restante da estrutura por delicadas barras de conexão, que transmitem aos potenciômetros as informações referentes ao trajeto da mesma. Na sua extremidade mais distal, situa-se a cabeça contundente, que é a massa a ela ligada, e que entra em contato com a medula no momento do impacto. O conjunto formado por haste e cabeça contundente pode ser posicionado em diferentes alturas, como se queira. Após a devida calibragem do aparelho, eleva-se a haste impactora até a altura desejada, fixando-a com um pino, e prepara-se o computador para aquisição de dados. A seguir, libera-se o corpo contundente. O computador sinaliza a aquisição dos dados através de um aviso sonoro, e esses são dispostos na tela. Esses dados são expressos em forma de gráfico, que pode ser armazenado ou impresso.

#### **3.3.4.2 Contusão da medula**

Após a exposição da medula, cada rato foi fixado por grampos metálicos colocados nas apófises espinhosas de T<sub>8</sub> e T<sub>12</sub>, posicionando-o desta forma no aparelho (figura 2). O animal foi colocado sobre uma esponja de espuma de borracha, buscando calibração da altura para o procedimento de contusão. Certificando-se de que a massa contundente estivesse centrada sobre a medula

exposta, procedeu-se a liberação do peso, ao sítio da lesão pretendida. Todos os parâmetros da contusão foram registrados pelo computador e posteriormente representados em gráfico que permitiu confirmar a adequação do procedimento.

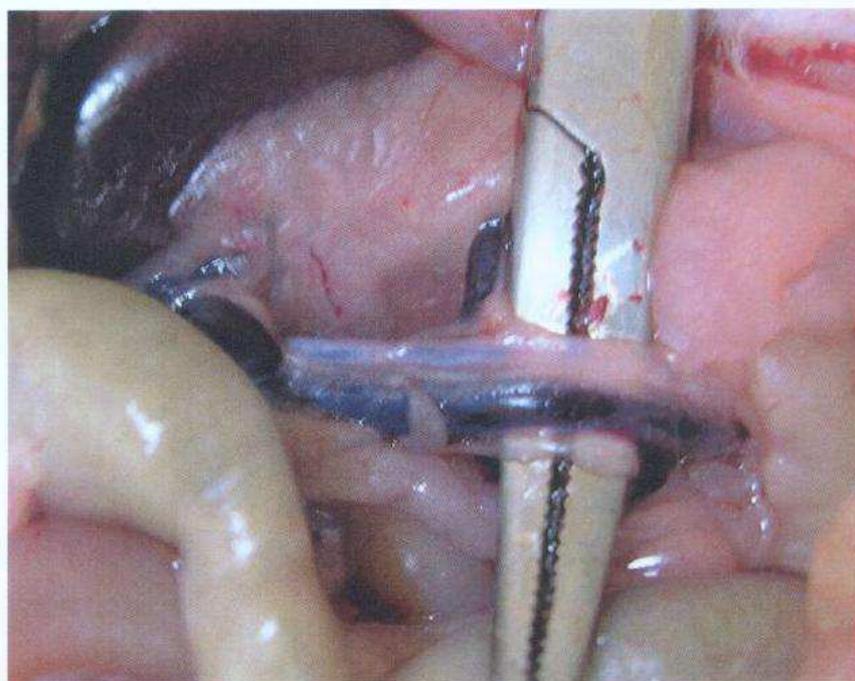
### 3.3.4.3 Administração de metilprednisolona

Cinco minutos após a contusão, com os animais ainda anestesiados, administrou-se succinato sódico de metilprednisolona intraperitoneal, na dose de 30 mg/kg, no grupo A. Nos grupos B e C, administrou-se, pela mesma via, solução de cloreto de sódio a 0,9%, em volume semelhante ao injetado no grupo de tratamento.

### 3.3.5 Pós-operatório

Após o término de cada procedimento, os animais foram acondicionados em gaiolas individuais e mantidos no ambiente controlado do laboratório. Realizou-se esvaziamento da bexiga urinária parálitica através de delicada expressão manual da porção caudal do abdome a cada 8 horas. Permaneceram sob este regime até a data prevista para aferição do experimento.

Aferiu-se a eficácia do procedimento da lesão medular através de parâmetros clínicos preconizados no protocolo *MASCIS* <sup>(57, 77)</sup>, observados 48 horas após o procedimento. Na experimentação aguda, ou seja, nas primeiras 48 horas, este índice avalia a existência de paralisia total, o que foi constatado em todos os animais estudados, exceto aqueles do grupo controle, onde não houve contusão medular.



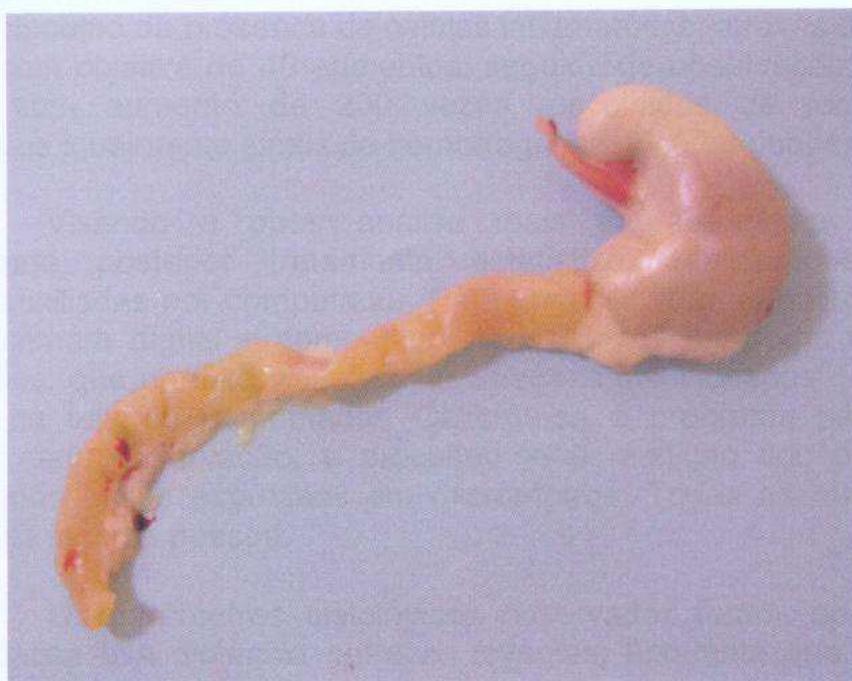
**Fig. 3:** Aspecto da laparotomia mediana, com isolamento da artéria aorta e veia cava abdominais, abaixo da emergência das artérias renais.

### 3.3.6 Eutanásia e preparo das peças anatômicas

A eutanásia foi realizada com dose letal intraperitoneal de pentobarbital (120 mg/kg). Em seguida, procedeu-se a laparotomia mediana, com exposição e isolamento da veia cava e da aorta abdominal, abaixo da emergência das artérias renais (figura 3). Seccionou-se a veia cava para tornar exangue o animal.

Estendeu-se a incisão ao tórax, logrando-se acesso transternal ao mediastino e cavidade pleural. Puncionou-se o ventrículo cardíaco esquerdo com agulha de injeção hipodérmica de calibre 25 x 7, seguida de perfusão com 200 ml de solução salina isotônica a 0,9% para lavar o sistema circulatório. Utilizaram-se seringas de 20 ml contendo a solução, com infusão contínua manual, observando-se pressão suficiente para encher as câmaras cardíacas sem distendê-las demasiadamente. Observou-se, ao final deste procedimento, eliminação de líquido rosa-claro pela veia cava seccionada, confirmando a adequada limpeza do sistema circulatório. Ato contínuo, através do mesmo acesso, procedeu-se à perfusão com 200 ml de solução de formalina tamponada a 10% para fixação das estruturas anatômicas.

A seguir, dissecou-se a porção distal do esôfago, o estômago e o duodeno. Para fins de padronização, neste estudo, convencionou-se seccionar o esôfago a cerca de 0,5 cm proximalmente à cárdia, após abertura do diafragma e remoção do lobo hepático que circunda a porção terminal do esôfago. O duodeno foi retirado juntamente com a porção proximal do intestino delgado (jejuno), por não se distinguirem claramente suas porções, como ocorre no ser humano. A secção do tubo digestivo se deu a 7 cm do piloro, de forma padronizada, em todos os animais (figura 4).



**Fig. 4:** Aspecto macroscópico da peça anatômica, compreendendo esôfago, estômago e duodeno.

As peças anatômicas foram, então, acondicionadas em frascos contendo a mesma solução de formalina tamponada a 10%, identificados com o número de cada rato e a designação grupo A, B ou C, de acordo com a administração ou não de corticóide ou controle. As peças foram mantidas em solução e encaminhadas para o laboratório de patologia experimental. Após 48 horas, foram incluídas em parafina, para posterior confecção das lâminas.

O estômago foi separado do duodeno, incluídos separadamente em blocos de parafina para preparo das lâminas, e os cortes feitos com micrótomo. Os cortes histológicos foram realizados de acordo com método previamente padronizado, com quatro cortes em diferentes áreas do estômago, a saber: fundo, corpo em duas áreas distintas, proximal e distal à cárdia, e antro, e 4 cortes do duodeno, iniciando imediatamente após o piloro e distando 1 cm um do outro. Os cortes do estômago foram feitos de forma transversal ao maior eixo longitudinal do órgão, o que produziu cortes oblíquos, devido à curvatura gástrica. Os cortes duodenais foram igualmente transversais ao eixo longitudinal do mesmo, resultando em cortes anulares. As peças foram preparadas com as colorações hematoxilina–eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS) e Mallory<sup>(78)</sup>. Todas as peças foram manuseadas e as lâminas preparadas pela mesma pessoa.

### 3.4 Histologia

Procedeu-se à análise microscópica das lâminas, realizada por patologista que não obteve informação sobre os grupos recebedores ou não de corticóide ou controle, cujas lâminas eram identificadas somente como grupos A, B ou C, respectivamente. Buscaram-se indícios de erosão das mucosas gástrica e duodenal, bem como da presença de células inflamatórias, através da observação panorâmica com objetiva de 40 aumentos, seguida de observação de 5 campos por lâmina com aumento de 200 vezes, escolhidos de forma aleatória. Pesquisaram-se igualmente sinais de hemorragia gástrica ou duodenal.

Visando a obter análise mais apurada, bem como dados concretos para posterior tratamento estatístico, realizaram-se medições histológicas auxiliadas por computador. Para tanto, utilizou-se microscópio óptico acoplado a câmara digital e computador tipo PC. O programa utilizado foi o Image Pro Plus, que permite visualizar as imagens selecionadas do microscópio diretamente na tela do computador. Calibrou-se o programa para a objetiva utilizada em cada observação, e procedeu-se à medição dos parâmetros de interesse, sendo esses expressos em micrômetros. Todas as medições foram realizadas pela mesma pessoa.

Os parâmetros histológicos observados foram, no estômago, a altura da mucosa e a distância entre as foveolas, enquanto que, no duodeno, mediram-se a altura da mucosa, a distância entre as criptas e a largura das mesmas. As medidas foram tomadas do limite inferior da mucosa, tanto gástrica como duodenal, excluindo-se a camada muscular da mucosa, até a superfície da

mesma, na luz da cavidade gástrica ou duodenal. A distância entre as foveolas foi medida a partir do centro de duas foveolas adjacentes. Foram realizadas cinco medidas de cada parâmetro por lâmina observada, em campos distintos, tomados aleatoriamente.

### 3.5 Tratamento Estatístico

Neste estudo foram considerados três grupos de ratos: Grupo A (com corticóide), com 9 animais, Grupo B (sem corticóide) com 10 animais, e Grupo C (controle), com 9 animais. As variáveis da morfometria microscópica de cada animal foram submetidas à análise estatística qualitativa, expressas como médias, medianas e desvios-padrão. O objetivo da análise foi comparar os grupos em relação a essas variantes.

Para comparar os grupos em relação às variáveis do estudo, foram usados a análise de variância (ANOVA) e o teste *least significant difference* (LSD). Os testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney foram aplicados nos casos em que não foi possível aplicar a ANOVA. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo <sup>(79)</sup>.

Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que as médias dos três grupos são iguais, versus a hipótese alternativa de que as médias não são iguais.

Tanto para a variável altura da mucosa como para a variável distância entre foveolas, o resultado do teste indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%. Sendo assim, pode-se afirmar que existe diferença significativa entre os grupos em relação a essas variáveis. Para investigar essas diferenças, os grupos foram comparados dois a dois, testando-se a hipótese nula de médias iguais nos dois grupos sob comparação, versus a hipótese alternativa de médias diferentes.

## 4 RESULTADOS

Todos os ratos submetidos à contusão medular apresentaram paralisia completa abaixo do nível da lesão, incluindo paralisia vesical. Assim permaneceram até o final do período de observação. Hematúria macroscópica ocorreu em todos os ratos, exceto em um (11,11%) do grupo tratado com corticóide (grupo A). Não houve alteração motora em nenhum dos ratos do grupo controle.

Houve variação ponderal em todos os grupos, na comparação entre o pré-operatório imediato e a observação final. Os seus valores médios, graus de dispersão, diferenças absolutas e percentuais estão representados na tabela 1.

**TAB. 1: VARIAÇÃO PONDERAL ENTRE O PRÉ-OPERATÓRIO IMEDIATO E OBSERVAÇÃO FINAL (48 HORAS)**

Grupos	Peso pré Média ± DP	Peso final Média ± DP	Diferença V. absoluto (%)
Grupo A	416,44 ± 26,9	387,76 ± 16,6	28,68 ± 16,3 (6,74)
Grupo B	372,00 ± 39,4	339,02 ± 36,2	32,98 ± 3,3 (8,87)
Grupo C	385,80 ± 38,3	370,44 ± 38,9	15,36 ± 5,2 (4,03)

DP – Desvio Padrão

### 4.1 Morfometria

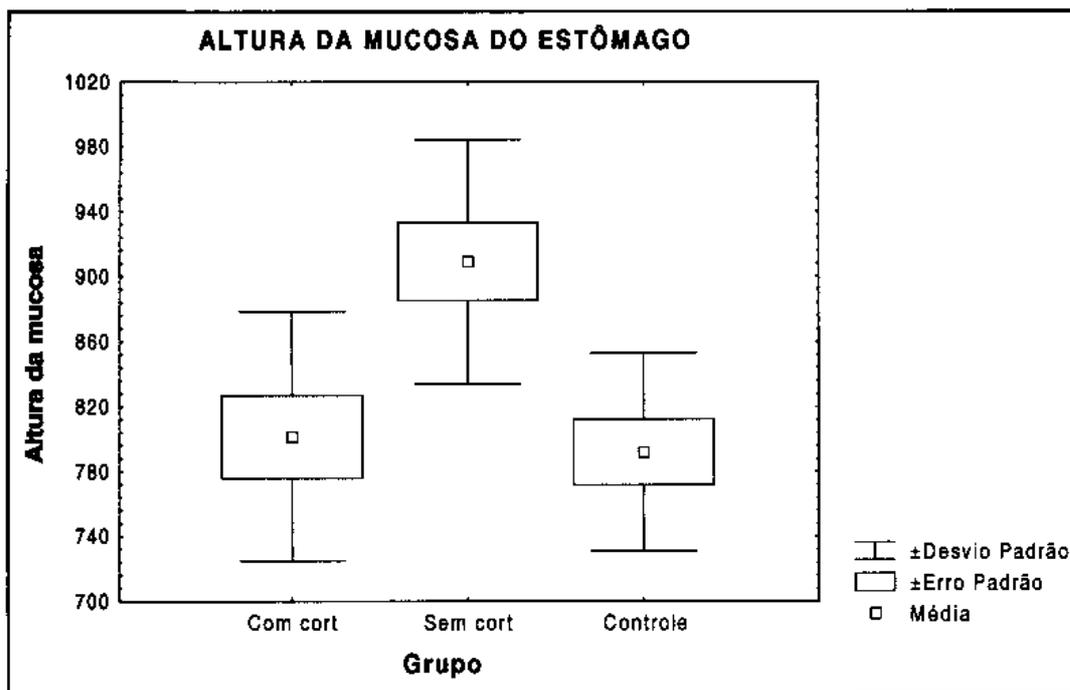
#### 4.1.1 Estômago

No grupo C, a altura da mucosa tem a média de 792,11 µm; o grupo A, tratado com corticóide apresentou-se com média semelhante e, no grupo B, com traumatismo da medula e sem tratamento, apresentou-se a maior altura. A distância entre as foveólas correspondeu às variações da altura, em relação a cada grupo anterior. As médias correspondentes, e a dispersão das medidas, que foram expressas como desvios-padrão, estão representadas na tabela 2 e nas figuras 5 e 6.

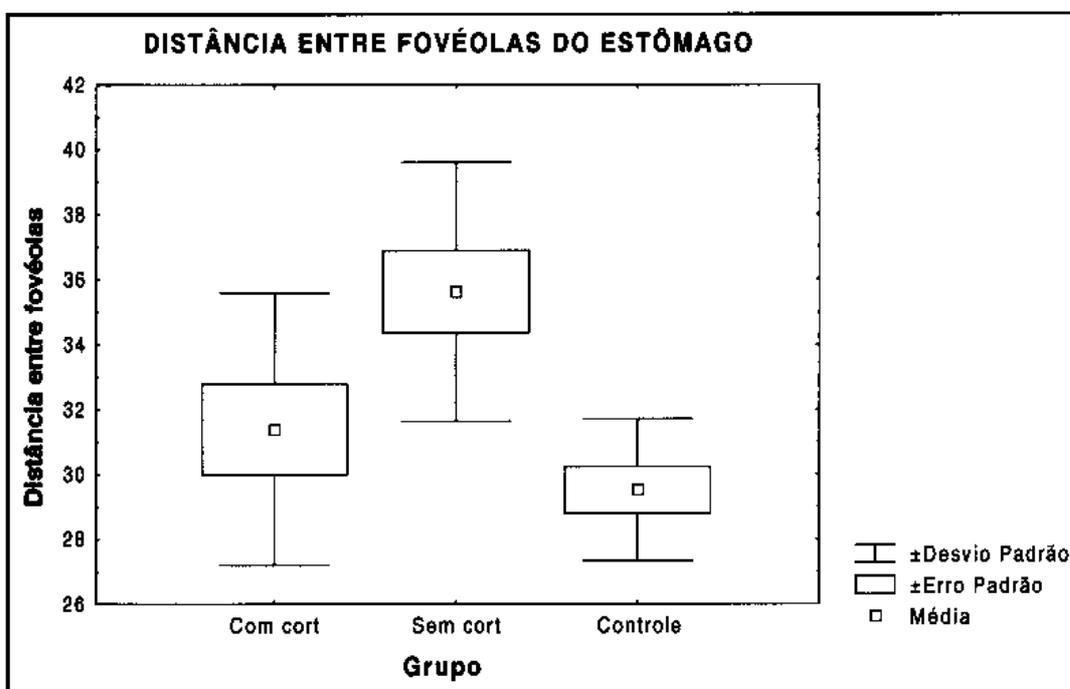
**TAB. 2: MORFOMETRIA DO ESTÔMAGO**

Variável	Grupo A (n=9) Média ± DP	Grupo B (n=10) Média ± DP	Grupo C (n=9) Média ± DP	Valor p*
Altura mucosa	801,78 ± 76,85	909,33 ± 75,30 <sup>†</sup>	792,11 ± 61,06	0,0021
Dist. foveólas	31,39 ± 4,19	35,62 ± 3,99 <sup>†</sup>	29,51 ± 2,19	0,0032

(\*) ANOVA DP – Desvio padrão † - Diferença estatisticamente significativa do grupo B x A



**Fig. 5:** Altura da mucosa do estômago para os grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle).



**Fig. 6:** Distância entre as foveolas do estômago nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle).

Tanto para a variável altura da mucosa como para a variável distância entre foveolas, houve diferença significativa entre os grupos no nível de 5%. Sendo assim, pode-se rejeitar a hipótese da igualdade. Para investigar essas diferenças, os grupos foram comparados dois a dois. Os resultados dos valores do p estão representados na tabela 3.

**TAB. 3: COMPARAÇÃO DOS GRUPOS DOIS A DOIS NO ESTÔMAGO**

Grupos	Altura da mucosa (p*)	Distância entre foveolas (p*)
Corticóide (A) x sem corticóide (B)	<b>0,0031</b>	<b>0,0168</b>
Com corticóide (A) x controle (C)	0,7767	0,2764
Sem corticóide (B) x controle (C)	<b>0,0015</b>	<b>0,0011</b>

(\*) Teste LSD (Least Significant Difference)

Em **negrito** os valores estatisticamente significativos

#### 4.1.2 Duodeno

Em todos os grupos, a altura da mucosa e a altura da vilosidade se equivalem. Da mesma forma que no estômago, o grupo C apresentou a menor altura e o grupo B a maior. As variações da largura da vilosidade também são paralelas às anteriores. A altura da mucosa e a largura da vilosidade apresentam significativas diferenças entre os grupos, sendo o grupo B o que oferece o poder da discriminação (tabelas 4 e 5 e figuras 7, 8 e 9).

**TAB. 4: MORFOMETRIA DO DUODENO**

Variável	Grupo A (n=9) Média ± DP	Grupo B (n=10) Média ± DP	Grupo C (n=9) Média ± DP	Valor de p*
Altura da mucosa	608,76 ± 59,45	652,93 ± 37,85	601,07 ± 23,33	<b>0,0279</b>
Altura da vilosidade	431,12 ± 59,15	441,29 ± 36,96	412,04 ± 26,73	0,3408
Largura da vilosidade	115,83 ± 16,00	146,99 ± 31,47	116,62 ± 7,16	<b>0,0029<sup>‡</sup></b>

\* - ANOVA

‡ - Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis

Em **negrito**, os valores estatisticamente significativos

Rejeitou-se a hipótese nula para a altura da mucosa e a largura da vilosidade, enquanto foi mantida a hipótese da igualdade entre o comportamento dos grupos na medida da altura da vilosidade, no nível de

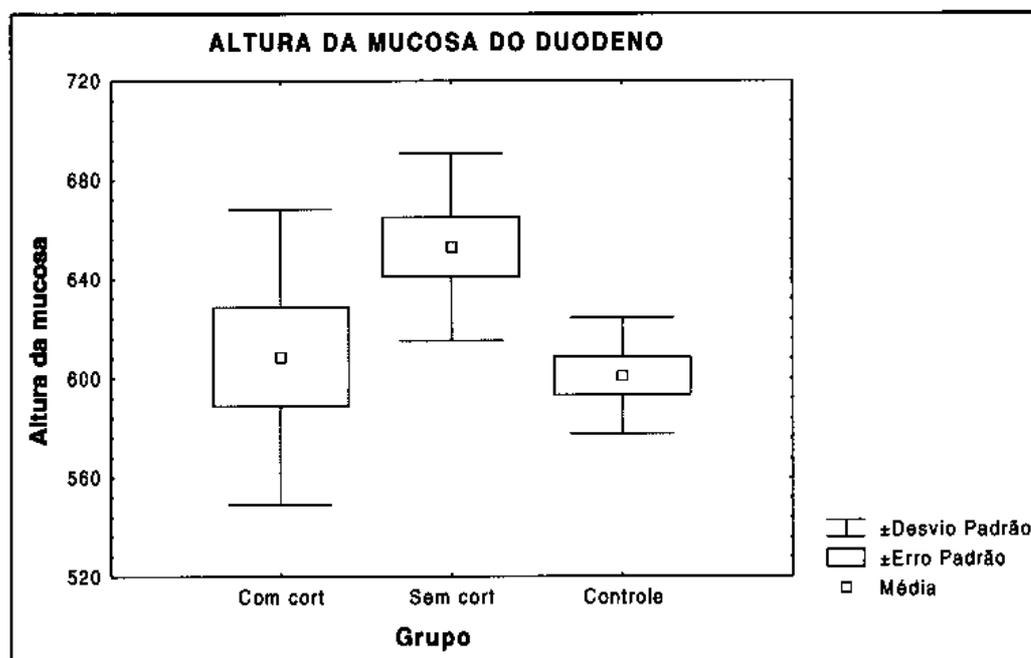
significância de 5%. Na comparação dos grupos dois a dois, notou-se que o grupo determinante das diferenças é o B, tanto na medida da altura da mucosa, quanto na largura da vilosidade (tabela 5 e figuras 7, 8 e 9).

**TAB. 5: COMPARAÇÃO DOS GRUPOS DOIS A DOIS NO DUODENO**

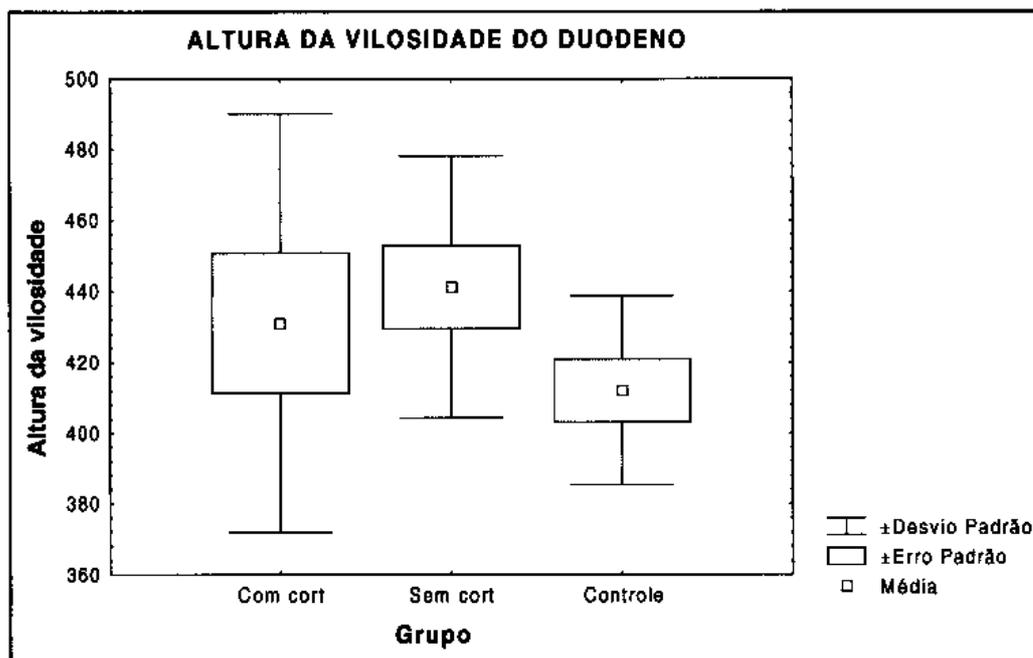
<b>Grupos</b>	<b>Altura da mucosa (p*)</b>	<b>Largura da vilosidade (p*)</b>
Corticóide (A) x sem corticóide (B)	<b>0,0333</b>	<b>0,0030**</b>
Com corticóide (A) x controle (C)	0,7057	0,6665**
Sem corticóide (B) x controle (C)	<b>0,0139</b>	<b>0,0021**</b>

\* -Teste LSD (Least Significant Difference)

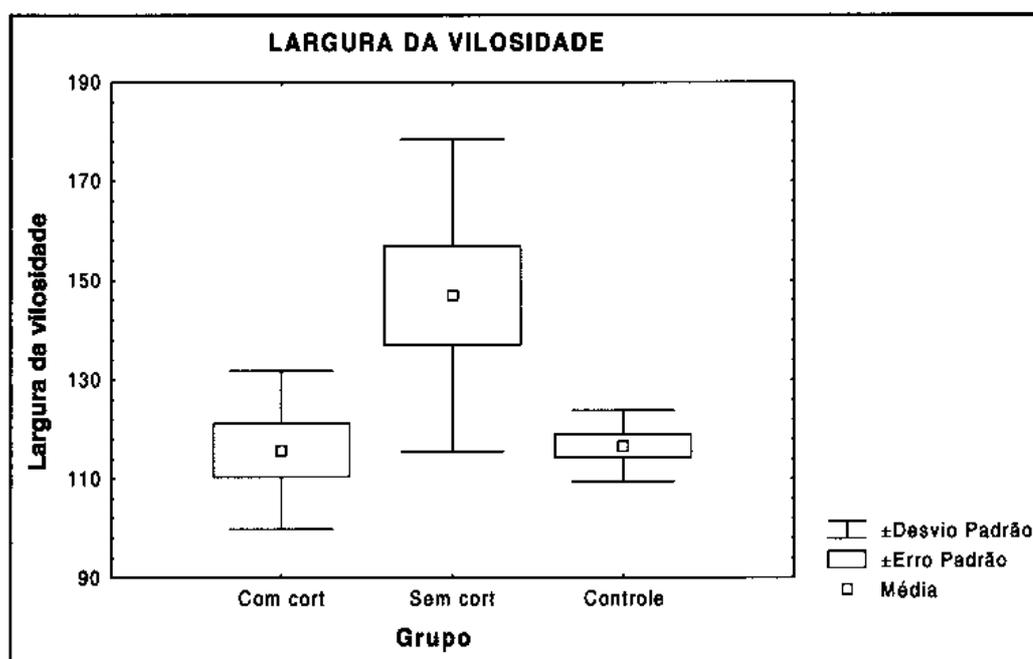
\*\* - Teste não paramétrico de Mann-Whitney



**Fig. 7:** Altura da mucosa do duodeno nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle).



**Fig. 8:** Altura da vilosidade do duodeno nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle).



**Fig. 9:** Largura da vilosidade do duodeno nos grupos A (com corticóide), B (sem corticóide) e C (controle).

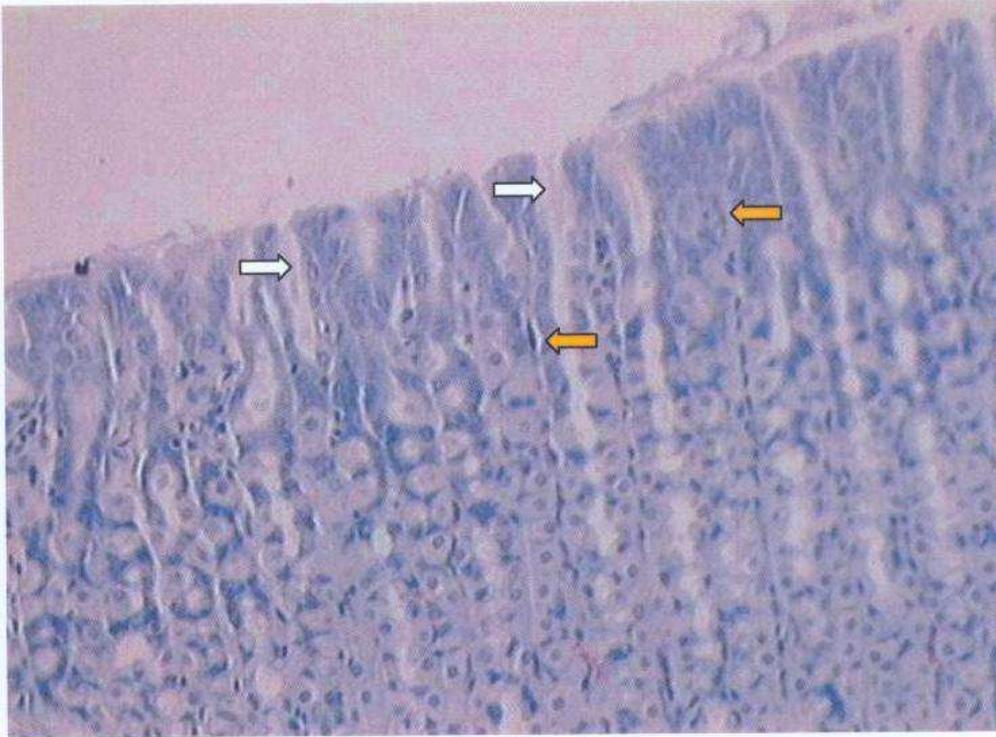
## 4.2 Histologia

O exame macroscópico das peças anatômicas não demonstrou alterações em nenhum dos grupos de animais. Erosões e petéquias não foram observadas, quer no estômago, quer no duodeno.

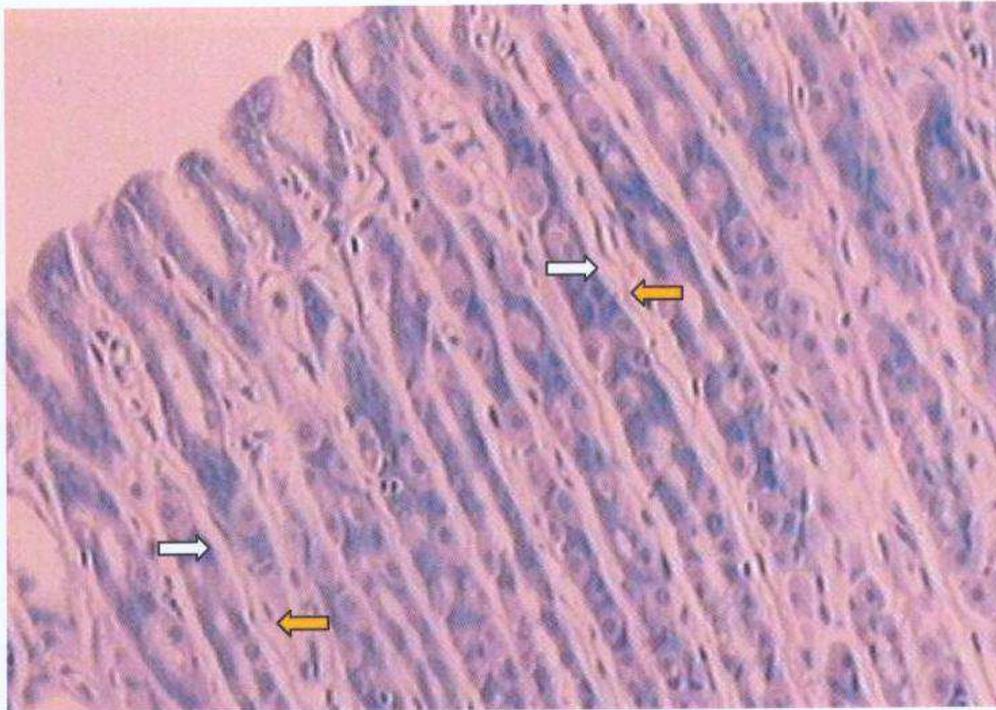
Sob microscopia óptica não se observaram lesões erosivas ou hemorragia na mucosa do estômago. Constatou-se, em todos os grupos, a manutenção do epitélio cilíndrico interfoveolar, com núcleos na posição habitual, intercalado por células produtoras de muco. Além disso, notou-se a persistência de material PAS positivo (muco neutro), na superfície da mucosa gástrica, sendo maior no grupo controle, menor nos grupos A e B (figuras 13, 14 e 15). Em maior aumento, o material PAS positivo foi abundante no interior das células epiteliais do grupo controle, chegando a produzir, em algumas delas, abaulamento e indícios de eliminação, principalmente na região do colo das foveólas (figura 14). No grupo B, encontraram-se células epiteliais apicais vazias, porém, com muco PAS positivo na superfície adjacente. No grupo tratado com metilprednisolona, o muco foi corado, no interior das células epiteliais superficiais e nas foveólas, mantendo-se em fina camada que recobriu toda a superfície da mucosa, porém, sem a exuberância observada no grupo controle (figura 15).

No grupo controle, o edema foi mínimo e notável apenas na região subepitelial, entre as foveólas. O lume das glândulas apresentou-se dilatado. Os vasos intersticiais visíveis apresentaram-se com dimensões normais. Não se observaram células inflamatórias, agudas ou crônicas, em quantidades maiores do que em ratos indenes (figuras 10 e 18). No grupo B, o edema perivascular foi acentuado, prolongando-se para a base da mucosa, entre as glândulas. Observou-se vasodilatação acentuada na mesma região (figuras 11 e 16). O corticóide produziu aspectos semelhantes aos do grupo controle. Em um dos ratos houve deterioração do epitélio (Rato A7), sem solução de continuidade da mucosa (figuras 12 e 17).

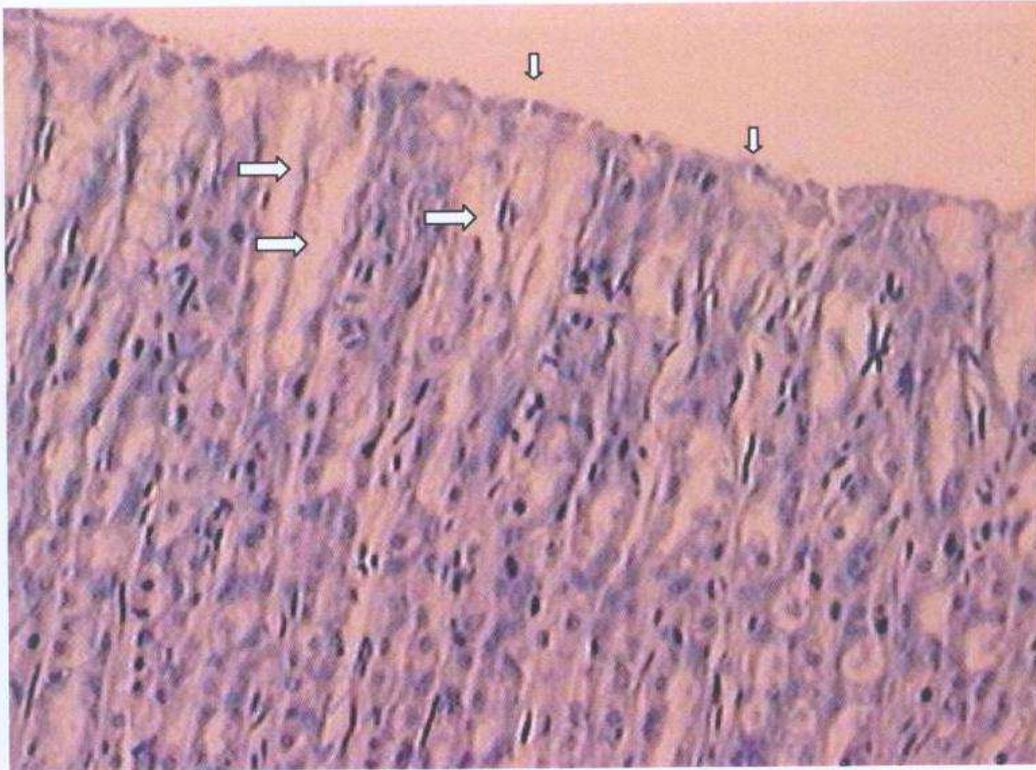
Na observação da mucosa duodenal, constataram-se diferenças entre os grupos observados, sendo que o contingente não tratado apresentou edema subepitelial claramente mais acentuado, evidenciado pelo descolamento das células na porção apical da vilosidade. Apesar disso, o epitélio se manteve íntegro, com configuração, na maioria cilíndrica, com núcleos na posição basal e células caliciformes normalmente distribuídas de alto a baixo (figura 20). No grupo controle não se evidenciou, igualmente, sinais de hemorragia ou erosão das mucosas, tanto gástrica como duodenal. Também o aspecto geral foi mais próximo daquele observado no grupo de tratamento, com sinais de edema das mucosas (figuras 19 e 21).



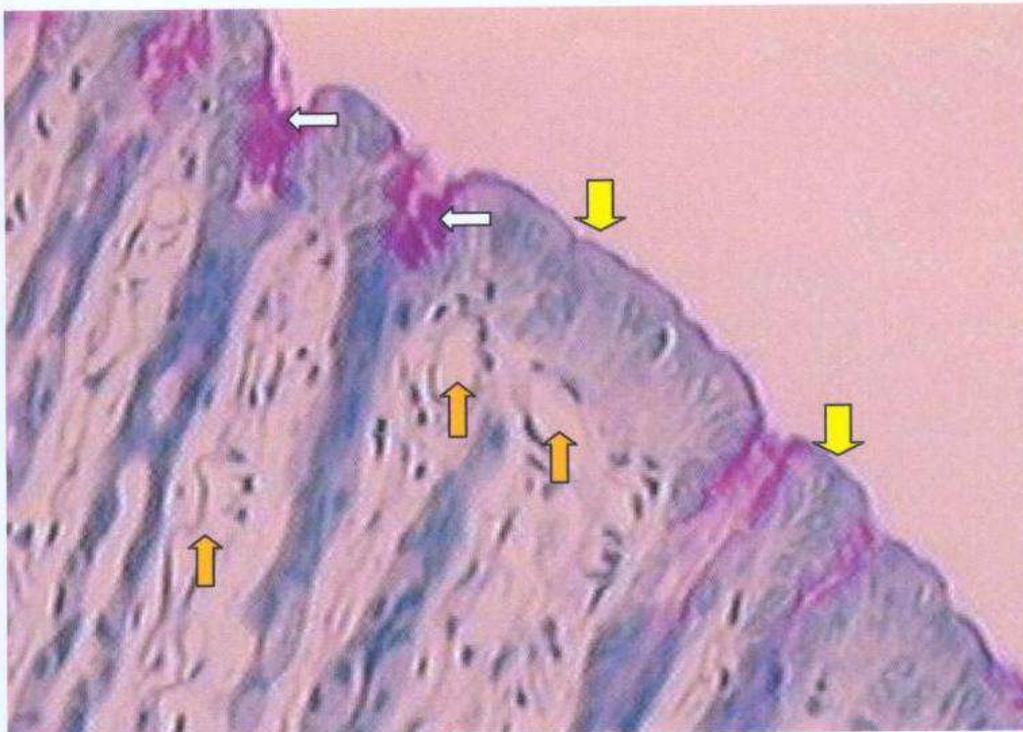
**Fig. 10:** Mucosa de estômago do grupo controle, com conservação do epitélio cilíndrico, ausência de edema intersticial (setas laranja) e dilatação da luz das glândulas (setas brancas). HE 200 x.



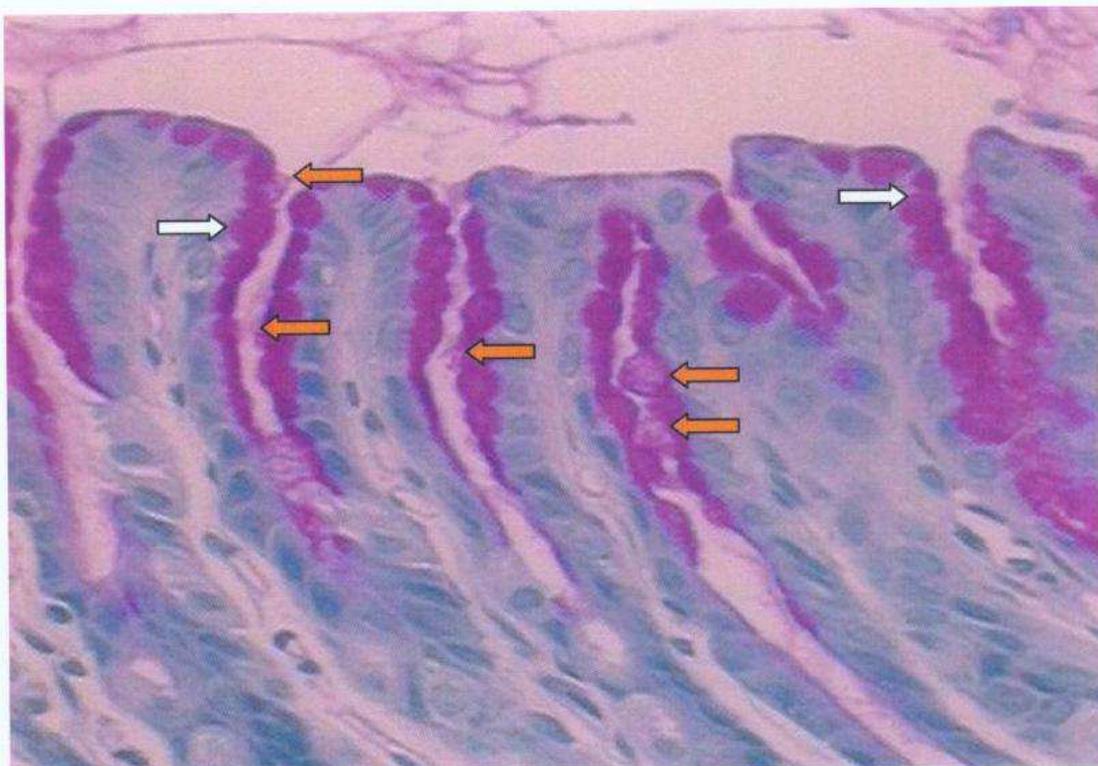
**Fig. 11:** Mucosa de estômago de rato do grupo B (sem corticóide), mostrando integridade do epitélio, intenso edema perivascular (setas brancas), com vasodilatação (setas laranja). HE 200 x.



**Fig. 12 :** Campo da microscopia que demonstra a mucosa do estômago do rato mais comprometido do grupo A. Há áreas de deterioração do epitélio superficial, com intensa dilatação de fovéolas (setas). O edema é mínimo, e os vasos são semelhantes aos normais. HE 200 x.



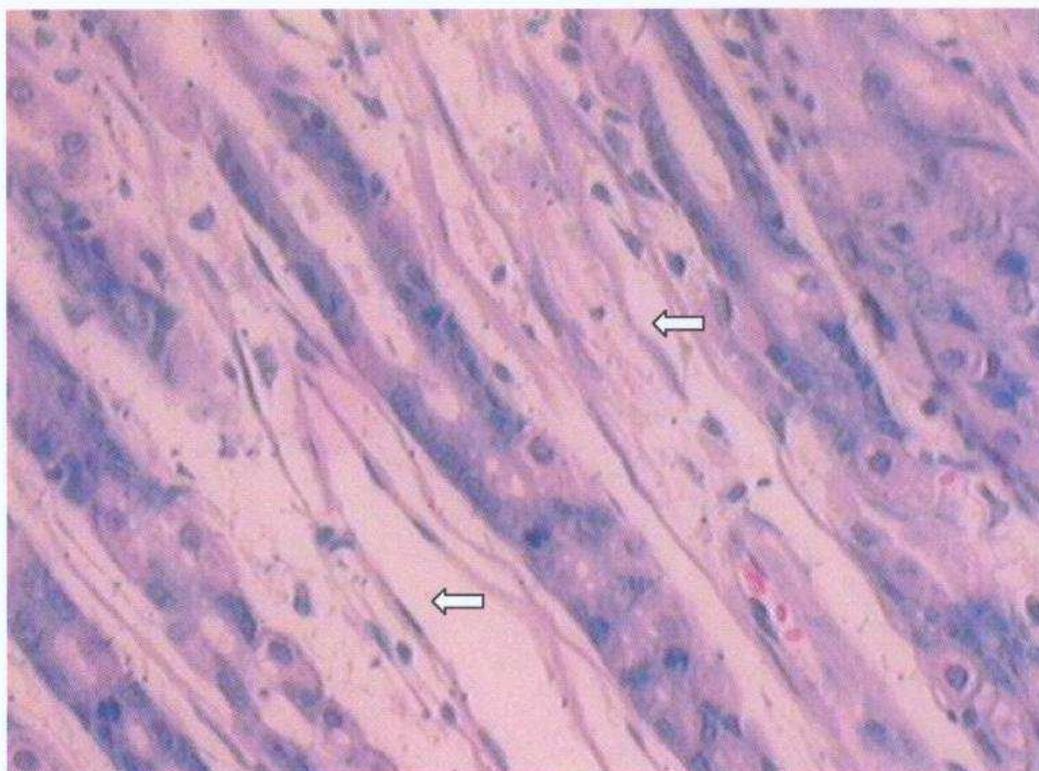
**Fig. 13:** Detalhe da superfície da mucosa do estômago do grupo B. Destaca-se a integridade do epitélio cilíndrico e da camada de muco (setas amarelas), apesar do intenso edema subepitelial com vasodilatação (setas laranja). No colo existe produção exuberante de muco (setas brancas). PAS 400 x.



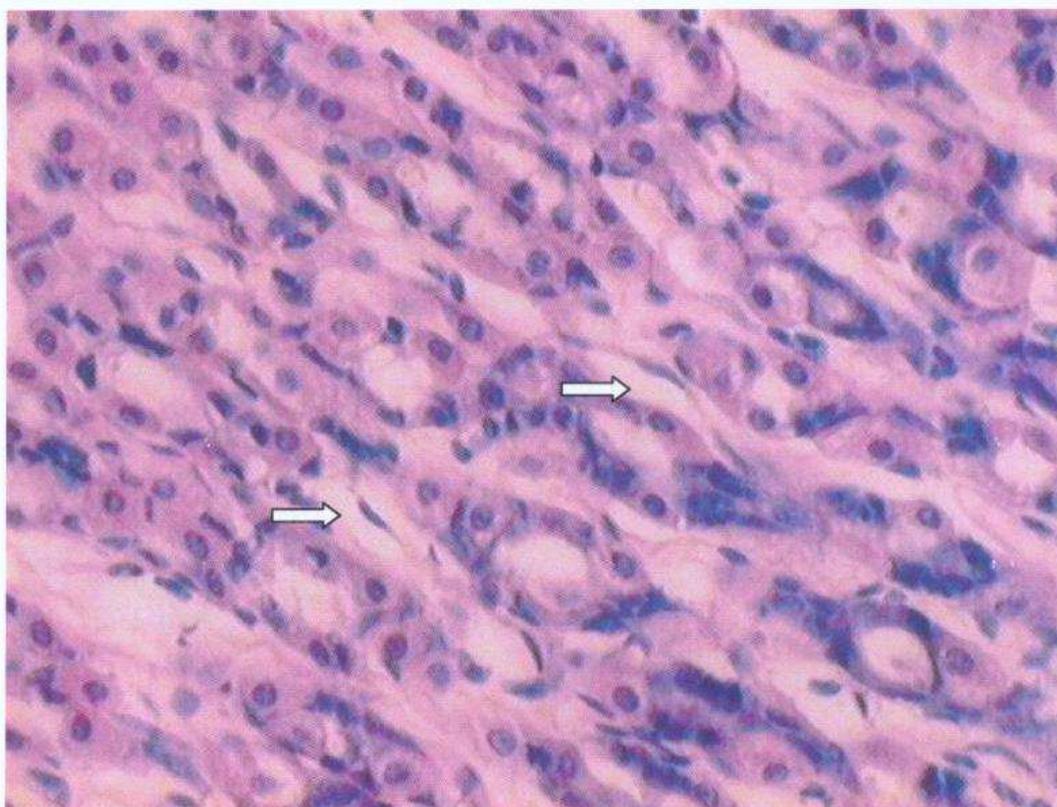
**Fig. 14:** Estômago do grupo C (controle) mostrando produção exuberante de muco pelas células cilíndricas da superfície e do colo das glândulas do fundo. Nota-se que há muco no interior das células (setas brancas), e muco em fase de eliminação (setas laranja) PAS 400 x.



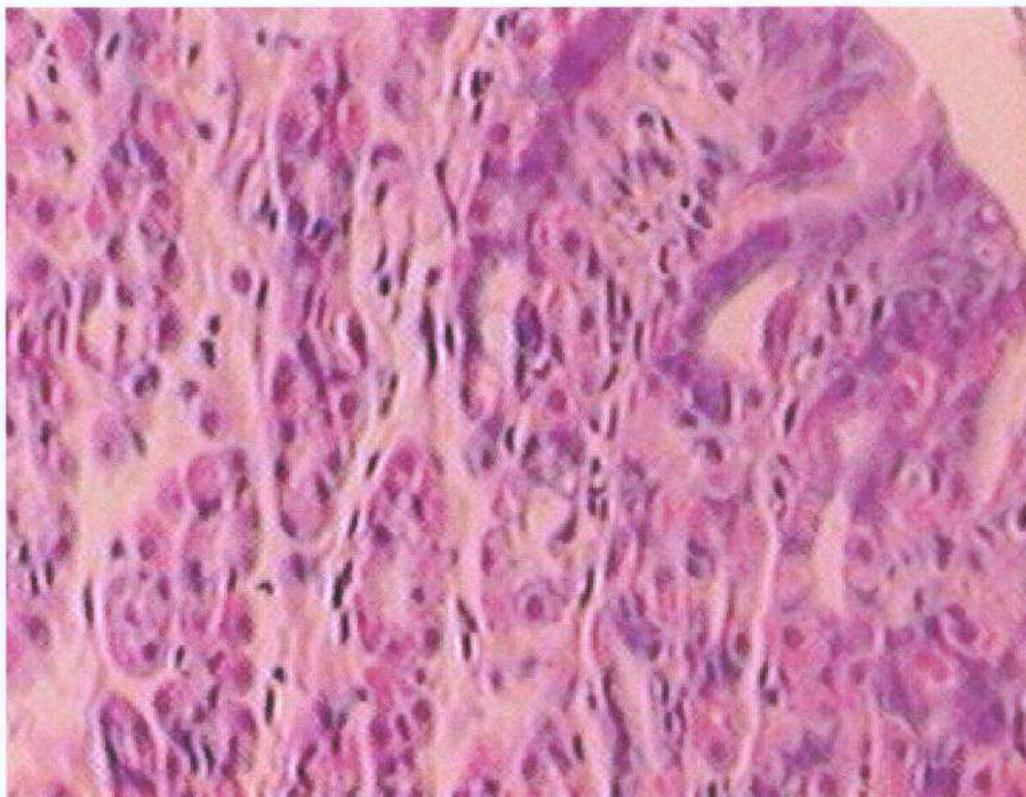
**Fig. 15:** Mucosa do estômago do grupo A, mostrando integridade do epitélio, com produção de muco no colo das foveólas (setas), que se distribui pela superfície da mucosa, em menor quantidade que o evidenciado no grupo controle. Nota-se edema intersticial mínimo. PAS 400 x.



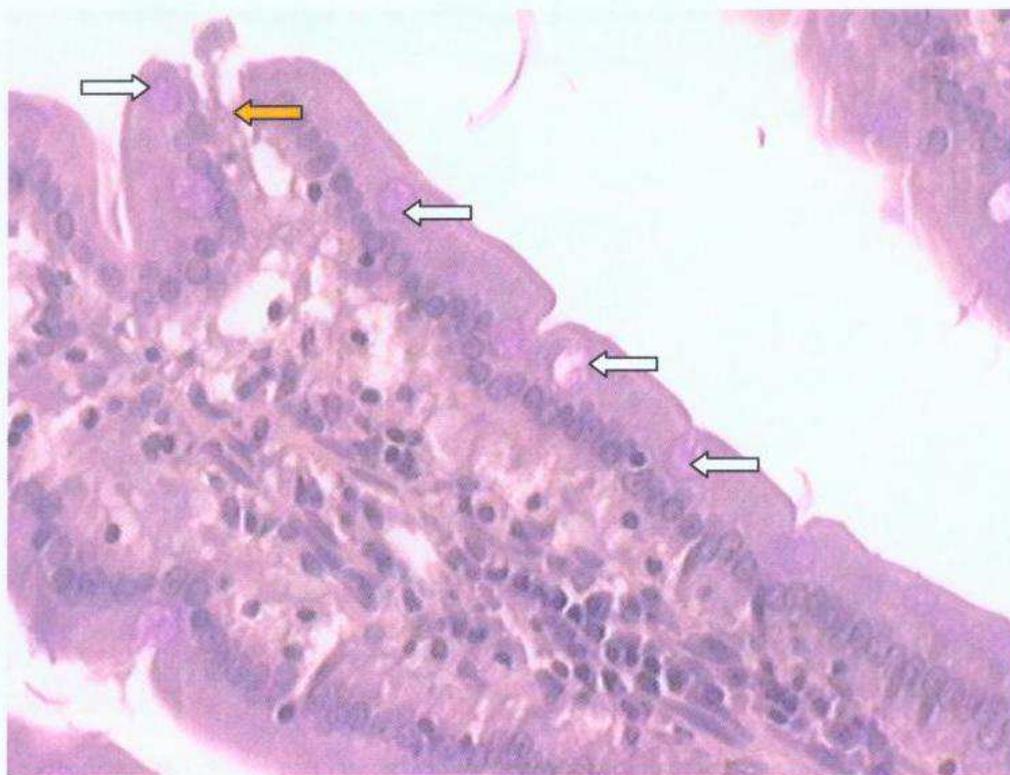
**Fig. 16:** Detalhe da mucosa do Estômago do grupo B, evidenciando grande edema perivascular intersticial, e vasodilatação (setas). HE 400 x.



**Fig. 17:** Detalhe da mucosa do estômago do grupo A, evidenciando edema mínimo e vasos de calibre semelhante aos do grupo controle (setas). HE 400 x.



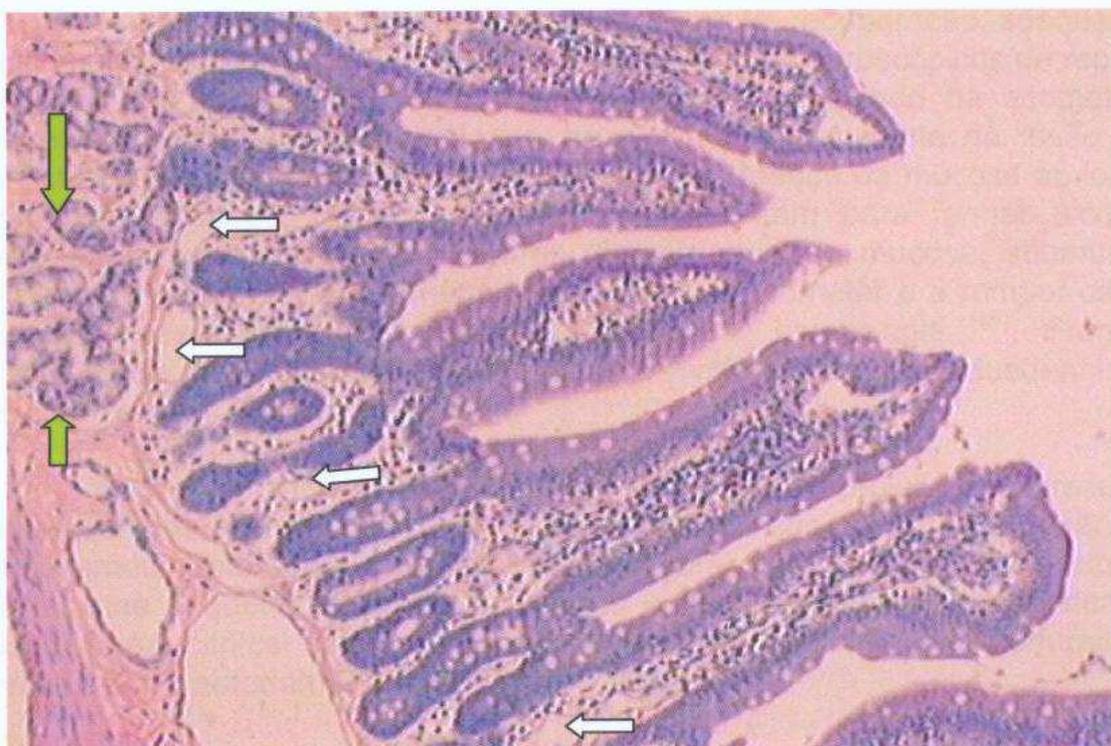
**Fig. 18:** Detalhe da mucosa de estômago do grupo C, mostrando epitélio conservado, pequeno edema intersticial, com vasos normais. HE 400 x.



**Fig. 19:** Mucosa do duodeno do grupo C, mostrando epitélio normal, com zona de extrusão no ápice (seta laranja), células caliciformes com distribuição normal (setas brancas) e edema intersticial mínimo. HE 400 x.



**Fig. 20:** Mucosa do duodeno do grupo B, mostrando epitélio cilíndrico íntegro, com distribuição uniforme de células caliciformes, edema subepitelial intenso (setas laranja). HE 400 x.



**Fig. 21:** Mucosa do duodeno do grupo A, mostrando integridade do epitélio, com células caliciformes distribuídas uniformemente, e discreto edema subepitelial. Observa-se grande dilatação dos vasos da base das vilosidades (setas brancas). Glândulas de Brünner à esquerda (setas verdes) HE 200 x.

## 5 DISCUSSÃO

Pessoas gravemente enfermas ou vítimas de agressão traumática podem desenvolver lesões agudas no estômago, eventualmente, no duodeno, cuja incidência varia de 0,17% a quase 100% <sup>(13, 23, 32, 33, 35, 41-43, 45, 50, 62, 80-83)</sup>. Entre as vítimas de traumatismo espinhal, cerca de 81,5 a 82,7% dessas manifestações gastrintestinais do estresse exteriorizam-se entre a segunda e a sexta semanas <sup>(30, 36)</sup>. Sua freqüência no acometimento alto da medula é duas e meia a cinco vezes maior do que no lombar, passando por percentuais intermediários no nível torácico <sup>(30, 32, 36, 84)</sup>.

Quando se procede sistematicamente à endoscopia digestiva alta, porém, nota-se que a mucosa do corpo gástrico se torna pálida imediatamente depois da agressão. Em seguida, os sinais sugestivos de isquemia são substituídos por petéquias em cerca de 50% da amostra <sup>(43, 45, 81, 85)</sup>. Essa freqüência atinge 75 a 91% após 12 a 18 horas do evento, já apresentando erosões em algumas áreas, embora sem exteriorização clínica direta ou indireta <sup>(30, 43, 45, 81, 82)</sup>. As alterações da mucosa invariavelmente progridem e, após 24 a 48 horas, aparecem erosões puntiformes de 1-2 mm de diâmetro. Nessa fase, o duodeno, que parecia indene, torna-se friável em cerca de 50% dos doentes comprometidos <sup>(45)</sup>. Observam-se, ao microscópio, minúsculas áreas bem delimitadas de hemorragia e segmentos de necrose na camada superficial da mucosa.

A injúria inicial geralmente permite recuperação adequada em poucos dias, evidenciando-se sinais macroscópicos e microscópicos de reparação no estômago de mais de 90% dos pacientes <sup>(85)</sup>. Quando há acometimento secundário, como na tetraplegia ou na paraplegia resultante da lesão inicial, persiste a agressão fisiológica, podendo piorar a doença da mucosa ao longo do tempo. As erosões, então, coalescem e aumentam para formar ulcerações ovóides ou, mais raramente, lineares, compreendendo mucosa, submucosa e estruturas mais profundas. Chega a atingir, a comprometer e a romper os vasos profundos, exteriorizando-se, muitas vezes, por hemorragia <sup>(85)</sup>. Progressão similar pode ser observada nos pacientes com alterações duodenais, cujo resultado são as ulcerações agudas <sup>(45)</sup>.

No modelo escolhido, há um grupo controle que representa as conseqüências de injúria única, e os demais grupos que, além da agressão inicial, têm acometimento secundário resultante da paraplegia. As alterações esperadas são as das seqüências evolutivas iniciais e, portanto, não correspondentes às descritas na clínica como hemorragia grave ou peritonite por perfuração em peritônio livre, notoriamente tardias <sup>(32, 35, 41-45, 82)</sup>.

### 5.1 Do modelo

Nas últimas duas décadas, um notável interesse em pesquisas sobre regeneração da medula espinhal pôde ser observado, na esperança de se desenvolverem terapias experimentais aplicáveis a seres humanos com lesões medulares. O uso de vários animais em ambiente de laboratório teve papel decisivo na evolução desses estudos. Igualmente importante foi o

desenvolvimento de aparelhos de contusão medular padronizada, amplamente difundidos, e que utilizaram roedores como objetos de estudo <sup>(9, 57)</sup>. Atualmente, ratos e camundongos são os animais mais comumente utilizados em modelos experimentais para esse fim, principalmente devido ao baixo custo e ampla disponibilidade <sup>(9)</sup>. Também para os estudos enfocando o trato digestivo, há muito se presta o rato como modelo, sendo bem conhecidas sua anatomia e fisiologia <sup>(65, 68, 69, 70, 86)</sup>. Em nosso Laboratório têm sido utilizados murinos em estudos envolvendo lesões medulares, sendo, portanto, o modelo bastante familiar <sup>(55, 58)</sup>. Além disso, o aparelho de produção do trauma na medula foi construído para esse animal e para ele padronizado.

Todos os animais submetidos somente à laminectomia mantiveram as funções motoras inalteradas. Os ratos pertencentes aos grupos A e B, ao contrário, tornaram-se paraplégicos imediatamente depois da contusão da medula, e assim se mantiveram ao longo do período de observação de 48 horas. Além disso, os ratos do grupo controle urinaram, normal e espontaneamente, enquanto os paraplégicos (grupos A e B) desenvolveram atonia da bexiga, tomando a forma de globo, parâmetro extra na confirmação da lesão medular abaixo de T<sub>6</sub> <sup>(87)</sup>. Para o seu esvaziamento, realizou-se compressão suave da porção caudal do abdome a cada oito horas <sup>(55, 57)</sup>. Interpretou-se a hematúria havida nesses dois grupos, em parte, como decorrente do traumatismo da própria expressão vesical, também em parte, por *ex vacuo*, ou ainda por ambos os motivos. Aceitou-se a inexistência dessas alterações no grupo controle como contraprova clínica da integridade da medula espinhal. Dessa forma, foi possível reiterar as afirmações prévias da qualidade do modelo, prestando-se adequadamente aos objetivos propostos <sup>(9, 55, 58)</sup>.

Constatou-se que os animais de todos os grupos perderam peso durante o período de observação de 48 horas. O grupo C, tomado como controle, perdeu  $4,03 \pm 1,47\%$  do seu peso corpóreo inicial, contra  $6,74 \pm 3,48$  e  $8,88 \pm 0,30\%$ , respectivamente, nos grupos A e B. Como essa inflexão ponderal negativa ocorreu em todos os animais, e todos eles foram submetidos à mesma operação para o acesso, entendeu-se como sendo decorrente do balanço nitrogenado negativo, tradução clínica precípua da reação fisiológica ao trauma, consagrada pelo termo estresse <sup>(88, 89, 90)</sup>. Estudos anteriores, realizados neste Laboratório e em outros, demonstraram redução de peso, por poucos dias, sempre que os pesquisadores infligiram qualquer tipo de agressão cirúrgica ou mecânica ao rato <sup>(55, 58, 73, 91, 92)</sup>. Os animais indenés, em contrapartida, mantiveram a curva de crescimento ponderal própria da ração utilizada. Os ratos ora usados como controle, submetendo-se somente a laminectomia, tiveram as menores reduções do peso nas 48 horas, representando, desta forma, a resposta metabólica básica para esse grau de traumatismo. Os demais grupos tiveram perdas percentuais maiores no peso, representando o somatório da laminectomia e da contusão medular, assim como das conseqüências dela decorrentes. Esses dados apóiam a idéia de que a perda de peso corpóreo é diretamente proporcional ao grau da lesão ou de suas compensações e complicações <sup>(88, 89, 93-98)</sup>.

Assim, a simples ferida dorsal de acesso ativa, imediatamente, as cascatas da coagulação, do complemento, das cininas e o sistema de fibrinólise. Essa seqüência de reações locais e regionais desencadeia, quase ao mesmo

tempo, outras mais amplas, que atingem todo o organismo. Para tanto, elevam-se os hormônios catabólicos<sup>1</sup>, reduzem-se os anabólicos<sup>2</sup> e se liberam os impulsos somatossensoriais, deflagrando as respostas endócrino-metabólicas<sup>3</sup> (95, 99). No modelo escolhido, todos os procedimentos básicos, essencialmente, acesso, laminectomia e posicionamento dos ratos foram realizados sob anestesia geral e da mesma forma, cuja duração de tempo também foi semelhante. A anestesia geral, porém, não abole nem mitiga a resposta neuroendócrina ao trauma. Isso significa que traumatismos de mesma intensidade desencadeiam respostas catabólicas semelhantes, com ou sem anestesia geral (100). Existem drogas hipnóticas e anestésicas, contudo, que são capazes de exacerbar ou reduzir alguns dos hormônios próprios do estresse, podendo criar pequenas, mas importantes alterações funcionais no sistema cardiovascular (95). Por exemplo, o barbitúrico utilizado no modelo pode reduzir ligeiramente os níveis de cortisol, diminuir o índice cardíaco, que pode, em parte, ser compensado pelo aumento da resistência periférica (101-104). Durante o período de 120 minutos da anestesia geral, ocorre a redução da adrenalina e aumento da noradrenalina. Após o término do efeito do barbitúrico, ocorre aumento nos níveis, tanto da adrenalina quanto da noradrenalina (105). Todos esses mecanismos podem não se traduzir por alterações nos níveis da tensão arterial, ainda que importantes modificações na microcirculação da mucosa gastrintestinal possam ocorrer (106).

Por outro lado, a contusão da medula dos grupos experimentais aboliu a função motora distal a T<sub>9</sub>. Desse modo, após certo tempo, passa o efeito do barbitúrico, persistindo o da lesão medular por todo o período de observação. Na fase desse segundo acometimento predominam as conseqüências da contusão medular, de manifestações similares às da anestesia peridural ou raquidiana na altura correspondente (87, 95). Em modelo com gatos, a contusão medular, na mesma altura do presente estudo, provoca pequena ascensão pressórica, seguida de redução nos níveis de tensão arterial, que assim se mantém por várias horas. O fluxo na microcirculação da medula, acompanha o comportamento da tensão arterial sistêmica (6, 56). É possível que o mesmo comportamento do fluxo medular ocorra na mucosa gastrintestinal. As causas dessa flutuação podem estar vinculadas à variação na liberação de hormônios como o adrenocorticotrópico (ACTH), cortisol e noradrenalina. Influenciam menos a adrenalina, hormônio de crescimento, entre outros. A tendência final da ascensão desses hormônios é a redução progressiva, ao longo de poucas horas do evento (5, 95, 105). A provável causa dessa atenuação é a interrupção dos estímulos conduzidos pelas vias neurais aferentes simpáticas, parassimpáticas e somáticas provenientes do abdome, assim como das vias eferentes correspondentes. Dessa forma, mantém-se a integridade da inervação do território do grande esplâncnico, nominalmente, estômago, delgado, segmento do cólon, glândulas anexas, baço e parte da prensa abdominal (32, 87, 107, 108). Como resultante, existe a tendência à estase vascular na porção distal do intestino, das vias urinárias excretoras e do trem posterior. É possível que o sangue se redistribua, através da regulação neural aferente e eferente intactas, e por via hormonal, neuroendócrina e de outros mecanismos na porção paralisada (95).

<sup>1</sup> cortisol, glucagon, catecolaminas (<epinefrina e > a norepinefrina), ACTH, do crescimento, vasopressina ou ADH, prolactina, endorfinas e encefalinas

<sup>2</sup> insulina, testosterona

<sup>3</sup> complemento, histamina, serotoninas, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas, renina, aldosterona etc.

Dessa maneira, entende-se que a regulação da porção distal da circulação esplâncnica e do aparelho locomotor posterior, dependa exclusivamente do sistema hormonal regional e sistêmico. Já a porção proximal sofre controle mediado pela integridade das vias neurais, além da ação das aminas pressoras. Destacam-se os potentes vasoconstrictores, como catecolaminas, serotoninas, vasopressina, sistema renina-angiotensina, entre outros. No conjunto, essas aminas atuam na região da estase inicial, promovendo, também, a vasoconstrição do sistema venoso de capacitância. Essa constrição ocorre mais intensamente no território esplâncnico porque tem maior número de receptores de vasopressina e angiotensina do que o aparelho posterior de locomoção <sup>(64, 66, 68, 69, 70, 95, 109-114)</sup>.

Com esses mecanismos de ajuste em mente, pode-se entender que pequenas alterações na tensão arterial do modelo podem gerar intensas reduções no fluxo sanguíneo para a medula, assim como para a mucosa do sistema digestório, que pode ter conotação de isquemia e reperfusão <sup>(68,115)</sup>. Por certo, há curtos períodos de tempo em que desvios regionais da irrigação ideal são modificados por produtos de ação mais limitada, como algumas prostaglandinas, leucotrienos, histamina, óxido nítrico e níveis do próprio oxigênio e do gás carbônico <sup>(113, 116, 117)</sup>. Toda essa regulação é variável, não só por ter áreas esplâncnicas que necessitam de vasoconstrição, enquanto outras precisam de vasodilatação, mas também por necessidades na microcirculação e pela distribuição dos receptores especializados ao longo do tubo digestivo. Esse conjunto de fatores pode propiciar melhora no fluxo intramural numa região e causar vasoconstrição desproporcional em outra, maior do que a circulação periférica necessitaria para estabilizar a tensão arterial. Ainda assim, na mucosa e, principalmente, nas vilosidades, minutos após vasoconstrição regional inicial, o fluxo cresce para os níveis próximos ao normal, num provável e delicado equilíbrio entre estímulos alfa e beta-adrenérgicos <sup>(118)</sup>. Evidencie-se, todavia, que durante o período de anestesia do modelo, em que a redução no débito cardíaco é provável, a maior diminuição na prensa abdominal é certa, e as compensações metabólicas como o aumento de extração de oxigênio, podem não ser tão eficientes. Isto se deve à disfunção temporária na mecânica da ventilação pulmonar e da prensa abdominal, ocorrendo, no fim, diminuição acentuada no consumo de oxigênio <sup>(95, 100, 119, 120)</sup>. A essa falta de utilização regional do oxigênio, é que se chama de isquemia hipóxica.

Apesar de todos esses informes, é difícil estabelecer a importância dessas modificações na resposta ao estresse no modelo experimental atual. Ainda assim, é possível resumir que, no modelo escolhido, existe uma fase inicial, durante a anestesia pelo barbitúrico e laminectomia, na qual as reações de defesa podem ser consideradas proporcionais ao traumatismo. Há, também, uma fase secundária, em que parte das reações neuroendócrinas é obstada pela lesão espinhal. Uma outra parte tende a manter as reações neuroendócrinas, como conseqüência do próprio trauma medular. No grupo da operação fictícia, contudo, não há a segunda fase.

### 5.1.1 Uso de corticóide

Após os estudos *National Acute Spinal Cord Injury*, nos Estados Unidos da América (NASCIS II e III), o uso de corticosteróides em altas doses

tornou-se recomendação corrente em vários outros países (4, 8, 16, 25, 59-61). Como são conhecidos os efeitos colaterais do fármaco, sendo freqüentemente incriminado como agente causador de lesões gastroduodenais no estresse, idealizou-se o grupo A (23, 25, 28, 44, 50, 121-126). A metilprednisolona utilizada no experimento é glicocorticóide sintético, cuja vida média plasmática é de 2,5 horas e a meia vida biológica dura de 12 a 36 horas. Foi desenvolvida e utilizada inicialmente por suas propriedades antiinflamatórias - quatro vezes maiores do que as da hidrocortisona - e por ação mineralocorticóide mínima. A distribuição pelos fluidos está próxima da unidade, o que significa que a sua penetração nos tecidos é rápida e uniforme (8). Presume-se que, em doses elevadas, inibe diretamente a peroxidação dos lipídeos, estabilizando as membranas das células e as da sua maquinaria. Entre as organelas, as membranas dos lisossomos são as mais importantes porque, se fluidas, podem liberar enzimas hidrolíticas que afetam adversamente as mitocôndrias, cuja inatividade evita a utilização do oxigênio. Ao mesmo tempo, estabiliza as membranas das células da microcirculação (4, 14, 15, 127, 128). Beneficia, por conseguinte, a perfusão dos tecidos, evitando até certo ponto a isquemia pós-traumática, reduzindo a permeabilidade capilar, minorando o edema dela dependente (6, 7, 13). Isso ocorre por vários mecanismos complexos, em que se destacam algumas ações como a extrusão do acúmulo intracelular de cálcio iônico da muscular das arteríolas, inibição das ações da fosfolipase A<sub>2</sub>, diminuindo a liberação de ácido araquidônico e a conseqüente formação da prostaglandinas vasoativas e tromboxano A<sub>2</sub> (6, 8, 56, 60).

Além disso, a metilprednisolona atua como verdadeiro bloqueador indireto alfa-adrenérgico. Essa ação assemelha-se à da simpatectomia dos gânglios paravertebrais, cujo resultado é a vasodilatação (6, 56, 64). Dessa forma, os corticóides revertem rapidamente a "isquemia típica" que ocorre após o trauma espinhal (6). Esses efeitos tanto podem ocorrer na microcirculação da medula, quanto na circulação sistêmica. Ocorre, por essa razão, diminuição na resistência periférica, aumentando o retorno venoso e o débito cardíaco ( $\pm 20\%$ ), assim como cresce o fluxo sangüíneo visceral, apesar da hipotensão arterial sistêmica ( $\pm 5,9\%$  ou 20 a 25 mm Hg), sem grandes variações na freqüência cardíaca (6, 56, 64). O fármaco traz, também, benefícios para as funções pulmonar e renal (127). A resistência vascular periférica do pulmão, do rim e sistêmica se normaliza, sem que, no entanto, documentem-se melhoras no fluxo sangüíneo para os membros inferiores. Apesar da manutenção dessa redução de fluxo para os membros posteriores, ocorre aumento de quase 20% no aporte de oxigênio para o território esplâncnico, mantendo, contudo, o seu consumo periférico (129). Lillehei e colaboradores chegam a apregoar que altas doses de corticóide anulem os efeitos da endotoxina (64), mas, ainda que não cheguem a tanto, por certo mitigam suas conseqüências. Para tanto, o corticóide atua na série branca, reduzindo a produção de radicais livres do oxigênio e a eliminação deles por mono e polimorfonucleares. Em relação aos que não recebem corticóides, há, nos primeiros dias, nítida redução no percentual e na densidade de monócitos no sangue venoso. Em contrapartida, há aumento na expressão dos receptores do complemento C3, tanto nos monócitos, quanto nos neutrófilos, com redução concomitante na expressão de antígenos Classe II. Ao mesmo tempo, diminui a razão entre linfócitos T auxiliares e supressores (CD4/CD8), mais acentuado nas lesões altas da medula do que nas mais baixas (4, 128). A duração desses efeitos é dependente da vida média plasmática do corticóide injetado (129).

É possível que algumas dessas modificações na circulação e oxigenação dos tecidos periféricos também ocorram no modelo experimental em murinos, com modificações decorrentes da paraplegia. Assim, no modelo animal, deve-se considerar que o território com inervação do grande esplâncnico e vasos correspondentes, que irrigam o fígado, pâncreas, baço, estômago e duodeno, não sofre ação direta da lesão medular, por causa da integridade da inervação correspondente. A perda de parte da prensa abdominal e do tono muscular dos membros posteriores é, também, imutável e suas conseqüências já explicitadas. Os efeitos circulatórios da anestesia geral e do traumatismo, representado pelo acesso cirúrgico, impacto do agente contundente e da paraplegia foram, teoricamente, parcialmente compensados pelo uso do corticosteróide. Essa compensação se faz pela ação dos corticóides sobre as catecolaminas, reduzindo seus níveis, tanto no plasma quanto na placa terminal dos vasos de resistência. Isto provoca a redução da resistência esplâncnica, diminuindo o acúmulo de sangue nos vasos de capacitância. Dessa forma, acelera a passagem do sangue pela microcirculação, reduzindo, por sua vez, a viscosidade sangüínea, que resulta em nutrição tecidual mais eficaz da mucosa <sup>(64, 66, 110, 112, 130, 131)</sup>. Nessas circunstâncias, o efeito do corticóide no leito vascular esplâncnico pode ser diversificado. Parte da circulação do tubo digestivo responde ao hormônio extrínseco, parte ao corticóide, e aos neurotransmissores da inervação intacta. Ainda mais, nessa interação entre corticóide e sistema de regulação da vascularização esplâncnica, não se conhece ainda a ação final desempenhada por peptídeos como vasopressina e angiotensina II <sup>(69)</sup>.

## 5.2 Das conseqüências na mucosa gastroduodenal

Todos os animais estudados apresentaram alterações na mucosa, quer do estômago, quer do duodeno. O epitélio superficial da mucosa, contudo, mostrou-se relativamente conservado. A morfometria microscópica permitiu a melhor comparação do grau do comprometimento da mucosa entre os três grupos de animais. Nesse procedimento, os seguintes parâmetros se mostraram discriminantes: altura da mucosa, distância entre fovéolas e largura de vilosidades.

Na mucosa gástrica dos animais do grupo controle, observaram-se a menor altura e a menor distância entre as fovéolas. No duodeno desse mesmo grupo, encontraram-se, também, a menor altura da mucosa e a menor largura das vilosidades. Ao contrário, o grupo B apresentou as maiores dimensões de todos os parâmetros da mucosa, tanto do estômago quanto do duodeno. Esses extremos dimensionais, na comparação morfométrica entre os grupos B e C, sugerem relacionamento direto entre as medidas da mucosa e a intensidade do traumatismo. Assim, dimensões menores correspondem à resposta funcional menor, fruto da anestesia geral e da agressão cirúrgica do acesso, característica do grupo C. As maiores dimensões correspondem ao estresse do grupo anterior, acrescido da contusão medular e de suas conseqüências. A paraplegia pode ser considerada como um segundo acometimento, que agrava e amplifica as respostas local, regional e sistêmica. Esse agravante se prolonga por todo o período de observação. O representante

maior dessa situação foi o grupo B. Por outro lado, o grupo A sofreu o mesmo grau de traumatismo do grupo B, mas, tratado imediatamente depois com grandes doses de metilprednisolona, apresentou medidas com números semelhantes aos do grupo controle. As modificações favoráveis, no quadro, decorrentes do efeito das altas doses do corticóide, sugerem que o fármaco, usado dessa maneira, mitiga mas não abole a reação funcional ao trauma inicial básico, ou seja, o corticóide obvia a resposta ao segundo acometimento, mas não impede as conseqüências do primeiro. Esse comportamento sugere que a teoria dos dois impactos tem de ser respeitada <sup>(96, 97)</sup>.

Combinando-se os dados quantitativos anteriores com os qualitativos da microscopia óptica, foi possível entender que a distância entre as fovéolas é a simples tradução da quantidade de edema existente na região subepitelial da mucosa. A altura da mucosa é a outra forma proporcional nítida de demonstração do mesmo fenômeno. O mesmo se pode inferir em relação à altura e à maior ou menor largura das vilosidades do duodeno.

Ao se esquadriharem melhor esses parâmetros morfométricos, constatou-se que, embora sejam os valores absolutos diferentes, a proporção entre as medidas do estômago e do duodeno no mesmo grupo é constante. Assim, a diferença na altura da mucosa do estômago em relação à do duodeno é de 24 a 28%. Essa proporção se mantém constante na comparação das medidas dos dois órgãos, seja no grupo A, no B ou no C. Comportamento correlato constante também se encontrou em relação à distância das fovéolas e à largura das vilosidades, sendo a primeira 73 a 76% menor do que as dimensões absolutas da segunda. A constância de ambas as proporções, em cada um dos grupos, sugere que o edema que se forma na região subepitelial do estômago também se manifesta em quantidades idênticas nas vilosidades do duodeno. Na comparação entre os vários grupos, a diferença dessas medidas reflete apenas a quantidade de fluido retido no interstício da mucosa em cada um deles.

Essa semelhança observada no comportamento da mucosa do estômago e do duodeno, em relação ao edema e ao epitélio, permite que se imagine não sejam essas respostas específicas de cada órgão e, sim, tratar-se de reação mais extensa, que se pode considerar como sendo sistêmica. Por outro lado, distorções semelhantes na histologia foram relatadas por outros autores, porém, desencadeadas por agentes que atuam em locais diversos. Assim, agressores de ação local <sup>(65)</sup>, agentes regionais <sup>(44, 132)</sup>, provocações sistêmicas <sup>(51)</sup>, ou ainda, ações mistas <sup>(65, 132)</sup>, todos atingem os mesmos órgãos, da mesma maneira. Mais ainda, os mesmos modelos da literatura também produzem alterações na mucosa duodenal, semelhantes às do nosso modelo <sup>(133)</sup>, assim como em porções mais baixas do delgado de roedores <sup>(51, 72, 134)</sup>. É necessário destacar que a maioria dos autores fragmenta o tubo digestivo e estuda um único segmento. São, portanto, infreqüentes os relatos que abrangem todo o tubo digestivo, como os de Menguy <sup>(51)</sup> (1981). Essa parece ser a principal razão para que se tenham noções localizadas de afecção com repercussões mais extensas. Curiosamente, essas distorções na histologia do delgado podem ser desencadeadas não só por fatores que agridem o organismo, como a injeção de lipopolissacarídeos <sup>(94, 132, 134)</sup>, ou o choque hemorrágico <sup>(51, 72, 94, 135)</sup>, mas também por fatores aparentemente inócuos como a simples supressão do conteúdo

alimentar no lúmen intestinal, como ocorre na nutrição parenteral <sup>(136, 137)</sup>, ou a falta de bile na icterícia obstrutiva <sup>(73, 74, 76, 138)</sup>. Os desencadeantes passam, ainda, pelo estresse do trauma, curtos períodos de hipotensão <sup>(139, 140)</sup> e uso exclusivo de antibióticos <sup>(141)</sup>.

Ao se analisarem os resultados do presente estudo juntamente com os dados da literatura, é possível conjecturar a regência dos fenômenos gastrintestinais por dois princípios: primeiro, que ações diversas produzem respostas similares no hospedeiro; já a quantificação dessas respostas serve de guia na predição das complicações ou da resposta final <sup>(98)</sup>; segundo, que ações iguais produzem respostas qualitativamente parecidas, porém, quantitativamente diferentes nos vários segmentos do tubo digestivo. Menguy <sup>(51)</sup> (1981) muito bem demonstrou esses aspectos através de ação que produz distorções macro e microscópicas parecidas entre si. Essas alterações de qualidade semelhante foram intensas no fundo e corpo gástrico, menos evidentes no duodeno, quase inexistentes no jejuno, tornando-se novamente muito evidentes no íleo terminal. Essa forma de reação coincide com a proposta de Goris e colaboradores <sup>(142)</sup>, 1985; Deitch <sup>(94)</sup>, 1990; e Nathens & Marshall <sup>(143)</sup>, 1996. Esses autores consideram a afecção gastroduodenal do estresse, o íleo dinâmico, a intolerância por alimentação oral, ou quaisquer outras que possam enfraquecer a barreira funcional da mucosa, como manifestação de processo único de disfunção da mucosa digestiva, importante componente da síndrome inflamatória sistêmica. Na clínica, corrobora essa teoria a concomitância de complicações gastrintestinais e algum tipo de disfunção ou infecção a distância, principalmente, aquelas localizadas no pulmão <sup>(23, 25, 28, 144, 145)</sup>. De modo semelhante, as observações clínicas validam a mesma idéia através das manifestações altas, intermediárias e baixas coincidentes, testemunho incontestado do envolvimento sistemático do tubo digestivo como um todo. Assim, Gore e colaboradores <sup>(32)</sup> (1981), em pacientes com lesão na coluna, avaliados 72 horas depois do acidente, encontraram ulcerações gástricas de estresse em 2,5% do total, ou 19,5% das complicações gastrintestinais agudas. Demonstraram, contudo, dilatação gástrica aguda e íleo reflexo concomitante em 9,2% do total de doentes observados nas primeiras 72 horas do acidente, ou 70,7% dentre os que apresentaram afecção aguda do trato gastrintestinal. Essas complicações iniciais culminaram com a perfuração do estômago, em 6 a 12,5%, e do delgado, em cerca de 29% dos pacientes com comprometimento do SNC, sendo nítida e diretamente proporcional a influência da altura da lesão medular <sup>(30, 32, 36, 50)</sup>.

### 5.2.1 Conjecturas sobre os mecanismos

Aceitando-se serem as alterações teciduais da mucosa parte de um mesmo processo, que se pode desenvolver em várias etapas relacionadas, ao mesmo tempo, com a intensidade da agressão e com o tempo decorrido entre o evento e a observação, pergunta-se dos mecanismos que produzem essas distorções.

### 5.2.1.1 Conjecturas sobre o papel do ácido clorídrico

Postula-se que a presença de ácido clorídrico seja condição *sine qua non* para a produção da afecção da mucosa gástrica decorrente da resposta fisiológica ao trauma <sup>(39, 85)</sup>. Apesar da aceitação quase consensual dessa condição, não existem evidências de que ocorra aumento na quantidade de ácido ou de pepsina na luz do estômago de pacientes ou de animais sujeitos a quaisquer agressões <sup>(39, 44)</sup>. Ao contrário, há substancial redução na concentração do ácido clorídrico no conteúdo gástrico de humanos nos primeiros quatro a seis dias. As manifestações começam a aparecer mais tarde, após o oitavo dia, a contar do evento, coincidindo com o aumento progressivo de ácido no lume gástrico <sup>(44)</sup>. Para que se produza experimentalmente um quadro histológico semelhante ao ora encontrado, necessita-se de 25 mM/L e de 30 mM/L como concentração mínima no lume do estômago de rato e de cão, respectivamente <sup>(65, 146)</sup>. Mas, mesmo que se coloquem essas concentrações de ácido, e até maiores, em contacto com a mucosa gástrica, dificilmente se consegue a reprodução das lesões teciduais. É necessário, todavia, que se associem outras alterações concomitantes. A mais importante parece ser a redução no fluxo sanguíneo efetivo da microcirculação da mucosa, como a que ocorre no choque hemorrágico <sup>(39, 65)</sup>. A outra associação que exemplifica essa necessidade é a inibição na produção de bicarbonato pela ação da acetazolamida. O mesmo ocorre quando se estimula a produção gástrica, sem se alterar artificialmente a microcirculação, quando a própria atividade das células parietais faz crescer o aporte sanguíneo para a região, estimulando, ao mesmo tempo, a produção e secreção de bicarbonato <sup>(39, 47)</sup>. Os que defendem o papel primordial do ácido, fazem-no calcados no fato de que quando se mantém o pH do conteúdo gástrico igual ou maior do que 3,5, não se produz exulceração na mucosa <sup>(133)</sup>.

Em contraposição, muitos pesquisadores afirmam que não basta a redução, na produção do ácido clorídrico, como a que se obtém com o uso de bloqueadores do receptor  $H_2$  da histamina <sup>(39, 133)</sup>. É necessário que haja a produção e a liberação do bicarbonato pela célula parietal ativa, ou o transporte desse ânion pela própria microcirculação <sup>(133)</sup>. Parece que o vínculo existente entre a produção de ácido e bicarbonato é dado pelo estímulo da histamina <sup>(39)</sup>. O próprio mecanismo de eliminação dos íons componentes do ácido clorídrico, produz um dos fatores mais importantes na proteção da camada epitelial que é a alcalinização do meio intracelular. O interior dessas células chega a ter um pH de 8,0 quando a mucosa está ativamente estimulada, comparada com pH em torno de 7,1 a 7,4 no tecido inibido <sup>(39)</sup>. É por isso, provavelmente, que o uso de bloqueadores dos receptores  $H_2$  permita maior percentual de sangramento do que nos pacientes tratados com antiácidos, pois os antiácidos não tolem a produção de ácido, mas sim o neutralizam por tamponamento <sup>(10)</sup>.

Além da colocação do ácido clorídrico e do bicarbonato no suco gástrico, que aumenta, diluindo o conteúdo, existe o aumento concomitante na quantidade de sódio, potássio e glicose <sup>(132)</sup>. Quando esse conjunto de estômago e conteúdo está conservado, ainda que exista redução na circulação esplâncnica, dificilmente se reproduz a gastropatia do estresse. Nas mesmas circunstâncias, aspirando-se o conteúdo gástrico, ou tendo o animal fístula, as exulcerações do fundo e do corpo gástricos se manifestam com grande facilidade. Mas esses

mecanismos de proteção, aparentemente tão fáceis de serem entendidos, são, na realidade, sobremaneira complexos. Assim, ainda que se estimule ao máximo a produção do ácido, lesões da mucosa não se produzem quando se aumenta concomitantemente o fluxo sanguíneo da mucosa. Por outro lado, estímulos menores, juntamente com redução do fluxo da microcirculação, produzem grandes lesões <sup>(106)</sup>. Percebe-se a importância da microcirculação da mucosa, tanto como coadjuvante no transporte de bicarbonato, oxigênio e glicose, quanto como fator principal no desencadeamento das alterações secundárias da própria mucosa <sup>(68)</sup>.

No modelo estudado, neste Laboratório, constatou-se a manutenção do epitélio cilíndrico interfoveolar, com núcleos na posição habitual, e produção de muco, indicando que a mucosa se mantém relativamente saudável. O epitélio das vilosidades do duodeno também se mantém com características parecidas e igual distribuição de células caliciformes. Esse posicionamento sugere fase muito precoce da disfunção mucosa <sup>(74)</sup>. Embora ocorra essa aparente integridade epitelial, sabe-se que existem pequenas alterações perceptíveis somente à microscopia eletrônica de transmissão <sup>(44, 147)</sup>. Além disso, notou-se a persistência de material PAS positivo (muco neutro), na superfície da mucosa gástrica e duodenal, sendo maior no grupo controle e menor nos grupos A e B. Em maior aumento, evidenciou-se material PAS positivo abundante, no interior das células epiteliais no estômago do grupo controle, chegando a produzir abaulamento nas células epiteliais das foveólas, nas proximidades do colo das glândulas. Esse abaulamento pode ser a tradução da fase de expulsão do muco, fruto provável do aumento, na sua produção, como tão bem demonstraram Lucas <sup>(44)</sup> (1981) e Moody e colaboradores <sup>(147)</sup> (1981). No grupo B, encontraram-se células epiteliais apicais vazias, porém, com muco PAS positivo na superfície adjacente, o que sugere a expulsão do muco intracelular. No grupo tratado com metilprednisolona, o muco foi corado no interior das células epiteliais superficiais e nas foveólas, mantendo-se em fina camada sobre toda a superfície da mucosa. Não se observou, contudo, a mesma exuberância do grupo controle. Ainda que discutível, considera-se o muco como sendo protetor da mucosa gástrica, através da capacidade de reduzir a velocidade da difusão do hidrogênio do lume para a sua superfície, aumentando a interação com o bicarbonato <sup>(147-149)</sup>.

Esse comportamento do epitélio do estômago e do duodeno permite que se refute a hipótese de que seja o ácido a causa primeira das alterações gastroduodenais. Ainda que se leve em consideração ser curto o tempo de observação do nosso modelo, seria suficiente para demonstrar alterações que se produzissem do lume para a superfície externa desses órgãos. Quando ocorrem lesões do lume para a parede, a solução de continuidade do epitélio superficial é reparada em cerca de 60 minutos, no estômago do rato <sup>(133, 150)</sup>. Denomina-se a esse processo de "restituição epitelial rápida", que, no duodeno, é completado entre cinco e sete horas. Quando essa restituição rápida ocorre, encontram-se vestígios muito claros. Há redução na altura da porção apical das foveólas, diminuindo a distância entre o ápice e o colo, ao mesmo tempo em que o espaço interfoveolar é recoberto por epitélio cúbico ou achatado, e não mais cilíndrico. Desaparecem, nessa região recém recoberta, todas as células produtoras de muco. No duodeno, o processo é semelhante, reduzindo-se a altura das vilosidades, que se tornam recobertas por epitélio mais achatado,

com glândulas caliciformes ausentes na ponta dessas estruturas<sup>(106, 133)</sup>. Como no presente modelo não se encontrou nenhum desses sinais, e, antes, observou-se epitélio aparentemente conservado, pode-se, grosso modo, afastar a ação precípua do ácido clorídrico.

### 5.2.1.2 Conjecturas sobre o papel do fluxo sangüíneo

A perfusão de ácido, na luz do estômago, como já foi anteriormente mencionado, reduz o pH, mas aumenta dramaticamente o fluxo sangüíneo da mucosa. Após o término da perfusão do ácido, o pH volta quase imediatamente ao normal, reforçando a idéia da eficiente produção de tampões pela mucosa<sup>(133)</sup>. Quando se enche o estômago de ácido clorídrico e se submete o rato ao choque, aparecem ulcerações gástricas em 100% deles<sup>(69, 86, 133)</sup>. Quando não se induz a hipoperfusão pelo choque, mas sim a hiperacidez, existe o acúmulo de fluidos na lâmina própria, com relativa preservação da camada epitelial simples da mucosa<sup>(67)</sup>.

Esse último aspecto da microscopia óptica coincide com os achados do nosso estudo, cuja quantidade de líquido da lâmina própria discrimina os grupos A e C do grupo B. Embora se tenha comprovado a correlação entre quantidade de fluidos da lâmina própria e a gravidade da agressão, a sua ocorrência é difícil de explicar. É inegável que o edema intersticial é o resultado final da permeabilidade capilar, do gradiente de pressão entre as porções aferente e eferente do leito capilar, assim como da redução da razão entre a pressão oncótica intra e extravascular<sup>(67, 130, 132)</sup>. O gradiente de pressões que se pode imputar ao nosso modelo, em si, é insuficiente para produzir o edema intersticial. É da literatura, contudo, que existem breves variações, para mais ou para menos, na tensão arterial e no fluxo da mucosa, quando da produção do trauma, e nas horas que se seguem. Assim, pequenos períodos de hipotensão seguidos de recuperação precoce, podem ser suficientes para simular síndrome de hipotensão / reperfusão atenuada<sup>(94, 99, 139, 140)</sup>.

Essa síndrome não precisa, necessariamente, ser produzida por grandes reduções da irrigação sangüínea<sup>(151, 152)</sup>, porém, pode ser produzida de forma não reconhecida por hemodinâmica, mas por distúrbios no consumo de oxigênio dependente do aporte<sup>(96, 100, 115)</sup>. Esses fenômenos é que induzem ao entendimento da diferença entre o suprimento sangüíneo anatômico e o suprimento sangüíneo metabólico<sup>(67, 82, 115)</sup>. Nessas circunstâncias, é que se produzem, também, radicais tóxicos do oxigênio, dependentes da xantina-desidrogenase, e dos produtos liberados pela atividade dos fagócitos, principalmente dos polimorfonucleares, das plaquetas e das áreas de atuação da fosfolipase A<sub>2</sub><sup>(96)</sup>. Dessa forma, o edema produzido é fruto do desequilíbrio do componente anatômico, ou microvascular, e do funcional, representado pelo aumento da permeabilidade dos capilares. Pode-se, por conseguinte, utilizar o grau de edema como indicativo dos efeitos da isquemia-reperfusão<sup>(153)</sup>.

Aceitando-se serem as conseqüências sistêmicas, há indícios de que lesões semelhantes às do duodeno sejam produzidas essencialmente no íleo terminal<sup>(71-74, 94, 134)</sup>. Nos grupos A e B ocorre íleo reflexo logo após o trauma da

medula. Essa adinamia favorece a multiplicação de algumas bactérias, aumentando sua população, ao mesmo tempo que desequilibra os participantes de toda a flora intestinal. Após algumas horas, aumentam as bactérias mortas, e a fragmentação das respectivas cápsulas faz crescer a produção de endotoxinas. A associação desses fenômenos facilita e amplifica a transmigração de lipopolissacarídeos e de bactérias intestinais a partir da luz do tubo digestivo<sup>(32, 73, 75, 76, 138)</sup>. Essa passagem das toxinas e das próprias bactérias, num ciclo vicioso, aumenta as distorções não só do íleo, mas também, a distância, no duodeno e no próprio estômago.

Todos esses fatores interagem de tal maneira que permitem a infiltração de fluido, no interstício, mas os lipopolissacarídeos são responsáveis por vasodilatação concomitante da mucosa<sup>(132)</sup>. É provável que o mediador seja o óxido nítrico intrínseco. Quando se bloqueia o óxido nítrico com o inibidor não seletivo *nitro-L-arginina metil ester* (L-NAME), ou se contrapõe o efeito vasodilatador com vasopressina, ocorrem a vasoconstrição e a conseqüente ulceração da mucosa. É por essas razões que muitos autores consideram o acúmulo de fluido intersticial fenômeno de proteção da mucosa, e não indício de lesão dela<sup>(44, 132, 133)</sup>. Fundamentam-se os autores, nessa assertiva, pela existência de alta concentração de sódio, bicarbonato, e glicose, que contribuem para a neutralização da acidez no próprio interstício, assim como no conteúdo gástrico, aumentando o seu pH final<sup>(132)</sup>. Em resumo, parece ser a relação inversa entre pH e fluxo sanguíneo da mucosa gástrica uma das combinações mais importantes na preservação da mesma.

O duodeno, que sofre os efeitos das mudanças na circulação esplâncnica e da ação dos lipopolissacarídeos, é beneficiado pela maior produção intrínseca de bicarbonato pelas glândulas de Brünner, e pela desembocadura dos fluidos de glândulas anexas, como bile e suco pancreático, ambos ricos em bicarbonato<sup>(47, 48, 154, 155)</sup>. Supõe-se que lesões mais ou menos intensas da mucosa do duodeno dependam, também, de um desequilíbrio entre o fluxo de ácido proveniente do estômago e a quantidade de alcalinos capazes de neutralizá-lo, no duodeno. Eficiência resultante, maior ou menor, depende da coordenação da motilidade gástrica com a duodenal.

Por outro lado, as alterações que ocorrem no íleo terminal não sofrem a ação do ácido clorídrico nem da pepsina, independem da coordenação motora do estômago e do duodeno, não sofrem a ação de agressores colocados no estômago, e, no entanto, apresentam distorções que lembram as observadas no duodeno dos animais deste estudo<sup>(71-75, 136, 138)</sup>. Além disso, tanto no nosso modelo quanto nos de Campos<sup>(136)</sup>, Röhrig<sup>(73, 138)</sup>, Rocha<sup>(75, 76)</sup> e Glasmeyer<sup>(74)</sup>, os ratos receberam ração *ad libitum* até 30 minutos antes das operações ou dos testes. Dessa forma, imagina-se que o fluxo sanguíneo, na parede da região onde se encontrou o alimento, permaneça aumentado relativamente a animais que hipoteticamente estivessem em jejum. Sabe-se de experimentos em cães, que a vasodilatação no local em que se acha o alimento é compensada por significativa vasoconstrição a jusante<sup>(156)</sup>. Assim, existiria a possibilidade de se produzir lesão maior no íleo do que no duodeno. É pouco provável, contudo, que isso tenha ocorrido, porque ração e água foram ofertadas, ininterruptamente, de tal modo que o quimo está presente no delgado, à semelhança das condições

fisiológicas. Isso significa que a ação dos aminoácidos e dos açúcares aí presentes promove a vasodilatação das arteríolas pré-vilositárias <sup>(157)</sup>. Com reservas, pode-se presumir que o quimo presente no intestino, juntamente com as endotoxinas, possam ter, da mesma forma que no estômago, ação protetora dada pelo óxido nítrico intrínseco, de maneira a se contrapor, talvez, até às ações dos radicais tóxicos derivados do oxigênio, e desta forma, ter atenuado os efeitos deletérios das variações hemodinâmicas descritos anteriormente <sup>(48, 132, 158)</sup>. Depreende-se, do exposto, que todos os fatos apontam insistentemente para a necessidade da constância funcional da circulação esplâncnica que, quando alterada, embora por breves períodos, costuma produzir alterações notáveis.

### 5.2.1.3 Conjeturas sobre o papel do corticóide na mucosa

Muito da crença que se tem do corticóide, como causa de lesão da mucosa gastrointestinal, deve-se à confusão que existe na definição do que seja próprio do estresse e das afecções reativadas por essa reação funcional a qualquer agressão. Assim, as conseqüências e complicações de úlceras crônicas, por exemplo, são incluídas nas casuísticas das lesões agudas e geralmente superficiais, próprias do estresse <sup>(39)</sup>. Apregoa-se que as complicações são mais comuns quando associadas ao uso de corticosteróides <sup>(23, 39, 50)</sup>. A literatura, de modo geral, tem apresentação tal que a distinção entre exacerbação e complicação de doenças pré-existentes daquelas de surgimento agudo é quase impossível <sup>(39)</sup>. A própria descrição de Cushing <sup>(49)</sup> (1932), seguido mais recentemente de Chan e colaboradores <sup>(159)</sup> (1989), considera lesões que têm características clínicas e histológicas de úlceras pépticas, além de apresentação anatômica variada e não usual das agressões secundárias ao estresse. Da mesma forma, as distorções anatômicas gastroduodenais presentes em vítimas de queimaduras, comumente citadas como úlceras de Curling, demonstram as mesmas características das anteriores <sup>(39)</sup>.

Conn e Blitzer <sup>(52)</sup> (1976), em análise retrospectiva de 6.000 casos da literatura, usando doses baixas de corticóide, em doenças clínicas, detectaram alterações gastrintestinais semelhantes às do placebo. Conn e Poynard <sup>(53)</sup> (1994), em meta-análise de 1.857 artigos sobre tratamentos com doses baixas e duração média de 64 dias, notaram igual incidência de úlceras novas, usando ou não o remédio. Quando usaram o corticosteróide, por menos de uma semana, contudo, houve nítida proteção da mucosa gastrointestinal. Essa observação coincide com a constatação de que não é possível exercer a citoproteção com sucralfato ou prostaglandinas em animais com ablação das supra-renais <sup>(106)</sup>. Com o uso de doses maiores de metilprednisolona (5 mg/kg/dia), durante 7 a 10 dias, não se encontraram manifestações clínicas de lesões mínimas ou de sangramento antes de 10 dias após o traumatismo <sup>(35)</sup>. Com o uso de altas doses de metilprednisolona, durante 8 dias, não foram encontradas complicações gastrintestinais <sup>(50)</sup>.

Numa avaliação geral da literatura, encontram-se autores que não vêem diferença nas manifestações hemorrágicas altas entre doses elevadas de corticóide e placebo <sup>(13, 16, 18, 31)</sup>. Da mesma forma, não registram diferenças entre as complicações do uso de doses baixas, em relação às altas <sup>(33)</sup>. Merry e

colaboradores <sup>(22)</sup> (1996) encontram menos complicações gastrintestinais e infecciosas com doses altas de metilprednisolona, segundo o protocolo *NASC/IS II*, do que com doses baixas.

Consideram, por outro lado, o corticóide como precipitante de úlcera péptica, sangramento e perfuração, vários autores antigos <sup>(121-126)</sup>, provavelmente, por diferença de conceituação discutida anteriormente. Nenhuma das complicações relatadas foi investigada de maneira inequívoca, ou seja, todos os relatos são anedóticos e nenhum embasado em pesquisa bem idealizada <sup>(53)</sup>. Em relatos mais recentes, envolvendo lesões da medula espinhal, muitos autores frisam o aumento no número de complicações gastrintestinais, em relação aos pacientes tratados com placebo <sup>(23, 25, 28, 38, 50, 144)</sup>.

Autores mais otimistas acreditam que o corticóide desempenhe papel benéfico, impedindo ou minorando as alterações da mucosa gástrica secundárias ao choque hemorrágico <sup>(64, 67, 115)</sup>. Parece ser amplamente aceito, entretanto, que alterações circulatórias desempenham importante papel na gênese dessas alterações, embora existam autores que refutem tal idéia. Esses apóiam suas objeções na observação de que as erosões que se mostram precocemente podem progredir, a despeito da correção do estado hemodinâmico inicial, mesmo quando se instala fase hiperdinâmica circulatória, alguns dias mais tarde. Erosões agudas da mucosa também foram demonstradas em pacientes com respostas circulatórias hiperdinâmicas, secundárias à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (*SIRS*), onde há aumento do débito cardíaco, e, conseqüentemente, aumento do fluxo sanguíneo orgânico <sup>(160)</sup>. Assim, existe discrepância entre o fluxo sanguíneo e a oxigenação epitelial, provavelmente resultante de decréscimo no fluxo nos capilares subepiteliais, ocasionando *shunting* arteriovenoso funcional. Essa ocorrência poderia ser contraposta pela ação vasodilatadora do corticóide, o que estaria de acordo com os resultados deste estudo <sup>(67, 115, 161)</sup>.

### 5.3 Perspectivas futuras

O presente estudo demonstrou, no sistema digestório, alterações que se apresentam em proporções semelhantes, tanto no estômago quanto no duodeno. Essas alterações provavelmente se estendem por todo o tubo digestivo, estando mais provavelmente ligadas a distúrbios na microcirculação. Abre-se, a partir disso, a perspectiva de continuidade da pesquisa, enfocando as alterações em todo o trato digestivo, comparando-as com as atualmente demonstradas.

Igualmente serão objeto de estudos futuros as distorções macro e microcirculatórias, no estômago e no intestino, resultantes da agressão traumática.

Da mesma forma, neste estudo, os animais sofreram dois traumatismos distintos, sendo, o primeiro, comum a todos, representado essencialmente pela anestesia e acesso cirúrgico, que inclui a laminectomia. Os dois grupos que foram submetidos à contusão medular, sofreram o segundo traumatismo, representado pela lesão nervosa e suas repercussões regionais e

sistêmicas. O corticóide, que foi administrado nesta fase, obsta, essencialmente, os efeitos do segundo evento. Assim, surgem novas questões, que merecem estudos.

1) Para responder sobre a possível ação do corticóide sobre a microcirculação dos órgãos esplâncnicos seria necessário administrar o fármaco antes da produção do acesso cirúrgico e do traumatismo medular.

2) Para investigar se o sistema circulatório é o elemento desencadeante das alterações da mucosa, parece necessário o estudo das alterações de todo o tubo digestivo, assim como das particularidades anatômicas da circulação de cada segmento.

3) Como o epitélio do estômago e do duodeno foi preservado em todos os grupos, e houve alterações microscópicas nos vasos e interstício, pode-se inferir que a causa primeira da lesão mucosa seja sistêmica e não local. Para investigar esta hipótese, seria necessário inibir, seletivamente, vários dos mediadores da síndrome inflamatória.

## 6 CONCLUSÕES

A análise dos dados experimentais permitiu as seguintes conclusões:

1. A histologia da mucosa gastroduodenal dos ratos com contusão da medula, que receberam 30 mg/kg de metilprednisolona intraperitoneal (grupo A), imediatamente após a lesão na altura de T 10, foi semelhante à do grupo controle (C), submetidos somente à laminectomia na mesma região..
2. A lesão da medula espinhal desencadeia intenso edema subepitelial na mucosa do estômago e do duodeno. A metilprednisolona diminuiu a instalação desse edema.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Campos da Paz A, Beraldo PSS, Almeida MCRR, Neves EGC, Alves CMF, Khan P. Traumatic injury to the spinal cord. Prevalence in Brazilian hospitals. *Paraplegia* 1992; 30: 636-40.
2. Chan KH, Mann KS, Lai ECS, Ngan J, Tuen H, Yue CP. Factors influencing the development of gastrointestinal complications after neurosurgery: Results of multivariate analysis. *Neurosurgery* 1989; 25: 378-82.
3. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, et al. The major trauma outcome study: Establishing national norms for trauma care. *J Trauma* 1990; 30: 1356-65.
4. Galandiuk S, Raque G, Appel S, Polk HC. The two-edged sword of large-dose steroids for spinal cord trauma. *Ann Surg* 1993; 218: 419-27.
5. Green BA, Kahn T, Klose KJ. A comparative study of steroid therapy in acute experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 1980; 13: 91-97.
6. Young W, Flamm E. Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg* 1982; 57: 667-73.
7. Bracken MB. Pharmacological treatment of acute spinal cord injury: Current status and future prospects. *Paraplegia* 1992; 30: 102-7.
8. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1992; 76: 13-22.
9. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W. Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine* 2002; 27: 1504-10.
10. Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: A reappraisal. *Ann Intern Med* 1987; 106: 562-67.
11. Koe RK, Akdemir H, Karaküçük EI, Öktem IS, Menkü A. Effect of methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999; 37: 29-32.
12. Kaptanoglu E, Tuncel M, Palaoglu S, Konan A, Demirpençe E, Kiliç K. Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental cord injury. *J Neurosurg* 2000; 93 (Spine 1): 77-84.
13. Kiwerski JE. Application of dexametasone in the treatment of acute spinal cord injury. *Injury* 1993; 24: 457-60.
14. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Seligman ML. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand* 1980; 492 (Suppl): 91-119.
15. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, Pietronigro D, Tomasula J, DeCrescito V. Further studies on free-radical pathology in the major central nervous system disorders: Effect of very high doses of methylprednisolone on the functional outcome, morphology, and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1415-24.

16. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-11.
17. Bracken MB: Steroids for acute spinal cord injury (Cochrane review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. Disponível em: <URL: <http://www.cochrane.com> > [citado 2003 Jun 23].
18. Gerndt SJ, Rodriguez JL, Pawlik JW, Taheri PA, Wahl WL, Micheals AJ, et al. Consequences of high-dose steroid therapy for acute spinal cord injury. *J Trauma* 1997; 42: 279-84.
19. Zigler JE, Anderson PA, Boden SD, Bridwell KH, Vaccaro AR. What's new in spine surgery. *JBJS* 2003; 85-A: 1626-36.
20. Hugenholtz H, Cass DE, Dvorak MF, Fewer DH, Fox RJ, Izukawa DMS, et al. High dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury – only a treatment option. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 227-35.
21. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: Not a standard of care. *CMAJ* 2003; 168: 1145-46.
22. Merry WH, Cogbill TH, Annis BL, Lambert PJ. Functional outcome after incomplete spinal cord injuries due to blunt injury. *Injury* 1996; 27: 17-20.
23. Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, Yoshida M, Ando M, Yamada H. Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: 426-29.
24. Apuzzo ML. Pharmacological Therapy after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002; 50 (3 Suppl): S63-S72.
25. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: An inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93 (Spine 1): 1-7.
26. Short DJ, El Masri WS, Jones PW. High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury – a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord* 2000; 38: 273-86.
27. Molano M del R, Broton JG, Bean JA, Calancie B. Complications associated with the prophylactic use of methylprednisolone during surgical stabilization after spinal cord injury. *J Neurosurg* 2002; 96 (Spine 3): 267-72.
28. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassie P, Thicoipé M, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38: 71-76.
29. Pollard ME, Apple DF. Factors associated with improved neurologic outcome in patients with incomplete tetraplegia. *Spine* 2003; 28: 33-39.
30. Walters K, Silver JR. Gastrointestinal bleeding in patients with acute spinal injuries. *Int Rehabil Med* 1986; 8: 44-47.
31. Albert TJ, Levine MJ, Balderston RA, Cotler JM. Gastrointestinal complications in spinal cord injury. *Spine* 1991; 16 (10 Suppl): s522-25
32. Gore RM, Mintzer RA, Calenoff L. Gastrointestinal complications of spinal cord injury. *Spine* 1981; 6: 538-44.

33. Epstein N, Hood DC, Ransohoff J. Gastrointestinal bleeding in patients with spinal cord trauma: Effects of steroids, cimetidine, and mini-dose heparin. *J Neurosurg* 1981; 54: 16-20.
34. El Masri W, Cochrane P, Silver JR. Gastrointestinal bleeding in patients with acute spinal injuries. *Injury* 1982; 14: 162-7.
35. Soderstrom CA, Ducker TB. Increased susceptibility of patients with cervical cord lesions to peptic gastrointestinal complications. *J Trauma* 1985; 25: 1030-38.
36. Kiwerski J. Bleeding from the alimentary canal during the management of spinal cord injury patients. *Paraplegia* 1986; 24: 92-96.
37. Leramo OB, Tator CH, Hudson AR. Massive gastroduodenal hemorrhage and perforation in acute spinal cord injury. *Surg Neurol* 1982; 17: 186-90.
38. Berlly MH, Wilmot CB. Acute abdominal emergencies during the first four weeks after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 687-90.
39. Silen W, Merhav A, Simson JNL. The pathophysiology of stress ulcer disease. *World J Surg* 1981; 5 : 165-74.
40. McAlhany Jr. JC, Czaja AJ, Pruitt Jr. BA. Antacid control of complications from acute gastroduodenal disease after burns. *J Trauma* 1976; 16: 645-49.
41. Zarzaur BL, Kudsk KA, Carter K, Pritchard FE, Fabian TC, Croce MA, et al. Stress ulceration requiring definitive surgery after severe trauma. *Am Surg* 2001; 67: 875-79.
42. Simons RK, Hoyt DB, Wichell RJ, Holbrook E, Eastman AB. A risk analysis of stress ulceration after trauma. *J Trauma* 1995; 39: 289-94.
43. Lucas CE. Stress ulceration: the clinical problem. *World J Surg* 1981; 5: 139-51.
44. Lucas CE, Sugawa C, Riddle J, Rector F, Rosenberg B, Walt AJ. Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. *Arch Surg* 1971; 102: 266-273.
45. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt Jr BA. Acute gastroduodenal disease after thermal injury. *N Eng J Med* 1974; 291: 925-929.
46. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA. Acute duodenitis and duodenal ulceration. *JAMA* 1975; 232: 621-25.
47. Miller TA. Mechanism of stress-related mucosal damage. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl 6A): 8-14.
48. Miller MJS, Zhang XJ, Sadowska-Krowicka H. Nitric oxide release in response to gut injury. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 149-154.
49. Cushing H. Peptic ulcers and the interbrain. *Surg Gynecol Obst* 1932; 55 (1): 1-34.
50. Fadul CA, Lemann W, Thaler HT, Posner JB. Perforation of the gastrointestinal tract in patients receiving steroids for neurologic disease. *Neurology* 1988; 38: 348-52.

51. Menguy R. Role of gastric mucosal energy metabolism in the etiology of stress ulceration. *World J Surg* 1981; 5: 175-180.
52. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 294: 473-80.
53. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: Meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236: 619-25.
54. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of the spinal column. *JAMA* 1911; 57 (9): 878-80.
55. Vialle LRG. Instalação de um sistema de estudo de lesões medulares experimentais em animal [Tese de doutorado]. Curitiba 2001: Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. Pp. 87.
56. Hall ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg* 1984; 61: 124-30.
57. Young W (ed). MASCIS – Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study: Acute injury and chronic care protocols. Department of Neurosurgery – New York University Medical Center, New York – USA, 1995.
58. Vialle LRG, Fischer ST, Marcon JC, Vialle EN, Luzzi R, Bleggi-Torres LF. Estudo histológico da lesão medular experimental em ratos. *Rev Bras Ortop* 1999; 34: 85-89.
59. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1 year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1992; 76: 23-31.
60. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. 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 randomized controlled trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997; 277: 1597-1604.
61. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1 year follow-up. Results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. *J Neurosurg* 1998; 89: 699-706.
62. Thomason MH, Payser ES, Hakenewerth AM, Norton J, Mehta B, Reeves R, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid and ranitidine. *J Trauma* 1996; 41: 503-8.
63. Menguy R, Masters YF. Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs: Pathogenesis of steroid ulcer. *Surgery* 1963; 54: 19-28.
64. Lillehei RC, Longerebeam JK, Bloch JH, Manax WG. The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations. *Ann Surg* 1964; 160: 682-710.
65. Mersereau WA, Hinchey EJ. Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by hemorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. *Gastroenterology* 1973; 64: 1130-35.

66. Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR. Protection of the small intestine from nonocclusive mesenteric ischemic injury due to cardiogenic shock. *Am J Surg* 1987; 153: 108-16.
67. Bowen JC, Garg DK. Effect of graded mechanical ischemia on oxygen tension and electrical potential in the canine gastric mucosa. *Gastroenterology* 1977; 73: 84-88.
68. Gondim FAA, Oliveira GR, Graça JRV, Cavalcante DIM, Souza MAN, Santos AA, et al. Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume changes in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 968-73.
69. Heinemann A, Sattler V, Jovic M, Wiene W, Holzer P. Effect of angiotensin II and telmisartan, an angiotensin I receptor antagonist, on rat gastric mucosal blood flow. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 347-55.
70. Graça JRV, Leal PRL, Gondim FAA, Rola FH, Santos AA. Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anesthetized rats. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 405-10.
71. Deitch EA, Bridges RM. Effect of stress and trauma on bacterial translocation from the gut. *J Surg Res* 1987; 42: 536-42.
72. Deitch EA, Morrison J, Berg R et al. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med* 1990; 18: 529-36.
73. Röhrig CE. Efeitos da glutamina no sistema monomorfonuclear de fagócitos, na icterícia obstrutiva [Tese de doutorado]. Curitiba, 1995: Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. pp. 90.
74. Glasmeyer RC. Efeito da esplenectomia na mucosa do íleo terminal, na icterícia obstrutiva em ratos [Tese de mestrado]. Curitiba, 1998. Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. pp.87.
75. Rocha SL. Recuperação em órgãos e tecidos de *Escherichia coli* ATCC 25922, inoculada no íleo terminal de ratos com obstrução biliar prolongada [Tese de doutorado]. Curitiba, 1999. Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. pp.71.
76. Rocha SL, Röhrig CE, Santos EAA, Zanellato-Gonçalves PC, Longhi P, Santos JP, Wormsbecker F, Ramos EJB. Recuperação em órgãos e tecidos de *Escherichia coli* ATCC 25922, inoculada no íleo terminal de ratos com obstrução biliar prolongada. *Acta Cirurg Bras* 2001; 16 (supl. 2): 33-38.
77. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol* 1996; 139: 244-56.
78. Behmer OA, Tolosa EMC, Freitas Neto AG. Manual de técnicas para histologia normal e patológica. São Paulo: EDUSP, 1976. pp. 241.
79. Woolson RF. Statistical methods for the analysis of biomedical data. New York: John Wiley & Sons, 1987. pp. 5-96, passim.
80. Gurll NJ, Damianos AJ. The role of histamine and histamine receptors in the pathogenesis and treatment of erosive gastritis. *World J Surg* 1981; 5: 181-187.

81. Peura DA, Johnson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1985; 103: 173-177.
82. Brown TH, Davidson PF, Larson GM. Acute gastritis occurring within 24 hours of severe heat injury. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 37-41.
83. LaCroix J, Infante\_rivard C, Jenicek M, et al. Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1989; 17: 862-9.
84. Kewalramani LS. Neurogenic gastroduodenal ulceration and bleeding associated with spinal cord injuries. *J Trauma* 1979; 19: 259-65.
85. Dempsey DT, Ritchie WP. Stress ulceration. In: Wastell C, Nyhus LM, Donahue PE. Eds. *Surgery of the esophagus, stomach, and small intestine*. 5<sup>th</sup> ed. Boston: Little Brown, 1995. pp. 664-76.
86. Hung CR. Experimental antral ulcer and several protective drugs. *Inflammopharmacology* 2002; 10: 375-84.
87. Saraiva RA, Piva Jr. L, da Paz Jr. AC, Pacheco MAR. As bases fisiopatológicas para a anestesia no paciente com lesão medular. *Rev Bras Anesthesiol* 1995; 45: 387-98.
88. Moore, F. Homeostasis: bodily changes in trauma and surgery. In: Sabiston Jr. DC. (Ed): *Textbook of surgery*. 1972, Philadelphia, Saunders. pp. 26-64.
89. Hill GL, Douglas RG, Schroeder D. Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery. *World J Surg* 1993; 17: 146-53.
90. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996; 20: 406-10.
91. Ding JW, Anderson R, Norgren L, et al. The influence of biliary obstruction and sepsis on reticuloendothelial function in rats. *Eur J Surg* 1992; 158: 157-64.
92. Röhrig CE, Boscoli IF, Canello G, Otta EK, Berger CAS. Ictericia obstrutiva e dieta rica em aminoácidos: estudo da curva ponderal. Programa científico III Congresso Sul-brasileiro de Gastroenterologia. p. 94, Curitiba, 1993.
93. Löhlein D. Principles and indications of hypercaloric parenteral nutrition. *World J Surg* 1986; 10: 64-71.
94. Deitch E.(ed). *Multiple organ failure – pathophysiology and basic concepts of therapy*. New York: Thieme Medical, 1990. pp.40-59.
95. Cheibub ZB. Respostas endócrinas à anestesia. *Rev Bras Anesthesiol* 1991; 41: 357-63.
96. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin N Am* 1995; 75: 257-77.
97. Shackford SR. The evolution of modern trauma care. *Surg Clin N Amer* 1995; 75: 147-56.
98. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Lezotte DC. Early risk factors for postinjury multiple organ failure. *World J Surg* 1996; 20: 392-400.

99. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-31.
100. Gump FE. Trauma and hemorrhage. *Surg Clin N Amer* 1983; 63: 305-14.
101. Olmsted F, Page IH. Hemodynamic changes in dogs caused by sodium pentobarbital anesthesia. *Am J Physiol* 1966; 210: 817-20.
102. Manders WT, Vatner SF. Effects of pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs, with particular reference to the mechanism for tachycardia. *Circ Res* 1976; 39: 512-17.
103. Röhrig CE, Clausi CM, Clausi RM, Souza Fo ZA, Santoro M, Rehpka JC, Rebufi VF. Estudo experimental sobre injúria pulmonar aguda em cães, desenvolvida por septicemia. PRÊMIO FUNCOR: XIX Congresso Paranaense de Cardiologia. Guarapuava, 1991.
104. Ganem EM, Castiglia YMM, Vianna PTG, Braz JRC, Módolo NSP. Efeitos do sulfato de magnésio na hemodinâmica cardiovascular de cães anestesiados com pentobarbital sódico. *Rev Bras Anestesiol* 1996; 46: 019-025.
105. Pflug AE, Halter JB. Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to stress in humans. *Anesthesiology*, 1981; 68: 120-26.
106. Szabo S, Vattay P. Úlceras gástricas e duodenais experimentais. Avanços na patogenia. *Clín Gastroenterol Am N* 1990; 1: 67-86.
107. Kehlet HH. The endocrine responses to regional anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1988; 26: 182-86.
108. Ridge JA, Way LW. Abdominal pain. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Eds. *Gastrointestinal disease*, vol 1, 5.<sup>a</sup> ed., Philadelphia, 1993, Saunders. pp. 150-62.
109. Gordon NH, Scott DB, Robb WP. Modification of plasma corticosteroid concentration during and after surgery by epidural blockade. *Br Med J* 1973; 1: 581-86.
110. Gershon MD, Erde SM. The nervous system of the gut. *Gastroenterology*, 1980; 80: 1571-94.
111. Gunther S, Gimbrone Jr MA, Alexander RW. Identification and characterization of the high affinity vascular angiotensin II receptor in rat mesenteric artery. *Cir Res* 1980; 47: 278-83.
112. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Ver* 1983; 63: 1281-1342.
113. Bulkley GB, Womack WA, Downey JM, et al. Collateral blood flow in segmental intestinal ischemia: effects of vasoactive agents. *Surgery*, 1986; 100: 157-65.
114. Imbeloni LE. Avaliação da função motora abdominal e parâmetros ventilatórios durante anestesia peridural lombar. *Rev Bras Anest* 1988; 38: 415-19.

115. Bowen JC, Garg DK. Effect of graded mechanical ischemia on oxygen tension and electrical potential in the canine gastric mucosa. *Gastroenterology* 1977; 73: 84-88.
116. Gerkens JF, Shand DG. Effect of indomethacin and aspirin on gastric blood flow and acid secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 646-52.
117. Banks RO, Callavan RH, Zinner MJ, et al. Vasoactive agents in control of the mesenteric circulation. *Fed Proc*, 1985; 44: 2743-9 In: Patel et al. *Surg Clin N Am* 1992; 72: 31-41.
118. Jacob H, Brandt LJ, Farkas P et al. Beta adrenergic blockade and the gastrointestinal system. *Am J Med*, 1983; 74: 1042-51.
119. Gump FE, Martin P, Kinney JM. Oxygen consumption and caloric expenditure in surgical patients. *Surg Gynec Obstet*, 1973; 137: 499-506.
120. Bulkley GB, Kvietys PR, Parks DA et al. Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. *Gastroenterology*, 1985; 89: 852-7.
121. Lubin RJ, Misbach WD, Zemke EM. Acute perforation of duodenal ulcer during ACTH and cortisone therapy. *Gastroenterology* 1951; 18: 308-312. In: Conn HO, Poynard T. *J Int Med* 1994; 236: 619-632.
122. Smyth GA. Activation of peptic ulcer during pituitary adrenocorticotrophic hormone therapy: report of three cases. *JAMA* 1951; 145: 474-477. In: Conn HO, Poynard T. *J Int Med* 1994; 236: 619-632.
123. Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *JAMA* 1955; 158: 459-463. In: Conn HO, Poynard T. *J Int Med* 1994; 236: 619-632.
124. Freiberger RH, Kammerer WH, Rivells AL. Peptic ulcers in rheumatoid patients receiving corticosteroid therapy. *Radiology*, 1958; 71: 542-547. In: Conn HO, Poynard T. *J Int Med* 1994; 236: 619-632.
125. Meltzer LE, Bockmann AA, Kanenson W. The incidence of peptic ulcer among patients on long term prednisone therapy. *Gastroenterology* 1958; 35: 351-356. In: Conn HO, Poynard T. *J Int Med* 1994; 236: 619-632.
126. Nielson JB, Drivsholm A, Fischer F, Brochner-Mortensen K. Long-term treatment with corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 1963; 173: 177-183. In: Conn HO, Poynard T. *J Int Med* 1994; 236: 619-632.
127. MacLean LD. Shock: causes and management of circulatory collapse. In: Sabiston Jr DC., ed. *Textbook of surgery*. 1972, Philadelphia, Saunders. pp. 65-93.
128. Hadley MN. Pharmacological therapy after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery (supl.)* 2002; 50 :S63-S72.
129. Lozman J, Dutton RE, English M, Powers Jr. SR. Cardiopulmonary adjustments following single high dosage administration of methylprednisolone in traumatized man. *Ann Surg* 1975; 181: 317-24.
130. Messmer K. Hemodilution. *Surg Clin N Am* 1975; 55: 659-78.

131. Texter EC, Chou C-C, Laureta HC, Vantrappen GR. Physiology of the gastrointestinal tract. Saint Louis, 1968, Mosby. pp. 22-56.
132. Mercer DW, Castaneda AA, Denning JW, Chang L, Russell DH. Effects of endotoxin on gastric injury from luminal irritants in rats: potential roles of nitric oxide. *Am J Physiol* 1998; 275: G449-459.
133. Schiessel R, Feil W, Wenzl E. Mecanismos de ulceração de estresse e implicações do tratamento. *Clín Gastroent Am N* 1990; 1: 101-122.
134. Deitch EA, Berg RD. Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. *J Trauma* 1987; 27: 161-66.
135. Haglund U, Hulten L, Ahren C et al. Mucosal lesions in the human small intestine in shock. *Gut* 1975; 16: 979-84.
136. Campos ACL. Translocação bacteriana em ratos recebendo nutrição parenteral [Tese de doutorado]. Curitiba: Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, 1992. pp. 93.
137. Kotze LMS. Aspectos anatomo-patológicos da mucosa do jejuno proximal e do pâncreas de ratos em nutrição parenteral, submetidos ou não à oclusão do íleo terminal [Tese de doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 1994. pp. 142.
138. Röhrig CE, Souza HAPM, Canello G, Otta EK, Berger CAS. Translocação de bactérias viáveis na icterícia obstrutiva em ratos tratados com dieta enriquecida por glutamina. *Arq Bras Cir Digest* 1994; 9 (supl 2) :28-34.
139. Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, et al. Posthypotensive generation of superoxide free radicals - Possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 301-9.
140. Simpson R, Alon R, Kobzik L, et al. Neutrophil and nonneutrophil-mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1993; 218: 444-54.
141. Almdahl SM, Osterud B. Effect of antibiotics on gram-negative sepsis in the rat. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 283-86.
142. Goris RJA, Boeckhuts TPA, Nuytinck JKS, Gimberé JSF. Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-112.
143. Nathens AB, Marshall JC. Sepsis, SIRS, and MODS: what's in a name?. *World J Surg* 1996; 20: 386-391.
144. Demaria EJ, Reichman W, Kenney PR, Armitage JM, Gann DS. Septic complications of corticosteroid administration after central nervous system trauma. *Ann Surg* 1985; 202: 248-52.
145. Cheung LY. Pathogenesis, prophylaxis and treatment of stress gastritis. *Am J Surg* 1988; 156: 437-440.
146. Werther JL, Hollender F, Altamirano M. Effect of acetazolamide on gastric mucosa in canine vivo-vitro preparations. *Am J Physiol* 1965; 209: 127-. In: Silen et al., *World J Surg* 1981; 5: 165-74.
147. Moody FG, Zalewsky CA, Larsen KR. Cytoprotection of the gastric epithelium. *World J Surg* 1981; 5: 153-163.

148. Townsley MC, Paradiso AM, Machen TE. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange in antral cells isolated from Necturus, rabbit and guinea pig. *Gastroenterology* 1988; 95: 302- . In: Schiessel R, Feil W, Wenzl E. Mecanismos de ulceração de estresse e implicações do tratamento. *Clín Gastroent Am N* 1990; 1: 101-122.
149. Beckel M, Kauffman JR. Gastric mucous gel thickness: effect of distention, 16 dimethyl prostaglandin E<sup>2</sup> and carbenoxolone. *Gastroenterology* 1981; 80: 851-64.
150. Lacy ER, Ito S. Rapid epithelial restitution of the rat gastric mucosa after ethanol injury. *Lab Invest* 1984; 51: 573-83. In Schiessel R, Feil W, Wenzl E. Mecanismos de ulceração de estresse e implicações do tratamento. *Clin Gastroenterol Am N* 1990; 1: 101-122.
151. Haglund U, Bulkley GB, Granger DE. On the pathophysiology of intestinal ischemia injury. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 321-24.
152. Patel A, Kaleya RN, Sammartano RJ. Pathophysiology of mesenteric ischemia. *Surg Clin N Am* 1992; 72: 31-41.
153. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin N Amer* 1992;72:65-83.
154. Wastell C, Nyhus LM, Donahue PE (ed.). *Surgery of the esophagus, stomach, and small intestine*. 5<sup>th</sup> ed. Boston: Little Brown. 1995. pp 420-29.
155. Mercer DW (Special comment) The gastric mucosal barrier. In: Wastell C, Nyhus LM, Donahue PE (ed.). *Surgery of the esophagus, stomach, and small intestine*. 5<sup>th</sup> ed. Boston: Little Brown. 1995. pp 429-30.
156. Larson MV, Ahlqvist DA, Karlstrom L. Intraluminal measurement of enteric mucosal perfusion. *Surgery* 1994; 115: 118-126.
157. Flynn Jr. W, Gosche JR, Garrison RN. Intestinal blood flow is restored with glutamine or glucose suffusion after hemorrhage. *J Surg Res* 1992; 52: 499-504.
158. Palmer RMJ. The discovery of nitric oxide in the vessel wall. *Arch Surg* 1993; 128: 396-401.
159. Chan KH, Mann KS, Lai ECS, Ngan J, Tuen H, Yue CP. Factors influencing the development of gastrointestinal complications after neurosurgery: Results of multivariate analysis. *Neurosurgery* 1989; 25: 378-82.
160. Bowen JC. Invited comment. In: Silen W, Merhav A, Simson JNL. The pathophysiology of stress ulcer disease. *World J Surg* 1981; 5 : 165-74.
161. Delaney JP. The paucity of arteriovenous anastomoses in the stomach. *Surgery* 1975; 78: 411-13.