

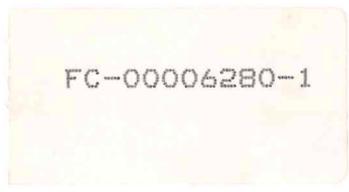
C 565830
R 1162420
05/10/99

FRANCISCO DE ASSIS AQUINO GONDIM

**TRANSECÇÕES MEDULARES ALTAS
INIBEM A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL EM RATOS
ACORDADOS.**

UFC	BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA
Nº. R 1162420	
05/10/1999	

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.



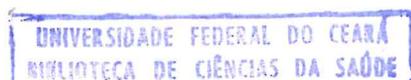
FC-00006280-1

TESE
616.83
6351
1999

Orientador: Francisco Hélio Rôla

Co-orientador: Armenio Aguiar dos Santos

Fortaleza, Ceará, Brasil, 1999



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Esta dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca do Centro de Ciências da referida Universidade.

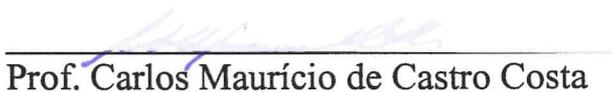


Francisco de Assis Aquino Gondim

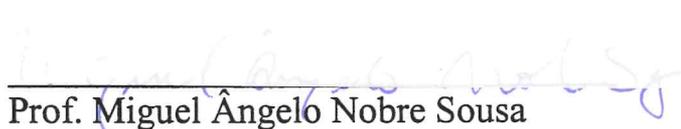
Dissertação aprovada em _____



Prof. Francisco Hélio Rôla



Prof. Carlos Maurício de Castro Costa



Prof. Miguel Ângelo Nobre Sousa

G635t GONDIM, Francisco de Assis Aquino.

Transecções medulares altas inibem a motilidade gastrintestinal em ratos acordados / Francisco de Assis Aquino Gondim - Fortaleza, 1999
209 f. : il

Orientador: Prof. Dr. Francisco Hélio Rôla

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Curso de Pós-Graduação em Farmacologia

1. Doenças do sistema nervoso central - medicina experimental 2. Esvaziamento gástrico - ratos 3. Trânsito gastrintestinal - ratos 4. Motilidade gastrintestinal - ratos 5. Lesão medular

CDD 616.88027

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha esposa, Gisele Ramos de Oliveira, aos meus pais, Wilcar e Layze, aos meus irmãos, Fernando e Maria de Lourdes, a Edite, a meus sobrinhos Paulo Marcelo, Marcos Levy e Fábio e meus cunhados Júnior e Rosângela.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Francisco Hélio Rola, por sua importante contribuição na minha formação científica e pessoal.

Aos amigos do Laboratório Escola Luís Capelo, (Erick, João Antônio, Estevânia, Moisés, Miguel, Diane, Raquel Dantas, Raquel Gondim, Hamilton, Cleonísio, Flávio, Paulo Roberto, Isadora, Manuela) pela cooperação na realização dos trabalhos e especialmente a José Ronaldo Vasconcelos da Graça, pelo companheirismo ao longo desses anos.

Ao Professor Armênio Aguiar dos Santos, testemunha das aflições que culminaram na realização desta tese.

À Professora Gisela Camarão, pela ajuda e paciência nos momentos mais difíceis da grade curricular do mestrado.

Ao Professor Carlos Maurício de Castro Costa, pela apoio em meus primeiros passos na pesquisa clínica e Semiologia Neurológica.

Ao Professor Odorico Moraes e aos colegas do grupo PET-Medicina, pelo apoio e incentivo à minha pesquisa.

Ao Doutor Chagas de Oliveira, diretor da SAMEAC cujo incentivo viabilizou a apresentação de nossos trabalhos no VIII European Symposium on Gastrointestinal Motility, Copenhagen, 1996 e na Fifth United European Gastroenterological Week, Paris, 1996.

Ao Doutor John B. Selhorst pelo incentivo que permitiu a continuidade dos meus estudos em Neurologia.

A meu pai (Wilcar Gondim) pela ajuda na revisão ortográfica do texto.

ÍNDICE:

LISTA DE TABELAS	07
LISTA DE FIGURAS	09
LISTA DE ABREVIACÕES	13
LISTA DE ANEXOS	14
RESUMO	15
ABSTRACT	18
INTRODUÇÃO	21
MATERIAIS E MÉTODOS	44
RESULTADOS	62
DISCUSSÃO	115
BIBLIOGRAFIA	134
ANEXOS	150

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Efeito de diferentes fármacos (atropina, diazepam, naloxona e L-NAME) sobre a recuperação de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal, em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular completa entre T₄ e T₅.

Página 90

TABELA 2: Efeito de diferentes fármacos (hexametônio, guanetidina, prazosin, ioimbina e propranolol) sobre a recuperação de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular completa entre T₄ e T₅.

Página 91

TABELA 3: Efeito da vagotomia subdiafragmática, gangliectomia celíaca + secção dos nervos esplâncnicos e adrenalectomia bilateral sobre a recuperação de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular completa entre T₄ e T₅.

Página 92

TABELA 4: Efeito de diferentes tratamentos farmacológicos (naloxona, atropina, L-NAME, hexametônio, ioimbina, prazosin, propranolol e guanetidina) sobre a pressão arterial média em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular completa entre T₄ e T₅.

Página 93

TABELA 5: Efeito de diferentes tratamentos farmacológicos (naloxona, atropina, L-NAME, hexametônio, ioimbina, prazosin, propranolol e guanetidina) sobre a frequência cardíaca em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular completa entre T₄ e T₅.

Página 94

LISTA DE FIGURAS

PROTOCOLO 1:

Figura 1: Efeito da transecção medular cervical completa sobre o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados, 15 minutos, 6 e 24 horas após a recuperação anestésica.

Página 66

Figura 2: Efeito da transecção medular cervical completa sobre o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados, 15 minutos, 6 e 24 horas após a recuperação anestésica.

Página 68

Figura 3: Efeito da transecção medular cervical completa sobre o trânsito intestinal de líquido em ratos acordados, 15 minutos, 6 e 24 horas após a recuperação anestésica.

Página 70

PROTOCOLO 2:

Figura 4: Efeito da transecção medular cervical completa sobre a recuperação de corante no estômago, intestino proximal e medial em

ratos acordados, 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a recuperação anestésica.

Página 76

Figura 5: Efeito da transecção medular torácica completa sobre a recuperação de corante no estômago, intestino proximal e medial em ratos acordados, 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a recuperação anestésica.

Página 78

Figura 6: Variações diárias no peso dos animais falso operados e dos animais submetidos à transecção medular cervical ou torácica imediatamente antes da TM (pré-lesão) e ao longo de 7 dias pós TM.

Página 80

PROTOCOLO 3:

FIGURA 7: Efeito da vagotomia subdiafragmática, adrenalectomia bilateral e gangliectomia celíaca + esplanicectomia sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 96

FIGURA 8: Efeito da administração diazepam sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 98

FIGURA 9: Efeito da administração de naloxona sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 100

FIGURA 10: Efeito da administração de hexametônio sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 102

FIGURA 11: Efeito da administração de atropina sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 104

FIGURA 12: Efeito da administração de L-NAME sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 106

FIGURA 13: Efeito da administração de guanetidina sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 108

FIGURA 14: Efeito da administração de prazosin sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 110

FIGURA 15: Efeito da administração de ioimbina sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 112

FIGURA 16: Efeito da administração de propranolol sobre a inibição da motilidade gastrintestinal 1 dia pós transecção medular torácica completa em ratos acordados.

Página 114

LISTA DE ABREVIACOES

C7- sétima vértebra cervical

D- 30% distal do intestino delgado

E- estômago

EG- esvaziamento gástrico

FC- frequência cardíaca

M- 30% medial do intestino delgado

N- número de animais

P- 40% proximal do intestino delgado

PAm- pressão arterial média

TM- transecção medular

TI- trânsito intestinal

TGI- trânsito gastrintestinal

T₁, T₄, T₅ - primeira, quarta e quinta vértebras torácicas

ANEXOS

- 1- Resultados individuais dos experimentos do protocolo 1.
- 2- Resultados individuais dos experimentos do protocolo 2.
- 3- Resultados individuais dos experimentos do protocolo 3.
- 4- Gondim F de AA, Oliveira GR & FH Rola. Complicações clínicas de lesões medulares. *Rev Bras Neurol* 1998, **34**(2): 47-54.
- 5- Gondim, F de AA, Graça, JRV, Oliveira *et al.* Complete spinal cord transection decreases gastric emptying and intestinal propulsion in awake rats. *Neurogastroenterol and motil* 1996, **8**(2): 167.
- 6- Gondim, F de AA, Graça, JRV, Oliveira *et al.* Decreased gastric emptying and gastrointestinal and intestinal transits of liquid after complete spinal cord transection in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998 **31**: 1605.
- 7- Gondim F de AA, Alencar HMP, Rodrigues CL, Graça JRV, Dantas RP, Ramos IC, Santos AA & FH Rola. Cervical and thoracic complete spinal cord transections delay gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Neurogastroenterology and Motility* 1998, **10**(5): 443.
- 8- Gondim F de AA, Oliveira GR, Graça, JRV, Gondim RBM, Alencar HMP *et al.* Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Neurogastroenterology and Motility* 1999, **11**(2): 93.
- 9- “Complete cervical or thoracic spinal cord transections delay gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats”, manuscrito submetido `a publicação (Spinal Cord, protocolo 2).

RESUMO:

Injúrias medulares determinam alterações marcantes nas funções digestivas. Entretanto, há uma relativa escassez de estudos sobre as modificações da motilidade no trato digestivo superior.

O presente trabalho demonstra os efeitos de transecções medulares (TMs) completas, cervicais (entre a sétima vértebra cervical e a primeira vértebra torácica) ou torácicas (entre a quarta e quinta vértebras torácicas) sobre o esvaziamento gástrico (EG), trânsito intestinal (TI) e trânsito gastrintestinal (TGI) de líquido em ratos Wistar acordados.

O estudo é constituído por 3 grandes secções, que representam a evolução de nossas investigações sobre o referido tema.

No primeiro bloco (protocolo 1, N = 65, 180-220 g) observamos que as taxas de EG, TI e TGI estão significativamente inibidas após a TM cervical (entre C7 e T₁) 15 minutos, 6 horas e um dia após a recuperação anestésica. Utilizamos na medição do EG a técnica descrita por Scarpignato *et al.* (1980). Empregamos u' a modificação da técnica descrita por Summers *et al* (1970) na medição do TI e u' a modificação da técnica descrita por Megens *et al* (1990) na medição do TGI. Observamos também nesse primeiro momento que alterações na motilidade e não eventuais alterações no padrão de secreção gástrica de HCl parecem ser determinantes na inibição do EG de líquido pós TM cervical.

Num segundo momento (protocolo 2, N = 121, 160-210 g), observamos que ao longo da primeira semana pós lesão medular o EG e o TGI são

significativamente inibidos por transecções medulares completas, tanto C7 e T1 como entre T4 e T5, mostrando que a inibição do TGI e do EG não ocorrem exclusivamente após a TM cervical, mas também após lesões torácicas. Na medição do EG e TGI, utilizamos u' a modificação da técnica descrita por Reynell & Spray (1956).

Ainda no protocolo 2, realizamos a secção bilateral do nervo ciático em cinco grupos de animais (N= 20), denominados "falsos paraplégicos". Nesses grupos de animais observamos um padrão de EG / TGI similar ao dos animais falso operados (submetidos apenas à laminectomia), demonstrando que a diminuição da atividade física, sozinha, não explica a inibição do EG e do TGI nos animais submetidos à TM.

No terceiro grupo de experimentos (protocolo 3, N = 122, 160-210), denominado protocolo 3, estudamos os mecanismos neurais envolvidos na inibição do EG e do TGI um dia após a TM torácica, em animais acordados.

A administração de diazepam ou naloxona não bloqueia o aparecimento do fenômeno, sugerindo que a presença de ansiedade ou a mediação de opióides não parecem ser fatores determinantes da inibição do EG e do TGI um dia após a TM torácica.

A administração endovenosa de hexametônio, entretanto, preveniu o desencadeamento do fenômeno, demonstrando que nele existe uma participação neural e ganglionar. A esplanicectomia + ganglionectomia celíaca também preveniu o fenômeno, sugerindo a participação de vias simpáticas.

A administração endovenosa de ioimbina e, em menor grau, de prazosin preveniu o aparecimento do fenômeno, sugerindo a ativação de receptores adrenérgicos α . A administração endovenosa de propranolol foi entretanto incapaz de alterar o fenômeno, fato que sugere uma possível especificidade da

mediação através de receptores α , sobretudo se considerarmos que a adrenalectomia bilateral foi incapaz de bloqueá-lo, mostrando que as glândulas adrenais não parecem atuar na sua mediação. Entretanto, a administração endovenosa de guanetidina foi incapaz de bloquear o fenômeno, sugerindo que ioimbina e prazosin possam ter uma ação sobre vias não adrenérgicas.

A vagotomia subdiafragmática também preveniu o fenômeno, apesar da administração de atropina ou L-NAME ter sido ineficaz. O efeito da vagotomia pode ser explicado por um possível efeito direto sobre a complacência gástrica, por modulação da atividade simpática, pois os nervos vagos carregam fibras adrenérgicas provenientes dos gânglios simpáticos espinhais em ratos ou por participação de vias vagais não colinérgicas.

Sobre as variáveis hemodinâmicas, a TM cervical ou torácica determinou uma queda da pressão arterial média (PAm), que persistiu nos três primeiros dias pós TM. Os valores da PAm, entretanto, voltaram aos níveis basais 7 dias pós TM. A frequência cardíaca permaneceu diminuída até 7 dias depois da TM torácica ou cervical.

Como conclusões:

- 1- A TM cervical inibe o EG, TI e TGI de líquido ao longo do primeiro dia pós lesão medular em ratos acordados;
- 2- TM altas (cervicais ou torácicas) determinam uma inibição significativa do EG e do TGI, ao longo da primeira semana pós lesão medular;
- 3- A inibição do EG e do TGI no primeiro dia pós TM parece ser mediada por vias neurais, através dos nervos esplâncnicos e gânglio celíaco, sensíveis à administração de hexametônio, vagotomia subdiafragmática, prazosin e ioimbina.

ABSTRACT:

Spinal cord injury leads to marked changes of the digestive functions. However, there is a limited amount of studies addressing the changes on the motility of the upper gastrointestinal tract.

The present study demonstrates the effects of spinal cord transections (SCTs), either cervical (between the seventh cervical and first thoracic vertebrae) or thoracic (between the fourth and fifth thoracic vertebrae) lesions on the gastric emptying (GE), intestinal transit (IT) and gastrointestinal transit (GIT) of liquid in awake Wistar rats.

The study is divided into three main sections, which represents the evolution of our investigations on the referred subject.

In the first section (protocol 1, N = 65, 180-220 g) we observed that the GE, IT and GIT are inhibited by cervical SCT (between C₇ and T₁) at 15 minutes, 6 hours and 1 day after anesthesia recovery. We utilized for the GE measurements the method described by Scarpignato *et al.* (1980). A modification of the method described by Summers *et al* (1970) was used for the IT measurements and a modification of the method described by Megens *et al* (1990) for the GIT measurements. We also observed at this point that the inhibition of GE of liquid caused by cervical SCT appears to be the result of motility changes rather than interference of gastric acid secretion changes.

In a second phase (protocol 2, N = 121, 160-210 g), we observed that GE and GIT are significantly inhibited after cervical or thoracic SCT (between C₇ and T₁ or between T₄ and T₅) throughout the first week after SCT. This demonstrates that the inhibition of GE or GIT did not occur exclusively after

cervical SCT. For the GE and GIT measurements, we used a modification of the technique described by Reynell & Spray (1956).

In the protocol 2, we also performed a bilateral section of the sciatic nerves in five groups of animals (N= 20), named "false paraplegic animals". This group had a pattern of GE /GIT similar to the sham operated group (submitted to laminectomy only), demonstrating that the decrease of physical activity, *per se*, does not explain the inhibition of GE and GIT after SCT.

In the third set of experiments (N = 122, 160-210), called protocol 3, we studied the neural mechanisms involved in the delay of GE and GIT one day after thoracic SCT.

The administration of diazepam or naloxone does not block the phenomenon, demonstrating that the presence of anxiety or opiate mediation do not appear to be the determinant of the GE / GIT inhibition.

The intravenous administration of hexamethonium, however, prevented the phenomenon, demonstrating the role of neural, ganglionar pathways. The celiac ganglionectomy and section of the splanchnic nerves also prevented the phenomenon, suggesting the participation of sympathetic pathways.

The *iv* administration of yohimbine and to a lesser extent of prazosin prevented the development of the phenomenon, suggesting the activation of α receptors. However, the *iv* administration of propranolol could not prevent the phenomenon, which suggests a possible α receptor specificity, especially if we consider that the bilateral adrenalectomy was also ineffective, showing that the adrenal glands are not involved in the mediation of the phenomenon. However, guanethidine was also unable to block the phenomenon, suggesting that yohimbine and prazosin may act through non adrenergic pathways.

The subdiaphragmatic vagotomy also prevented the phenomenon, despite the inefficacy of atropine or L-NAME administration. The vagotomy effect may be explained by a possible direct effect of vagotomy itself on the gastric compliance, modulation of the sympathetic nervous system activity since in rats the vagus nerves carry adrenergic fibers originated at the sympathetic ganglia or finally by the participation of noncholinergic vagal pathways.

Concerning the hemodynamic changes, the cervical or thoracic SCT caused a decrease in the mean arterial pressure levels which persisted throughout the first three days after SCT. However, mean arterial pressure returned to baseline levels within 7 days after SCT. In contrast, the heart rate persisted decreased until 7 days after SCT.

In conclusion:

1-Cervical SCT inhibits the GE, IT and GIT of liquid up to 1 day after SCT in awake rats;

2-High SCT (cervical or thoracic) caused a significant inhibition of the GE and GIT of liquid throughout the first week after SCT;

3-The GE / GIT inhibition one day after thoracic SCT appears to be mediated through neural pathways, through the splanchnic nerves and celiac ganglion, sensitive to subdiaphragmatic vagotomy and administration of hexamethonium, prazosin or yohimbine.

INTRODUÇÃO

I- HISTÓRICO, IMPORTÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA DA INJÚRIA MEDULAR:

Anualmente milhares de indivíduos de todas as faixas etárias são acometidos por injúrias medulares, eventos catastróficos e inesperados, cujas consequências persistirão durante o restante de suas vidas.

A Primeira Guerra Mundial serviu de palco para as primeiras grandes observações dos efeitos imediatos de lesões medulares, em razão do elevado número de indivíduos acometidos, praticamente nunca antes visto.

Mortalidade de 80 % nas primeiras semanas foi descrita nesse período, em grande parte consequência de infecções provenientes de escaras e da cateterização vesical. Praticamente, só sobreviviam vítimas de lesões parciais (1).

A melhoria da qualidade do atendimento médico, com a introdução da antibioticoterapia e melhores cuidados de enfermagem, modificou bastante o quadro a partir da Segunda Guerra Mundial (2) e em consequência atualmente constata-se uma reversão considerável do quadro. Em serviços especializados, espera-se que 94 % dos pacientes sobrevivam ao primeiro internamento hospitalar (1).

Estatísticas americanas mostravam uma população de aproximadamente 200.000 indivíduos em 1986, com uma incidência anual de mais de 10.000 casos, cuja sobrevida a cada dia aumenta (3). Presume-se, entretanto, que a

incidência seja bem maior, já que os protocolos de necrópsia em geral não são específicos para a detecção de lesões medulares.

Em países desenvolvidos, persistem durante os últimos 20 anos, como principais causas, os acidentes em veículos motorizados (45 %), seguidos por quedas (22 %), atos de violência (16 %) e participação em esportes (13 %) (1). Cerca de 82 % das vítimas são do sexo masculino e a idade média é 31 anos, sendo que aproximadamente 60 % deles estão na faixa etária de 16-30 anos (1).

As repercussões econômicas são igualmente catastróficas. Estatísticas americanas demonstram gastos de 50.000 dólares no primeiro ano e 500.000 dólares durante o restante da vida (4). Verbas para os programas de reabilitação, perda da produtividade do indivíduo para a comunidade e para a família, elevada incidência, especialmente em jovens, com posterior incapacitação para o trabalho, tornam o “prejuízo” incalculável. No total, o impacto econômico americano foi estimado em aproximadamente 4 bilhões de dólares por ano, em 1990 (5).

Em vista dos novos avanços, tem-se atualmente 2 grandes desafios:

1- descobrir um tratamento capaz de restaurar a função medular, contando como grande esperança as pesquisas no âmbito da regeneração da medula espinhal (6);

2- melhorar o manejo a longo prazo, portanto minimizando as complicações e tentando restaurar a saúde, o bem-estar, a independência e a produtividade de tais indivíduos (1).

II- PROGRESSÃO / FASES EVOLUTIVAS PÓS-INJÚRIA MEDULAR:

“Difícilmente se pode presenciar um fenômeno mais impressionante na fisiologia do sistema nervoso. Não há movimento de resposta nos membros flácidos, mesmo em caso de poder produzir-se o reflexo rotuliano, exceto talvez uma fraca e trêmula adução ou flexão do polegar ou do primeiro dedo do pé, só conseguida com injúrias de caráter extremo. Embora possa dizer-se que o polegar e o indicador constituem no campo sensitivo do membro aquilo que a delicada mancha amarela representa na membrana sensitiva da retina, um ferro quente espetado no polegar, no indicador ou na palma, é um estímulo absolutamente impotente, podendo apenas chegar a provocar uma débil flexão do polegar. O esmagamento de um dedo não tem um efeito maior. Mesmo um nervo aferente tão grande como o safeno interno, que contém algumas cinco mil fibras nervosas sensitivas, quando se lhe aplicam eletrodos e se lhe faz passar uma corrente, o que é absolutamente insuportável na língua, não produz resposta, nem provavelmente um mínimo movimento. Em todo o nervo poplíteo, representante de uma área sensível da pele que inclui toda a planta e grande parte dos lados da perna, a faradização intolerável pode ser aplicada sem provocar maior resposta. Torna-se difícil imaginar uma situação de bloqueio ou de torpor mais impassável: a sua profundidade de negação assemelha-se à que caracteriza, num exame superficial, o envenenamento por clorofórmio. No entanto, a respiração continua absolutamente normal, passando-se aproximadamente o mesmo com a circulação.” (7)

A descrição acima foi feita por Sherrington, em 1906 (8) e resume sua perplexidade diante da observação dos efeitos imediatos da transecção medular em macacos, durante o chamado CHOQUE ESPINHAL.

De suas observações, iniciadas no final do século XIX e que perduraram durante décadas, adveio o conceito mecanicista de que a depressão / abolição de reflexos abaixo do segmento atingido é consequência da súbita retirada da influência, predominantemente facilitatória, de vias supra-medulares descendentes (9). A maior duração e exuberância do choque espinal em espécies animais “mais evoluídas” (primatas) gerou a hipótese de que a depressão de vias filogeneticamente “mais evoluídas” seria o mecanismo preponderante (9).

O termo **choque espinal** aplica-se aos múltiplos fenômenos que acompanham a transecção anatômica ou fisiológica da medula espinal, que resulta na perda / depressão temporária de toda ou da maioria da atividade reflexa medular abaixo do nível da lesão, tendo sido descrito há mais de 150 anos por Hall (9). A morte precoce após a lesão induziu a designação errônea, inicial, de “permanente” extinção dos reflexos, preconizada por Bastian, na chamada lei de Bastian (9).

Apesar de um século de estudos em laboratórios experimentais e pesquisa clínica sobre o tema, até o momento nenhuma teoria anatômica / fisiológica explica totalmente esse intrigante evento, apesar do entendimento sobre o assunto ter evoluído consideravelmente nos últimos anos, melhorando, assim, o manejo dos pacientes vítimas de tal condição.

A transecção anatômica ou fisiológica é condição *sine qua non* para o estabelecimento do choque espinal e quanto mais acentuada a transecção mais

profundo o estado de choque, sendo que o segmento mais afetado é aquele mais próximo da lesão, guardando o mais distal alguma capacidade reflexa (9). Em seres humanos o evento dura dias-semanas, prolongando-se se ocorrerem infecções ou escaras (9). Em animais de laboratório a duração do choque espinhal é variada, sendo diretamente proporcional à “complexidade filogenética” do animal. Em ratos, os circuitos medulares simpáticos voltam a funcionar já no primeiro dia pós-injúria (10).

O quadro típico do choque espinhal é marcado pela perda da atividade somática sensorial e motora (reflexa e voluntária) abaixo do nível da lesão. O comprometimento dos reflexos autonômicos varia de acordo com o nível em que ela ocorre. Em lesões altas destaca-se a hipotensão arterial, pela perda súbita do tônus simpático, ocasionada pela supressão da comunicação dos centros supra-medulares com o simpático tóraco-lombar. Há, conseqüentemente, represamento de sangue nas vísceras abdominais e membros inferiores e perda do tônus simpático para o coração (11, 12, 13). Ocorre, ainda, disfunção vesical, geralmente determinando retenção urinária severa, que demanda o uso de sonda vesical (14). Em ratos, uma boa opção para a correção desse problema é a expressão da urina, mediante compressão manual da bexiga, realizada 3 vezes por dia (15).

Em que pese a maior ênfase dada às alterações sobre as porções distais ao segmento lesado, sabe-se que as porções próximas deste também sofrem os efeitos imediatos da transecção, sendo estas alterações conhecidas como fenômeno de Schiff-Sherrington (9).

Relatos em humanos descrevem uma depressão ascendente dos reflexos: perda transitória dos reflexos no membro superior, após lesões torácicas altas e

alterações da excitabilidade reflexa nos membros inferiores, após lesões ao nível de L₃ (9).

Ao final da fase de choque espinal, os reflexos medulares retornam sempre de forma anormal, ou nunca retornam. Em geral, estabelece-se, então, uma nova etapa, a chamada fase de **hiperreflexia**.

Durante a recuperação do choque espinal, retornam primeiramente - no cão e no gato - os reflexos motores e tendinosos, seguidos pelos reflexos em resposta à distensão mantida e à extensão forçada (7). No homem aparece um movimento trêmulo nos dedos dos pés, nas primeiras 48 horas pós-traumatismo, que não é modificado por estímulos externos (7). Após duas a três semanas, a estimulação da pele determina movimentos fracos de flexão das extremidades. Posteriormente reaparecem os reflexos tendinosos e os flexores tornam-se mais poderosos e facilmente provocáveis, em grandes áreas cutâneas (7).

Nessa fase destaca-se o desenvolvimento de hiperreflexia somática, o aparecimento do sinal de Babinski e espasticidade, indicativos de lesões crônicas do trato piramidal. Isto parece resultar do retorno desordenado da atividade dos neurônios motores medulares. Após a cessação súbita da mediação supra-medular (choque espinal), tais neurônios, agora não sujeitos à modulação dos centros superiores, estabeleceriam arcos reflexos medulares exacerbados, com resultante hiperreflexia (2, 16).

Ainda durante a Primeira Guerra Mundial observou-se que esses vigorosos movimentos de flexão, consequentes à volta dos reflexos flexores, são muitas vezes acompanhados por adução das coxas, esvaziamento da bexiga e sudorese profusa nos dermatômos inervados abaixo da lesão (17). Tal condição, menos conhecida que a hiperreflexia somática, é denominada **hiperreflexia autonômica**, sendo também uma seqüela significativa. O

alterações da excitabilidade reflexa nos membros inferiores, após lesões ao nível de L₃ (9).

Ao final da fase de choque espinhal, os reflexos medulares retornam sempre de forma anormal, ou nunca retornam. Em geral, estabelece-se, então, uma nova etapa, a chamada fase de **hiperreflexia**.

Durante a recuperação do choque espinhal, retornam primeiramente - no cão e no gato - os reflexos motores e tendinosos, seguidos pelos reflexos em resposta à distensão mantida e à extensão forçada (7). No homem aparece um movimento trêmulo nos dedos dos pés, nas primeiras 48 horas pós-traumatismo, que não é modificado por estímulos externos (7). Após duas a três semanas, a estimulação da pele determina movimentos fracos de flexão das extremidades. Posteriormente reaparecem os reflexos tendinosos e os flexores tornam-se mais poderosos e facilmente provocáveis, em grandes áreas cutâneas (7).

Nessa fase destaca-se o desenvolvimento de hiperreflexia somática, o aparecimento do sinal de Babinski e espasticidade, indicativos de lesões crônicas do trato piramidal. Isto parece resultar do retorno desordenado da atividade dos neurônios motores medulares. Após a cessação súbita da mediação supra-medular (choque espinhal), tais neurônios, agora não sujeitos à modulação dos centros superiores, estabeleceriam arcos reflexos medulares exacerbados, com resultante hiperreflexia (2, 16).

Ainda durante a Primeira Guerra Mundial observou-se que esses vigorosos movimentos de flexão, consequentes à volta dos reflexos flexores, são muitas vezes acompanhados por adução das coxas, esvaziamento da bexiga e sudorese profusa nos dermatômos inervados abaixo da lesão (17). Tal condição, menos conhecida que a hiperreflexia somática, é denominada **hiperreflexia autonômica**, sendo também uma seqüela significativa. O

paciente apresenta, nesses eventos, picos hipertensivos após distensão da bexiga ou de alças intestinais ou estímulos cutâneos (18). Tal fenômeno foi descrito pela primeira vez em 1890 por Bowlby (19), seguindo-se relatos posteriores (17, 20) com sua completa descrição. Ele resulta (do mesmo modo que a hiperreflexia somática) da perda do controle supra-medular sobre os centros simpáticos toraco-lombares. Estímulos sensoriais carreados pelos feixes espinotalâmicos e cordões posteriores trafegam em direção ao hipotálamo, sendo bloqueados ao nível da lesão (na maioria das vezes cervical ou torácica alta, entre T₅-T₆) e determinando uma hiperatividade simpática generalizada (21). Há uma súbita elevação da pressão arterial e espasmo arteriolar da pele e vísceras, ao nível da lesão. Com tal aumento da pressão arterial, barorreceptores no arco aórtico, corpos carotídeos e vasos encefálicos geram impulsos para o centro vasomotor, que em resposta originam dois arcos reflexos no tronco encefálico: 1- via núcleo motor do vago, estimulando receptores colinérgicos cardíacos, produzindo bradicardia; 2- inibitório descendente para as vias simpáticas na pele e circulação esplâncnica, que não atinge seu objetivo, por causa da lesão medular (22).

Antes dos avanços no manejo dos pacientes uma terceira fase evolutiva pós-injúria medular era comumente descrita, envolvendo uma falha gradual dos reflexos e desgaste muscular. A morte do doente geralmente sobrevinha após 3 anos de traumatismo (7). Tal evento resulta da absorção tóxica das escaras de decúbito e de infecções urinárias, com conseqüente sepse. Atualmente, na maior parte dos casos, em vez disto tem-se uma fase de recuperação, na qual podem ser observados reflexos extensores acentuados, poderosos, em doentes que têm lesão transversal completa da medula espinhal confirmada cirurgicamente (7).

III- ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES PÓS-INJÚRIA MEDULAR:

Desde o início do século, inúmeros estudos em animais experimentais (cães, gatos, ratos, coelhos) foram realizados sobre os efeitos imediatos e tardios de diversas formas (transecção, compressão) e níveis de injúria medular sobre a pressão arterial, vários parâmetros hemodinâmicos e atividade reflexa simpática (23-45).

Em ratos e cães anestesiados com uma mistura de uretana e cloralose, ou pentobarbital e em animais descerebrados, a transecção total ou compressão medular em níveis cervicais ou torácicos altos determina inicialmente um pico hipertensivo, com duração breve, de segundos a minutos, seguido de uma acentuada queda da pressão arterial (24, 28, 31, 33, 34, 35, 36, 41). A normalização dos níveis da pressão arterial não determina, entretanto, melhora do prognóstico, a longo prazo, em animais submetidos à injúria por compressão (30), apesar de melhorar a perfusão medular (36). Se a tentativa de melhorar os níveis da pressão arterial provocar hipertensão, há inclusive a possibilidade do desenvolvimento de hemorragia e edema (36).

Alterações eletrocardiográficas também já foram objeto de estudo de vários trabalhos (26, 28, 29, 31). Inicialmente ocorre taquicardia, que acompanha o pico hipertensivo, seguida por uma variedade de arritmias (26, 28, 29, 31), havendo controvérsia sobre a etiologia destas. Existem relatos demonstrando que a administração de atropina previne sua ocorrência (26), enquanto outros trabalhos demonstram também a participação do simpático

(31). Globalmente, as alterações imediatas dos parâmetros hemodinâmicos parecem resultado da perda do controle de vias descendentes reguladoras (27).

Além de alterações na pressão arterial e ECG, ocorre, imediatamente após a lesão medular torácica em ratos anestesiados com cloralose, uma diminuição de débito cardíaco e resistência vascular periférica e bradicardia (35). Não foram, entretanto, descritas alterações marcantes na pressão venosa central (35).

O longo período de hipotensão após a transecção medular total parece decorrer da perda da estimulação excitatória proveniente dos centros do tronco encefálico sobre os neurônios pré-ganglionares do simpático medular (46). Progressivamente a pressão arterial retoma os valores anteriores à injúria. Em ratos submetidos à transecção medular cervical, os níveis de pressão arterial voltam ao normal após 9 dias (38), enquanto em animais submetidos à transecção entre T₄ e T₅, esse retorno ocorre após 5 dias (15). A frequência cardíaca, entretanto, permanece diminuída, mesmo após a recuperação dos níveis da pressão arterial. Os mecanismos responsáveis pela volta da PA aos níveis pré-injúria ainda não estão claramente estabelecidos. Entretanto, não parece resultar de alterações na função dos barorreceptores ou na sensibilidade periférica às catecolaminas (45).

Em humanos, a queda da pressão arterial persiste por semanas, estando os pacientes sujeitos aos efeitos da hipotensão ortostática (47). Contudo, hipotensão severa, necessitando de tratamento clínico, só foi descrita em 20-30 % dos pacientes (11, 13). Alterações do controle da pressão arterial após a realização de manobras para avaliação do sistema nervoso autônomo, tais como “head-up tilting” também já foram descritas (48). A imobilização, *per se*, também já poderá contribuir para as síncope e vertigens observadas ao assumir o paciente a posição ortostática (14). Tal distúrbio deverá ser tratado com

condicionamento gradual, correção de depleção de eletrólitos, drogas vasoativas e mineralocorticóides (14). Baixos níveis de HDL também aumentam os riscos de distúrbios cardiovasculares em tais pacientes (49).

O efeito da transecção medular sobre a atividade simpática é um tópico controverso. Estudos em animais experimentais sugeriam que as alterações do sistema nervoso simpático variavam de órgão para órgão, mostrando diferentes graus de dependência em relação à estimulação de centros supra-medulares (10, 37, 42). Tais conclusões baseavam-se em observações que demonstravam que o propranolol determinava uma queda da frequência cardíaca em animais espinhais (42) e medições da atividade simpática em animais anestesiados com cloralose, droga que estimula a atividade simpática. Estudos posteriores demonstraram que a queda da frequência cardíaca em animais espinhais, induzida pelo propranolol, era resultante de uma possível ação sobre receptores imidazólicos (43), não demonstrando portanto a presença de tônus simpático para o coração em animais espinhais. Finalmente, a medição da atividade simpática em ratos espinais torácicos acordados demonstrou uma diminuição da atividade simpática renal (41), invalidando, portanto, as conclusões anteriores, resultantes de observações em ratos anestesiados com cloralose, que demonstravam que a atividade simpática renal dobrava após a transecção medular cervical (10). Estudos em humanos também confirmaram a diminuição da atividade simpática após a transecção medular (50, 51). Apesar da diminuição da atividade simpática, o equilíbrio do sistema nervoso autônomo, no que se refere à regulação da função cardíaca, ainda permanece, em virtude de uma diminuição da atividade parassimpática (51), pelo menos em pacientes com quadriplegia em fase crônica pós lesão medular (51).

Outra importante alteração do controle do sistema cardiovascular após injúrias medulares chama-se **hiperreflexia autonômica**. Nessa condição, o paciente com injúria medular crônica apresenta picos hipertensivos acompanhados por bradicardia, após distensão da bexiga ou de alças intestinais ou estímulos cutâneos nociceptivos (18). Estímulos sensoriais carreados pelos feixes espinotalâmicos e cordões posteriores trafegam em direção ao hipotálamo, sendo bloqueados ao nível da lesão (na maioria das vezes cervical ou torácica alta, entre T5-T6) e determinando uma hiperatividade simpática generalizada (21). Há, então, um pico hipertensivo, acompanhado por uma resposta vagal reflexa, que determina bradicardia.

Recentemente foram desenvolvidos modelos experimentais de hiperreflexia autonômica (15, 39). Nesses estudos mostrou-se, em ratos espinhais acordados, que a distensão vesical determina hiperreflexia autonômica, que é mais intensa no primeiro dia após transecção cervical completa (39). Tal resposta é bloqueada pela administração prévia de hexametônio, que não determina uma queda da pressão arterial nesses animais (39). Em outro modelo, demonstrou-se que a distensão colônica por um balão inflável também determina episódios de hiperreflexia autonômica, mais intensos no primeiro dia, diminuindo na primeira semana e tornando-se mais intensos que no primeiro dia, 30 dias após a transecção medular torácica completa (15). Tal ampliação do efeito parece decorrer da reorganização sináptica na medula espinhal, propiciando a geração de descargas simpáticas mais exacerbadas (45). A administração de antagonistas de receptores do glutamato (NMDA e AMPA) parece abolir a resposta de hiperreflexia na fase crônica (45). Tais achados sugerem a participação do glutamato como

neurotransmissor excitatório e exacerbador da hiperreflexia autonômica em ratos espinhais, 30 dias após transecções medulares torácicas completas (45).

IV- ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS PÓS-INJÚRIA MEDULAR:

A crença inicial de que as funções gastrintestinais permanecem normais após lesões medulares, exceto por disfunções no cólon e reto (52) foi posteriormente substituída por abundantes relatos das mais diversas formas clínicas. O aumento da sobrevivência de pacientes com lesões medulares parece ser uma das razões principais para tal mudança de conceitos.

Atualmente, estima-se que até 10 % das mortes de pacientes vítimas de lesões medulares são consequência de complicações gastrintestinais (53). O conhecimento de tais complicações, somado à investigação dos mecanismos etiopatogênicos e busca de terapias eficazes, constituem, portanto, um novo desafio para possibilitar o manejo mais adequado, com melhora da qualidade de vida de tais pacientes.

As complicações gastrintestinais podem ser divididas de acordo com o nível da lesão (cervical, torácica, lombar) e fase evolutiva (aguda, crônica). Seu reconhecimento é dificultado pelas alterações na sensibilidade abdominal, que em última instância dificultarão a determinação da etiologia, dada a presença de quadros clínicos bastante diversos ao da apresentação “clássica” em indivíduos sem injúria medular (53).

No primeiro mês pós-injúria (fase aguda) e principalmente durante a fase de choque espinal, destacam-se anormalidades na função hepática, sangramentos gastrintestinais e distensão gástrica e ileal como complicações comuns (14). Os sangramentos gastrintestinais ocorrem em até 20 % dos

pacientes agudamente injuriados, não existindo relatos de incidências similares em outros grupos de pacientes após doenças catastróficas (54, 55).

Estima-se que a incidência de distensão ileal ou gástrica na primeira semana após lesão torácica alta ou cervical seja de 10 % (55, 56, 57). Íleo paralítico aparece como complicação mais frequente em injúrias cervicais ou torácicas altas e em pacientes com deficits neurológicos completos, estando, assim, sua duração, severidade e tempo de início relacionados com o nível e a severidade da lesão - parcial ou total (55). Disfunção hepática não específica, sem hiperbilirrubinemia, manifesta-se durante as primeiras semanas após lesões medulares, em até 50 % dos pacientes (14).

Impactação fecal é a principal complicação da fase crônica (55). Ainda nesta fase, sintomas gastrintestinais capazes de alterar o estilo de vida ou necessitar de tratamento crônico foram descritos em 27 % dos pacientes (58). Hemorróidas (74 %), distensão abdominal (43 %) e hiperreflexia autonômica oriunda do trato gastrintestinal têm maior incidência, apesar de determinarem um menor impacto sobre a qualidade de vida (58). Vinte e três por cento dos pacientes necessitam de pelo menos uma admissão hospitalar por problemas gastrintestinais, que têm incidência aumentada com o tempo (58).

A síndrome da disfunção da motilidade gastroduodenal também já foi descrita em 3 trabalhos (59, 60, 61) com sintomas de náuseas, dor e vômitos. Entretanto, um recente trabalho em humanos foi incapaz de demonstrar diferenças na atividade gástrica mioelétrica pré ou pós-prandial (62). Alterações nas taxas de esvaziamento gástrico são, porém, um tópico controverso na literatura, sendo de nosso conhecimento 6 trabalhos em humanos na fase crônica pós injúria medular, todos com um número pequeno de indivíduos e resultados bastante divergentes: 4 relatando inibição do esvaziamento gástrico

de líquidos ou sólidos, enquanto outros dois não demonstrando alterações (61, 63, 64, 65, 66, 67). Não é do nosso conhecimento a existência de nenhum estudo em animais experimentais sobre esse tópico.

Disfunções de intestino grosso, ânus e reto já são, ao contrário, bem melhor esclarecidas: disfunções do ânus e reto, tais como alterações funcionais esfíntéricas, determinando incontinência ou impactação fecal (68), bem como lentificação do trânsito no intestino grosso (69, 70), alterações na complacência do sigmóide (71), aumento dos picos de contração colônica e ausência do reflexo gastrocólico (72). Uma recente estudo em seres humanos, entretanto, mostra que o efeito da transecção varia regionalmente, alterando a atividade fásica motora e o trânsito pós-prandial no cólon descendente, apesar da motilidade do sigmóide permanecer preservada (73). Em ratos, a TM torácica determina uma diminuição marcante da motilidade do cólon distal nos primeiros dias pós TM, retornando gradualmente aos níveis basais após 7 dias (74).

Em um trabalho recente, Glickman (75) demonstrou o impacto dos distúrbios colônicos na qualidade de vida dos pacientes com lesões medulares. Nesse estudo, a maioria dos pacientes necessitava de utilizar mais de um método alternativo para a normalização da frequência de defecação.

Em centros especializados, a incidência de complicações gastrintestinais vem diminuindo após a introdução de novas técnicas, tais como a neuroestimulação transabdominal - NET (76), capaz de prevenir a ocorrência de íleo paralítico, dilatação gástrica e obstrução intestinal em um grande número de pacientes. Além disso a NET parece diminuir a utilização de sondas nasogástricas e prevenir as seqüelas da distensão abdominal aguda e a restrição

de movimentos respiratórios. A produção de movimentos intestinais, 3 dias pós TM, mostra uma aparente melhora do arco reflexo medula - trato GI (76).

V- ALTERAÇÕES EM OUTROS SISTEMAS:

As complicações de lesões medulares não são restritas aos aparelhos digestivo e cardiovascular. Virtualmente todos os órgãos e sistemas são afetados de alguma forma, especialmente na fase crônica, em virtude das alterações autonômicas e metabólicas, resultantes da interrupção das vias descendentes supramedulares. Abordarei apenas sumariamente as complicações em outros sistemas. Para uma revisão mais completa das complicações agudas e crônicas existem vários manuscritos disponíveis na literatura médica (1, 14, 77-80).

Uma das mais importantes complicações neurológicas crônicas é a espasticidade, que pode causar futuramente fraturas ósseas e escaras de pressão (81, 82). Se a espasticidade interfere com as atividades diárias, exercícios de estiramento são indicados. Se estes se mostrarem ineficazes, benzodiazepínicos, baclofeno e dantrolene, ou em último caso cirurgia são indicados (81, 82).

Escaras de decúbito / pressão constituem um problema significativo, pois infecções de partes moles são uma das causas mais comuns de febre e infecção em pacientes hospitalizados (83, 84), com uma prevalência de 50 % a até mesmo 100 % dos pacientes em algum episódio durante o tratamento (85). Quando infectadas, associam-se com osteomielite e abscessos contíguos, ocorrendo até mesmo em escaras cicatrizadas (83). São também uma das principais causas de sepse (86).

Catabolismo ocorre agudamente após a injúria medular, podendo ser acentuado pela presença de infecção (87). Entretanto, tais estudos não foram

bem controlados, sendo incapazes de mostrar uma maior alteração metabólica pós injúria medular em comparação com outras situações clínicas. Alterações no metabolismo da glicose já foram relatados, mas estudos mais detalhados não confirmaram tais resultados (88). Entretanto intolerância à glicose, associada com altos níveis de insulina e resistência periférica parece estar associada com alterações na relação gordura / massa corporal total (88).

Complicações do trato urinário figuram entre as principais causas de morbidade e mortalidade (83). Mesmo com a melhoria das técnicas de manejo, a bexiga neurogênica persiste como uma grave complicação. Durante o período de choque espinal a diminuição ou ausência de excitabilidade vesical determina distensão vesical com conseqüente retenção urinária e incontinência (14). Se a lesão do neurônio superior se estabelece, o reflexo vesical pode tornar-se automático, podendo ser realizado um treinamento para a automatização por percussão supra-púbica ou puxando-se os pêlos pubianos (14). Betanecol pode ser utilizado como terapêutica auxiliar (89).

Durante a Primeira Guerra 80 % dos pacientes morria de pielonefrite (90). Entre as décadas de 40 e 60 a situação melhorou: 20 a 75 % das mortes em pacientes vítimas de injúrias medulares eram consequência à falência renal com pielonefrite, amiloidose e hipertensão como causas mais comuns (14). Atualmente a situação melhorou bastante, principalmente nos países desenvolvidos, sendo que atualmente a maioria das mortes na fase aguda ocorrem por distúrbios respiratórios e a tendência de morte por distúrbios renais vem declinando bastante.

Priapismo pode ser complicação inicial, sendo associado com lesões completas e tratado com benzodiazepínicos, mas o curso clínico não bem estabelecido (14). As alterações na esfera sexual variarão de acordo com o

nível da lesão. Lesões altas ainda permitirão ereções reflexas, que podem permitir intercurso sexual (1). Pacientes com lesões baixas terão maior chance de ereções psicogênicas, com maior chance de ejaculação, mas menor taxa de ereção reflexa (1). A potência poderá ser melhorada com o uso de prótese peniana, constrição à vácuo ou injeção medicamentosa (1). Estudos em mulheres são mais escassos, mas a maioria das mulheres e homens permanecem ativos (pelo menos nos países desenvolvidos) após injúrias medulares (91). Em países desenvolvidos, a crença inicial em aumento de divórcios entre paraplégicos parece não ser tão verdadeira, apesar das mulheres terem maior probabilidade de perder seu cônjuge que os homens (92, 93). Quanto à fertilidade, a maioria dos homens com lesões totais são inférteis (1), com variadas anormalidades nos espermatozoides: número, motilidade, células anormais e diminuição na carnitina espermática (14). Mulheres tem geralmente amenorréia por vários meses após a injúria, recobrando posteriormente a fertilidade. A gravidez pode ser complicada por hiperreflexia autonômica e o início do trabalho de parto pode ser de difícil detecção (1).

Pacientes com cateterização a longo prazo (por pelo menos 10 anos) tem associada uma maior incidência de metaplasia vesical escamosa e câncer que a população normal (94).

Complicações respiratórias são uma das causa maiores de morbidade e mortalidade em pacientes na fase aguda, suplantando atualmente as complicações urológicas (14). Destaca-se pneumonia em quadriplégicos, apesar das infecções e outras complicações serem menos comuns (14).

Lesões torácicas altas ou cervicais, paralisia dos músculos intercostais, abdominais ou diafragma podem determinar falência respiratória aguda (95).

Após o estado agudo, retenção de secreções, atelectasia e pneumonia podem rapidamente complicar o quadro clínico (14).

Depressão pode vir associada com a dor crônica e aumento das disfunções digestivas (14). Entretanto não segue necessariamente o curso evolutivo da doença, sendo que a maioria dos indivíduos com lesões crônicas em países desenvolvidos não sofrem de depressão (96, 97). Os sintomas de depressão são relacionados com o isolamento social e desemprego, não sendo estabelecida até o momento nenhuma relação direta entre depressão e incapacidade (98). A taxa de suicídio é entretanto superior à da maioria da população (99, 100).

Todos os fatores acima ressaltados contribuem para uma menor expectativa de vida, apesar de todos os avanços no manejo a longo prazo (101). Mesmo nos países desenvolvidos, os níveis de qualidade de vida são inferiores ao da população em geral (102), todavia a maioria dos pacientes com lesões crônicas ainda qualifica sua qualidade de vida como boa ou excelente (102).

VI- OBJETIVOS:

Apesar do vasto número de relatos sobre as alterações nas funções digestivas após injúrias medulares (52-76), há uma escassez de estudos sobre as alterações da motilidade nas porções superiores do trato digestivo. Basicamente só existem estudos clínicos, que apresentam profundas limitações. As amostras utilizadas são bastante heterogêneas no tocante aos mecanismos etiopatogênicos, aos níveis da lesão (cervical alta / baixa, torácica alta / baixa, lombar), ao grau de injúria (total ou parcial), ao tempo decorrido entre a injúria e a realização do estudo (variando de alguns meses a décadas) e sexo. Nesses estudos foi relatada a presença da síndrome da disfunção da motilidade gastroduodenal (59, 60, 61) e inibição do esvaziamento gástrico de líquido ou sólidos (61, 63-65, 103). Entretanto dois outros autores não encontraram alterações significativas do esvaziamento gástrico em pacientes vítimas de injúria medular crônica (66, 67).

Não é do nosso conhecimento a existência de estudos sobre as alterações do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito intestinal (TI) ou trânsito gastrintestinal (TGI) de líquido em animais experimentais. O presente trabalho teve portanto como objetivos:

- 1- Estudar os efeitos de transecções medulares completas, cervicais (entre a sétima vértebra cervical e a primeira vértebra torácica - C7 e T1) ou torácicas (entre a quarta e quinta vértebras torácicas - T4 e T5) sobre o EG, TI e TGI de líquido em ratos acordados, ao longo da primeira semana pós-TM. Tal modelo

permite a realização de lesões medulares padronizadas, evitando assim a introdução de diversas outras variáveis, que poderiam dificultar a interpretação dos experimentos.

2- Estudar as possíveis vias neurais envolvidas nas alterações do EG, TI e TGI de líquido em ratos acordados, ao longo do primeiro dia pós-TM torácica.

3- Estudar as alterações hemodinâmicas imediatas e crônicas após transecções medulares cervicais e torácicas nos diversos protocolos.

MATERIAIS E MÉTODOS

PROTOCOLO 1

Estudo das alterações do EG, do TI e do TGI de líquido e Pressão arterial média (PAm), 15 minutos, 6 e 24 horas após a transecção medular (TM) cervical completa em ratos acordados.

Todos os procedimentos cirúrgicos e tratamentos experimentais nos 3 protocolos experimentais foram conduzidos de acordo com o "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" DHEW Publication No (NIH) 85-23, Bethesda, MD.

Os resultados dos experimentos do protocolo 1 foram publicados na forma de comunicação preliminar e resumo, tendo sido apresentados no VIII European Symposium on Gastrointestinal Motility, Copenhagen, Dinamarca, 1996 (104, 105).

Procedimentos cirúrgicos.

Os experimentos foram realizados em 65 ratos Wistar, machos, pesando entre 180 e 220g. Os animais foram mantidos em jejum, com livre acesso à água, até duas horas antes do experimento. Foram inicialmente anestesiados com éter e receberam uma dose de atropina (0,5 mg/kg, *ip*), pois a atropina parece prevenir distúrbios respiratórios após a transecção medular (39). Posteriormente verificou-se que a administração de atropina

não é indispensável para a sobrevivência dos animais, quando estes são anestesiados com éter. Portanto, nos demais protocolos (protocolos 2 e 3) esse fármaco não foi utilizado.

Duas cânulas de polietileno (PE 50), contendo heparina (500 U/ml), foram então inseridas, uma na veia jugular externa esquerda (usada para sacrificar os animais, ao fim do experimento) e a outra na artéria carótida direita (para a medição da pressão arterial média (PAm)). Uma pequena incisão possibilitou a fixação da porção terminal dessas cânulas, mediante sutura, na região dorsal dos animais. Depois desses procedimentos iniciais, a sétima vértebra cervical (C7) e a primeira vértebra torácica (T1) foram cuidadosamente expostas, através de uma incisão mediana dorsal. A transecção medular completa foi então obtida mediante a utilização de uma tesoura cirúrgica. O sangramento produzido - de pequenas proporções - foi interrompido após 10-15 segundos. A lesão foi, então, avaliada através de uma lente com magnificação de 10 x, acoplada a uma lâmpada. Tal procedimento resultava na remoção de um segmento medular com espessura de 1-2 mm. A presença de transecção completa foi confirmada em todos os casos, pela inspeção da lesão e pela ausência de movimentos voluntários e reflexos e nocicepção, abaixo do nível da lesão. Imediatamente após a transecção, os ratos foram mantidos em um recipiente aquecido, para recuperação cirúrgica e anestésica, cuidadosamente observados em relação ao possível aparecimento de "stress" respiratório ou circulatório. Geralmente os animais mostravam-se acordados e movimentavam-se (usando os membros anteriores) 15 min após a cirurgia. Foram considerados saudáveis aqueles animais sem "stress" respiratório e que exibiam

comportamento exploratório quando removidos de suas gaiolas, segundo o conceito de Osborn (39).

Os animais submetidos à medição do EG, do TI e do TGI, 15 min após recuperação anestésica, não receberam o pré-tratamento com atropina, de forma a evitar os efeitos imediatos desse fármaco sobre a motilidade gastrintestinal.

Os animais submetidos a medições de EG, TI e TGI um dia após a recuperação anestésica foram submetidos a procedimentos adicionais. Dado que a transecção medular altera a micção normal, realizamos a cateterização vesical com um tubo de polietileno (PE 50), mediante uma incisão abdominal lateral, antes da transecção medular (39). O catéter vesical foi conectado a um dedo de luva cirúrgica, a fim de manter-se o sistema estéril e medir-se o volume urinário. Os animais desse grupo receberam uma dose de antibiótico intra-peritoneal, duas vezes por dia (penicilina procaína, 30.000 UI/kg).

Os animais falso-operados foram cirurgicamente preparados da mesma forma que os animais submetidos à transecção medular, incluindo o mesmo tempo de duração da anestesia, administração de atropina (exceto para as medições de EG, TI e TGI, 15 min após a recuperação anestésica) e laminectomia, segundo Meshkinpour (71). O intervalo de tempo decorrido entre a recuperação anestésica e o início da medição do EG, do TI ou do TGI (administração da refeição teste) também foi de 15 min, 6 ou 24 h, tanto nos animais espinhais quanto nos falso-operados, tendo sido preparados, portanto, 3 grupos de animais falso-operados.

Medição do esvaziamento gástrico (EG).

A metodologia para a medição do EG foi essencialmente uma modificação da técnica descrita por Scarpignato *et al.* (106).

Inicialmente, um volume de 1,5 ml da refeição teste, contendo um corante não absorvível (0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose) foi introduzido, por meio de uma sonda oral, no estômago, com auxílio de um tubo metálico, removido imediatamente após a liberação da refeição teste dentro do estômago. Os animais foram sacrificados, por meio de injeção endovenosa de tiopental, 10 minutos após a administração da refeição teste. Mediante laparotomia mediana, o estômago foi exposto e após ligaduras obstrutivas ao nível do piloro e cárdia (nessa ordem) foi em seguida removido.

Após serem removidos, os estômagos foram, então, colocados em um recipiente contendo 100 ml de 0,1 N NaOH, cortados em pequenos pedaços e homogeneizados durante 30 segundos. A suspensão foi deixada em repouso por 20 minutos, à temperatura ambiente e 10 ml do sobrenadante foram centrifugados durante 10 minutos (2800 rpm). Proteínas em 5 ml do homogenato foram precipitadas com 0,5 ml de ácido tricloroacético (20% wt:vol) e a seguir centrifugados durante 20 min (2800 rpm). Finalmente, 3 ml do sobrenadante foram adicionados a 4 ml de solução 0,5 N de NaOH.

A absorbância da amostra foi determinada a 560 nm e expressa em densidades ópticas (D.O.). Uma curva de diluição foi feita em cada experimento, para evitar erros decorrentes de pequenas variações diárias na determinação da absorbância da solução de fenol vermelho padrão. O coeficiente linear de diluição da curva (a) foi estabelecido para cada experimento e usado para determinar a concentração da solução (C), medida

em densidades ópticas e lida a 560 nanômetros e por conseguinte a quantidade de corante fenol vermelho (m) recuperada de cada estômago ($m = C \times \text{volume}$)

A percentagem de esvaziamento gástrico para cada animal (EG %) foi calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{EG \%} = 1 - \frac{\text{QFVE (x)}}{\text{QFVE (p)}}$$

onde EG= esvaziamento gástrico; QFVE(x) a quantidade de fenol vermelho recuperada do estômago teste e QFVE (p) a quantidade média de fenol vermelho recuperada dos estômagos-padrão.

Animais sacrificados imediatamente após a administração da refeição teste serviram como estômago padrão (100% de fenol vermelho no estômago).

A lesão medular poderia interferir com a secreção de ácido no estômago e, por esta forma, alterar a medição do esvaziamento gástrico (106). Para excluir essa possibilidade, ranitidina (10 mg/kg, Glaxo) foi administrada *ip* (30 min antes da refeição), para 2 grupos de animais, 6h depois da lesão medular.

Medição do trânsito gastrintestinal (TGI).

Para a medição do trânsito gastrintestinal utilizamos u' a modificação do método sugerido por Megens (107). Depois de ligarmos as porções

terminais de piloro e cárdia para a medição do EG, o intestino delgado - da junção gastroduodenal ao ceco - foi cuidadosamente removido e levemente distendido sobre uma mesa plana. Pequenos cortes de tesoura foram, então, feitos ao longo de todo o intestino delgado e NaOH a 0,1N foi adicionado ao conteúdo proveniente do interior do intestino, de forma que assim visualizávamos o ponto mais distal alcançado pela solução de fenol vermelho, após a alteração da coloração característica da reação do corante fenol vermelho com NaOH. O comprimento total do intestino delgado e a distância atingida pelo corante ao longo dele foram, então, medidos. Como os intestinos tinham comprimentos similares ($110,3 \pm 4,1$ cm), o trânsito gastrointestinal (TGI) foi definido como:

$(\text{Distância atingida pelo corante} / \text{comprimento total do intestino delgado}) \times 100.$

Medição do trânsito intestinal (TI).

A medição do TI foi realizada de acordo com uma modificação do método sugerido por Summers (108). Seis grupos de animais foram preparados da mesma forma como no protocolo anterior (3 grupos de animais com lesão medular cervical e medição do trânsito 15 min, 6h e 1 dia após a recuperação anestésica, juntamente com os respectivos 3 grupos de falso operados).

Após jejum de 12 horas, os animais desse grupo foram anestesiados com éter e após laparotomia mediana uma fístula foi produzida no fundo gástrico. Uma cânula de polietileno (PE 50) foi então posicionada e fixada nos 2 cm iniciais do duodeno, após o piloro. A fístula gástrica foi então

ocluída mediante sutura transversa com fio 6.0, que também serviu para manter a cânula posicionada no duodeno. A porção distal da cânula foi então conduzida pelo tecido subcutâneo, por um trocáter até o dorso do animal, sendo fixada mediante sutura. Decorridas 12 horas de jejum, os animais foram então novamente anestesiados com éter e em seguida submetidos aleatoriamente à TM ou falsa-operação.

Para a medição do TI, um volume de 1,0 ml de fenol vermelho (0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose) foi introduzido diretamente dentro do duodeno e os animais sacrificados após 10 minutos, mediante administração endovenosa de tiopental. O intestino delgado - da junção gastroduodenal ao ceco - foi cuidadosamente removido e levemente distendido sobre uma mesa plana. Pequenos cortes de tesoura foram então feitos ao longo de todo o intestino delgado e NaOH a 0,1N foi adicionado ao líquido proveniente do interior do intestino, de modo semelhante ao observado no protocolo de medição do trânsito gastrintestinal, descrito na secção anterior. O trânsito intestinal (TI) foi definido como:

$$\left(\frac{\text{Distância atingida pelo corante}}{\text{comprimento total do intestino delgado}} \right) \times 100.$$

Pressão arterial média (PAm).

Para a medição da PAm, a cânula inserida na artéria carótida direita foi conectada a um manômetro de mercúrio, antes, durante e após a TM cervical completa.

Análise estatística.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão. Estatística descritiva foi aplicada para cada grupo de experimentos. A análise de variância One-way ANOVA, seguida pelo teste de Student-Newman-Keuls foram utilizados na comparação do EG, do TI e do TGI e a análise de variância Anova on Ranks na comparação dos volumes gástricos dos vários grupos. Diferenças foram consideradas significativas se $P < 0,05$.

PROTOCOLO 2

Estudo das alterações de EG, TGI de líquido e Pressão arterial média (Pam) e Frequência Cardíaca, 30 minutos, 6 horas, 1,3, e 7 dias após transecção medular completa (cervical ou torácica), em ratos acordados:

Os resultados dos experimentos do protocolo 2 foram publicados na forma de resumo (109) e apresentados no IX European Symposium on Neurogastroenterology and Motility, Maastricht, Holanda, 1998.

Procedimentos cirúrgicos, desenho experimental e cuidados diários.

Os experimentos do protocolo 2 foram realizados em 121 ratos Wistar, machos, pesando entre 160-210 g. O EG e o TGI foram medidos 30 minutos, 6h, 1, 3 e 7 dias após a intervenção cirúrgica. Os animais foram mantidos em jejum durante 16 horas, antes da medição do EG e do TGI, mas com livre ingestão de água, até 2 horas antes das medições. Eles foram anestesiados com éter e após laminectomia a sétima vértebra cervical (C7) e a primeira torácica (T1) ou a quarta (T4) e quinta (T5) vértebras torácicas foram cuidadosamente expostas, através de uma incisão dorsal mediana, seguindo-se a transecção medular, realizada por meio de uma tesoura cirúrgica. Os animais falso-operados foram igualmente submetidos à laminectomia, mas sem a subsequente transecção medular (71). O

sangramento era interrompido em aproximadamente 10-15 segundos. Assim como no protocolo 1, a lesão foi inspecionada mediante o uso de uma lente com aumento de 10 x, acoplada a uma lâmpada e os mesmos parâmetros indicativos de lesão completa foram observados logo depois da recuperação anestésica (paraplegia, perda da nocicepção e dos reflexos somáticos abaixo do nível da lesão, além de retenção urinária).

Imediatamente depois desse procedimento cirúrgico, os animais foram mantidos em recipientes aquecidos e monitorizados para possíveis sinais de "stress" respiratório / cardiovascular. Em geral, estavam ativos, acordados e movimentando-se (usando as patas anteriores) 20 minutos depois da transecção. Foram considerados saudáveis aqueles que preenchiam os mesmos critérios observados no protocolo 1. Todos os animais receberam penicilina procaína, 30.000 UI/kg, *ip*, uma vez ao dia e foram mantidos em gaiolas separadas, alimentados com ração padrão de laboratório e com livre acesso à água. A ração foi triturada, especialmente nos primeiros dias após a transecção medular, para facilitar sua alimentação. Em geral eles alimentavam-se espontaneamente já no primeiro dia depois da cirurgia. Regularmente realizávamos a limpeza da pele desses animais e a bexiga de cada um era esvaziada, 3 a 4 vezes por dia, mediante compressão manual do abdômen na região vesical (16). Os animais também receberam 5 ml de salina estéril subcutânea, 6h após a cirurgia, para promover a hidratação inicial. Por volta do meio dia, os animais do grupo destinado à medição do EG e do TGI, 7 dias após a TM, eram diariamente pesados.

Para avaliar os efeitos da paraplegia isoladamente (sem a presença do choque espinhal, pós TM), um grupo de animais foi especialmente preparado (animais falso-operados paraplégicos). Eles foram submetidos à

secção bilateral do nervo ciático (mediante incisões lombares seguida por laminectomia torácica.

Medição do EG e doTGI.

Para a medição do EG e do TGI, utilizamos u' a modificação da técnica descrita por Reynell e Spray (110).

Primeiramente, 1,5 ml da refeição-teste, contendo um marcador não absorvível (0,5 mg/ml de uma solução de fenol vermelho em glicose a 5%) foi introduzido no estômago, mediante sonda nasogástrica, removida imediatamente após o término de sua administração. Os animais foram, então, sacrificados, por deslocamento cervical, 10 minutos após a administração da refeição teste. O estômago e o intestino delgado foram, em seguida, expostos, mediante laparotomia, clampeados ao nível de piloro, cárdia e íleo terminal e em seguida removidos. O estômago e o intestino delgado - da junção gastroduodenal ao ceco - foram cuidadosamente estendidos, ao lado de uma fita métrica em uma mesa plana e divididos em 4 segmentos: 1- estômago 2- 40% iniciais do intestino delgado 3- 30 % mediais do intestino delgado e 4- 30 % terminais do intestino delgado.

Cada segmento - cortado em pequenos pedaços e homogeneizado durante 30 segundos, juntamente com 100ml de NaOH 0,1N - foi colocado em um cilindro de medição e o volume de cada um foi medido. A suspensão foi deixada em repouso durante 20 minutos, à temperatura ambiente e 10 ml do sobrenadante foram centrifugados durante 10 minutos, a 2800 rpm. Proteínas em 5 ml de homogenato foram precipitadas, mediante adição de 0,5 ml de ácido tricloro-acético (20% wt:vol) e centrifugadas por mais 20

minutos, a 2800 rpm e 3 ml do sobrenadante foram adicionados a 4 ml de NaOH 0,5 N. A absorvância da amostra foi lida a 560 nm e expressa em densidades ópticas (D.O.). Uma curva de diluição padrão foi obtida em cada experimento, relacionando a concentração de fenol vermelho à densidade óptica da solução em uma solução de NaOH 0,1 N. O coeficiente padrão de diluição da curva (a) foi determinado em cada experimento e utilizado na determinação da concentração da solução lida a 560 nm e em seguida a quantidade de fenol vermelho recuperada em cada segmento ($m=C \times$ volume).

A percentagem de retenção de fenol vermelho em cada segmento (x) foi expressa de acordo com a seguinte fórmula: retenção no segmento $x =$ (quantidade de fenol vermelho recuperada no segmento / total de fenol vermelho recuperado em todos os quatro segmentos).

Parâmetros cardiovasculares.

A pressão arterial média (PAm) e a frequência cardíaca (FC) foram monitorizadas antes, durante e após a TM cervical ou torácica. Com esse propósito, em um grupo especial de animais realizamos a canulação da artéria carótida direita, conectada a um transdutor de pressão Narco (P1000B) e os impulsos coletados em um fisiógrafo Mark IV Physiograph (Narco Byo-Systems, Houston, TX, USA).

Análise estatística.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão. A análise de variância One-way ANOVA e o teste de Boferroni foram usados para comparar as diferenças nas taxas de retenção nos segmentos do tubo digestivo dos animais dos diferentes grupos. A análise de variância One-way ANOVA para medidas repetidas, seguido pelo teste de Dunnett, foram usados para comparar as diferenças na PAm, FC e peso dos animais, antes e depois das TM cervical e torácica. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$.

PROTOCOLO 3

Estudo dos mecanismos neurais envolvidos na inibição do EG e do TGI de líquido, 1 dia após a transecção medular torácica completa em ratos acordados:

Os resultados dos experimentos do protocolo 3 foram parcialmente publicados na forma de resumo (109) e apresentados no IX European Symposium on Neurogastroenterology and Motility, Maastricht, Holanda, 1998.

Procedimentos cirúrgicos e cuidados gerais.

Os experimentos do protocolo 3 foram realizados em 122 ratos Wistar, machos, pesando entre 160-210 g. O EG e o TGI foram medidos 1 dia após a intervenção cirúrgica (TM torácica ou laminectomia). Os procedimentos cirúrgicos básicos e cuidados gerais foram essencialmente os mesmos descritos no protocolo 2, excetuando-se o fato de que no protocolo 3, em todos os animais executamos a canulação da veia jugular esquerda, para realizar a investigação farmacológica. Imediatamente após a lesão torácica, eles foram mantidos em recipientes aquecidos e monitorizados para possíveis sinais de stress respiratório / cardiovascular. Em geral, estavam ativos, acordados e movimentando-se (usando as patas anteriores) 20 minutos depois da intervenção cirúrgica. Foram considerados saudáveis

aqueles que preenchem os mesmos critérios adotados nos protocolos 1 e 2. Todos receberam penicilina procaína, 30.000 UI/kg, *ip*, bem como 5 ml de salina estéril subcutânea, 6 h após a cirurgia, para hidratação inicial.

Medição do EG e do TGI.

Para a medição do EG e do TGI, utilizamos u' a modificação da técnica descrita por Reynell e Spray (110), descrita no protocolo 2.

Fármacos.

Os seguintes fármacos foram utilizadas: sulfato de atropina (0,5 mg.kg⁻¹), Nw-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME, 3 mg.kg⁻¹), hidrocloreto de ioimbina (3 mg.kg⁻¹), hidrocloreto de propranolol (2 mg.kg⁻¹), brometo de hexametônio (20 mg.kg⁻¹), sulfato de guanetidina (10 mg.kg⁻¹), todas da Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA e cloreto de prazosin (1 mg.kg⁻¹, Pfizer, Guarulhos, São Paulo) e naloxona (2 mg.kg⁻¹, Rhodia, São Paulo).

Plano experimental.

Os animais foram aleatoriamente divididos em 2 protocolos: (a) laminectomia torácica; (b) laminectomia torácica + TM torácica entre T₄ e T₅. Para a investigação dos mecanismos neurais, grupos de 4-6 animais foram submetidos a um tratamento farmacológico ou procedimento cirúrgico 1 dia após a intervenção cirúrgica, tendo sido mantidos em jejum

com livre acesso à água durante esse período. Os animais foram sacrificados 10 minutos depois da administração da refeição teste, em todos os protocolos. O protocolo de investigação seguiu inicialmente um modelo previamente realizado em nosso laboratório (111) e ajustado de acordo com os achados posteriores de nossas investigações.

Nos animais submetidos ao tratamento farmacológico, o intervalo entre este e a administração da refeição teste foi de 15 min para prazosin, ioimbina, L-NAME, hexametônio, naloxona; 30 minutos para a atropina e propranolol e 1 hora para a guanetidina.

Em outro grupo de experimentos, os animais foram anestesiados com éter e mediante laparotomia submetidos à vagotomia subdiafragmática ou manipulação do vago (falsa vagotomia) antes da TM torácica ou laminectomia, de acordo com o método descrito por Taché *et al.* (112), 1 dia antes da medição do EG e do TGI (miotomia circular seromuscular do esôfago a 2 cm da junção gastroesofágica).

Em outro grupo de experimentos, os animais foram anestesiados com éter e por meio de incisões lombares dorsais, foi realizada adrenalectomia bilateral ou manipulação das adrenais (falsa adrenalectomia), um dia antes da medição do EG / TGI, imediatamente antes da TM torácica ou laminectomia.

Em um terceiro protocolo experimental, os animais foram anestesiados com éter e, mediante laparotomia, submetidos à gangliectomia celíaca e secção dos nervos esplâncnicos ou manipulação gástrica (falsa gangliectomia) 5 dias antes da medição do EG / TGI. Os animais foram, então, submetidos à TM torácica ou laminectomia, um dia antes da medição do EG / TGI.

Parâmetros cardiovasculares.

A pressão arterial média (PAm) e a frequência cardíaca (FC) foram monitorizadas antes, durante e após os diferentes procedimentos farmacológicos realizados em animais com TM torácica ou laminectomia, um dia depois da intervenção cirúrgica correspondente. Com esse propósito, em um grupo especial de animais introduzimos uma cânula na artéria carótida direita, conectada a um transdutor de pressão Narco (P1000B), sendo os impulsos coletados em um fisiógrafo Mark IV Physiograph (Narco Byo-Systems, Houston, TX, USA).

Análise estatística.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão. A análise de variância One-way ANOVA e o teste de Boferroni foram usados para comparar as diferenças entre as taxas de retenção nos vários segmentos do tubo digestivo nos animais dos diferentes grupos. A análise de variância ANOVA para medidas repetidas, seguida pelo teste de Dunnett foram usados para comparar as diferenças na PAm e na FC, antes e depois das TM cervical e torácica. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$.

RESULTADOS

PROTOCOLO 1:

Estudo das alterações do esvaziamento gástrico (EG), trânsito intestinal (TI), trânsito gastrintestinal (TGI) de líquido e Pressão arterial média (PAm) 15 minutos, 6 e 24 horas após a transecção medular (TM) cervical completa em ratos acordados:

As figuras 1, 2 e 3 mostram que o EG, o TGI e o TI foram significativamente inibidos, respectivamente 15 min, 6h e 1 dia após a recuperação anestésica, nos animais submetidos à TM cervical ($P < 0,05$).

O EG diminuiu de $37,9 \pm 3,5$ (N=4) para $24,9 \pm 4$ % (N=4) no grupo de animais 15 minutos após a recuperação anestésica (redução de 34,3 %, $P < 0,05$), de $40,9 \pm 4$ (N=5) para $31,3 \pm 2,2$ % (N=5) 6h após a recuperação anestésica (redução de 23,5%, $P < 0,05$) e de $39,7 \pm 3,2$ (N=5) para $30,7 \pm 4,2$ % (N=5) um dia depois da recuperação anestésica (redução de 22,7 %, $P < 0,05$).

O TGI também foi reduzido de $52 \pm 2,7$ para $29,9 \pm 4,9$ % (redução de 42,5 %, $P < 0,05$), de $55 \pm 3,8$ para $44,1 \pm 3,1$ % (redução de 19,8 %, $P < 0,05$) e de $51,5 \pm 3,3$ para $42 \pm 3,3$ % (redução de 18,4 %, $P < 0,05$) respectivamente 15 min, 6h e um dia após a recuperação anestésica.

O TI foi igualmente reduzido de $60,2 \pm 3,7$ (N = 4) para $30,8 \pm 3,9$ % (N = 4, redução de 48,8 %, $P < 0,05$), de $57,1 \pm 8,7$ (N = 4) para $30,1 \pm 2,7$ % (N = 4, redução de 47,3 %, $P < 0,05$) e de $53,6 \pm 8,2$ (N = 5) para $32,1 \pm 1,8$ % (N = 5, redução de 40,1 %, $P < 0,05$), respectivamente 15 min, 6h e um dia depois da recuperação anestésica.

Observamos uma tendência de aumento do volume gástrico nos animais submetidos à TM cervical. Entretanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada: de $2,4 \pm 0,3$ ml (animais falso-operados) $3,1 \pm 0,3$ e $3,4 \pm 0,2$ ml, respectivamente para os animais dos grupos 6h e um dia.

No grupo dos animais tratados com ranitidina (para excluir a interferência de alterações no padrão de secreção gástrica induzidas pela TM cervical), o EG e o TGI também foram inibidos após a TM cervical: de $38,9 \pm 3,5$ para $53,5 \pm 3,7$ % (N=5) e de $29,3 \pm 2,8$ para $39,3 \pm 3,8$ (N=4, $P < 0,05$) respectivamente 6h e um dia após a recuperação anestésica.

Ainda nesse protocolo, observamos que a TM cervical determinou uma diminuição da PAm de $111,7 \pm 3,3$ para $60,6 \pm 3,8$, $62,6 \pm 2,8$ e $68,8 \pm 2,2$ mmHg ($P < 0,05$), respectivamente 15 min, 6h e um dia depois da recuperação anestésica.

Figura 1: Efeito da transecção medular (TM) cervical completa (entre a sétima vértebra cervical e a primeira vértebra torácica) sobre o esvaziamento gástrico (EG) de líquido (1,5 ml de uma solução de fenol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) em ratos acordados, 15 minutos, 6 e 24 horas após a recuperação anestésica. Falsa Operação representa o EG no grupo dos animais falso operados e Transecção medular cervical no grupo dos animais espinhais.

*** $P < 0,05$ teste de Student-Newman-Keuls.**

Figura 1

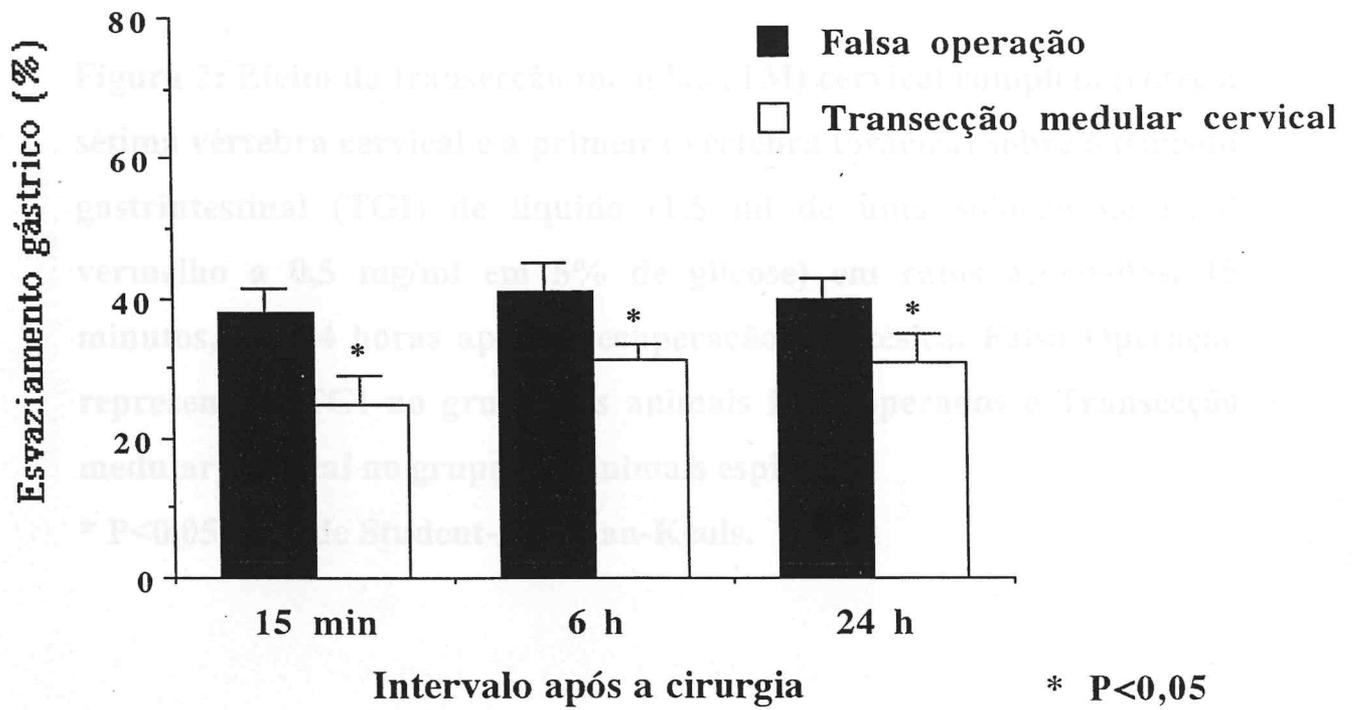


Figura 2: Efeito da transecção medular (TM) cervical completa (entre a sétima vértebra cervical e a primeira vértebra torácica) sobre o trânsito gastrintestinal (TGI) de líquido (1,5 ml de uma solução de fenol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) em ratos acordados, 15 minutos, 6 e 24 horas após a recuperação anestésica. Falsa Operação representa o TGI no grupo dos animais falso operados e Transecção medular cervical no grupo dos animais espinhais.

*** $P < 0,05$ teste de Student-Newman-Keuls.**

Figura 2

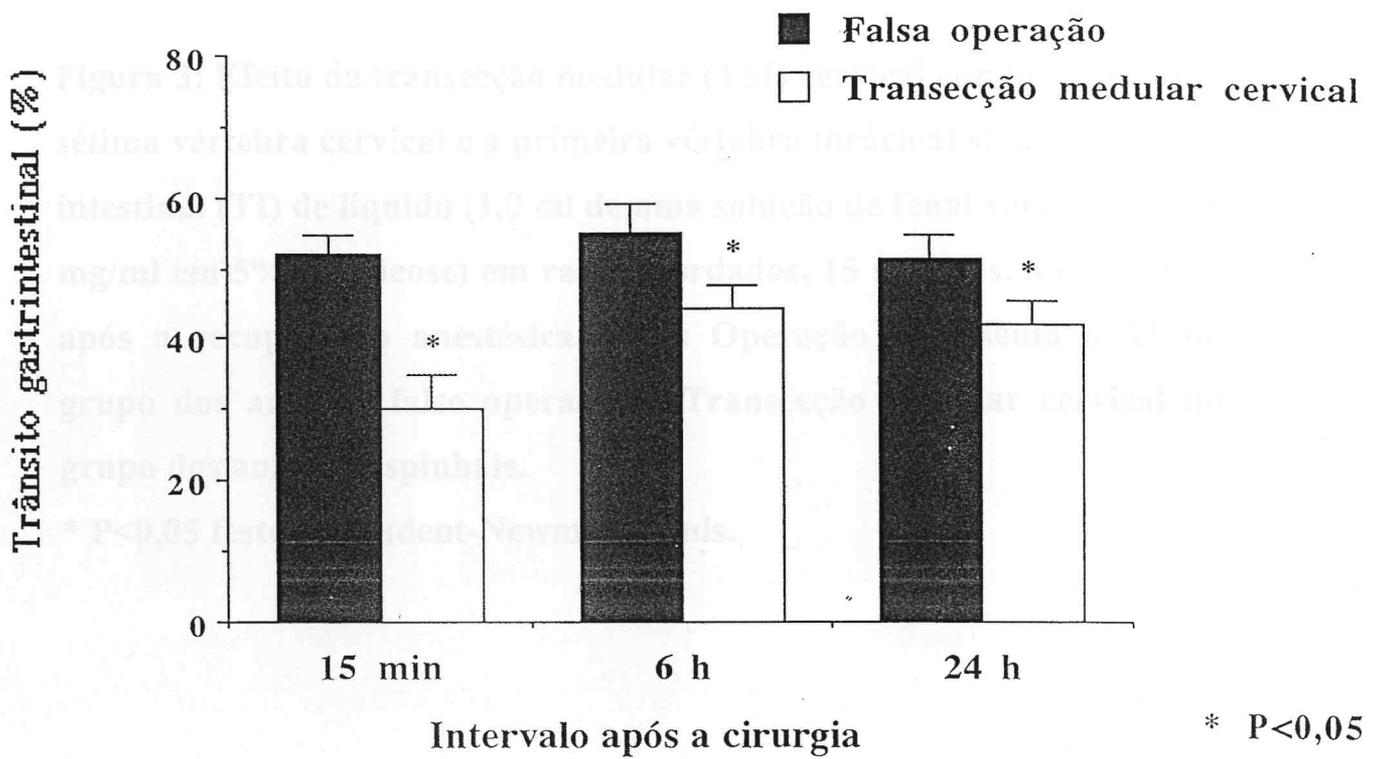
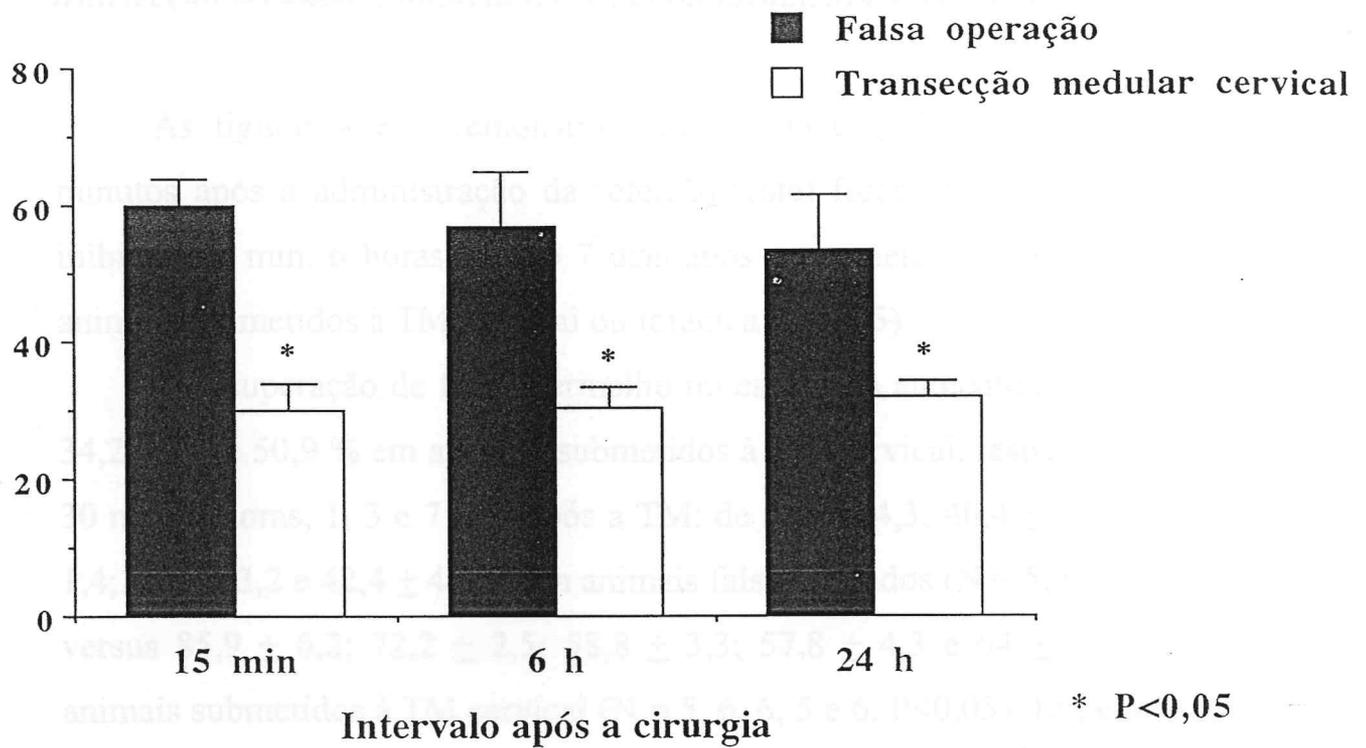


Figura 3: Efeito da transecção medular (TM) cervical completa (entre a sétima vértebra cervical e a primeira vértebra torácica) sobre o trânsito intestinal (TI) de líquido (1,0 ml de uma solução de fenol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) em ratos acordados, 15 minutos, 6 e 24 horas após a recuperação anestésica. Falsa Operação representa o TI no grupo dos animais falso operados e Transecção medular cervical no grupo dos animais espinhais.

*** $P < 0,05$ teste de Student-Newman-Keuls.**

Figura 3



PROTOCOLO 2:

Estudo das alterações do esvaziamento gástrico (EG), trânsito gastrintestinal (TGI) de líquido, Pressão arterial média (PAm) e Frequência cardíaca (FC) 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após transecção medular completa (cervical ou torácica) em ratos acordados:

As figuras 4 e 5 demonstram que o EG e o TGI de líquido (10 minutos após a administração da refeição teste) foram significativamente inibidos 30 min, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a recuperação anestésica, em animais submetidos à TM cervical ou torácica ($P < 0,05$).

A recuperação de fenol vermelho no estômago aumentou 70,1; 78,7; 34,2; 41,3 e 50,9 % em animais submetidos à TM cervical, respectivamente 30 min, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a TM: de $50,5 \pm 4,3$; $40,4 \pm 3,5$; $43,8 \pm 1,4$; $40,9 \pm 3,2$ e $42,4 \pm 4,3$ % em animais falso-operados ($N = 5, 6, 5, 4$ e 5) versus $85,9 \pm 6,2$; $72,2 \pm 2,5$; $58,8 \pm 3,3$; $57,8 \pm 4,3$ e $64 \pm 7,6$ % em animais submetidos à TM cervical ($N = 5, 6, 6, 5$ e 6 , $P < 0,05$). Entretanto, a recuperação de fenol vermelho no intestino proximal após a TM cervical não foi significativamente modificada: $30,9 \pm 2,2$; $40,2 \pm 7,4$; $31,2 \pm 1$; $37,6 \pm 2,7$ e $28,6 \pm 1,6$ %, em animais falso-operados versus $11,7 \pm 4,9$; $24,9 \pm 3,6$; $34,9 \pm 3,9$; $33,5 \pm 1,3$ e $30,2 \pm 6,9$ % em animais submetidos à TM cervical ($P > 0,05$). Em oposição aos resultados encontrados no estômago, observamos uma diminuição significativa da recuperação de fenol vermelho no intestino medial de 87,1; 85,1; 74,8; 59,5 e 80,1 % ($P < 0,05$), respectivamente 30 min, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a TM cervical: $18,6 \pm$

4,7; $19,4 \pm 4,6$; $25 \pm 2,4$; $21,5 \pm 3,2$ e $29,1 \pm 4,2$ % em animais falso operados versus $2,4 \pm 2,4$; $2,9 \pm 1,8$; $6,3 \pm 3,1$; $8,7 \pm 5,4$ e $5,8 \pm 2,7$ % em animais submetidos à TM cervical ($P < 0,05$).

A recuperação de fenol vermelho no estômago aumentou em 43,5, 67,6, 51,2, 75,4 e 38,9 % em animais submetidos à TM torácica, respectivamente 30 min, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a TM torácica: $51 \pm 4,4$, $40,1 \pm 4,2$, $38,9 \pm 3,8$, $41,5 \pm 3,8$ e $41,9 \pm 2,9$ % em animais falso operados ($N = 5, 6, 5, 4$ e 5) versus $73,2 \pm 2,3$; $67,2 \pm 4,3$; $58,8 \pm 3,3$; $72,8 \pm 5,5$ e $58,2 \pm 7,6$ % em animais submetidos à TM torácica ($N = 5, 6, 6, 5$ e 6 , $P < 0,05$). Entretanto, a recuperação no intestino proximal não foi significativamente modificada após a TM torácica: $31,1 \pm 2,1$; $42,7 \pm 8,6$; $42 \pm 8,8$; $32,2 \pm 3,1$ e $27,9 \pm 1,5$ % em animais falso operados versus $26,8 \pm 3$; $32,7 \pm 8,6$; $30,8 \pm 6,3$; $27,3 \pm 5,5$ e $31,7 \pm 1,7$ % em animais submetidos à TM torácica ($P > 0,05$). Contrastando com os achados no intestino proximal, observamos uma diminuição significativa da recuperação no intestino medial em 100; 100; 45,6; 100 e 66,6 % ($P < 0,05$), respectivamente 30 min, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a TM torácica: $17,9 \pm 4,6$; $17,2 \pm 5$; $19,1 \pm 5,6$; $26,3 \pm 1,9$ e $30,2 \pm 2,9$ % em animais falso operados versus 0 ± 0 ; 0 ± 0 ; $10,4 \pm 2,4$; 0 ± 0 e $10,1 \pm 4,4$ % em animais submetidos à TM torácica ($P < 0,05$).

A recuperação de fenol vermelho no estômago nos animais do grupo “falso paraplégico” (secção bilateral do nervo ciático + laminectomia) não foi significativamente diferente da recuperação nos animais submetidos à laminectomia: $51,0 \pm 4,4$; $42,5 \pm 5,6$; $51,8 \pm 4,4$; $35,2 \pm 2,6$ e $30,4 \pm 2,1$ %, respectivamente para 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias depois da intervenção cirúrgica ($N = 4, 4, 4, 4$ e 4). A recuperação de corante no

intestino delgado proximal ou medial foi também similar (sem significância estatística): $31,3 \pm 5,3$; $37,4 \pm 2,2$; $31,4 \pm 5,3$; $42,1 \pm 3,2$ e $31 \pm 2,4$ (intestino delgado proximal) e $17,2 \pm 1,8$; $20,8 \pm 7,6$; $17,3 \pm 1,7$; $22,8 \pm 5,4$ e $38,6 \pm 4,3$ % (intestino medial).

A figura 6 mostra as variações diárias no peso dos animais falso operados e dos animais submetidos à TM cervical ou torácica, ao longo de 7 dias. Como pode ser observado, houve, nos primeiros dias após a TM, uma queda significativa do peso dos animais, que, entretanto, permaneceu estável até quando eles foram novamente submetidos ao jejum que antecedia a medição do EG e do TGI. Os animais falso operados ganharam peso a partir do segundo dia. A diminuição de peso nos animais falso operados - do primeiro para o segundo dia - foi resultado do jejum de 12 horas durante o primeiro dia depois da laminectomia, equivalendo-se, pois, à diminuição da ingestão de alimento observada nos animais submetidos à TM, durante o primeiro dia após a cirurgia.

A TM cervical diminuiu os valores da PAm de $106,3 \pm 3,9$ (níveis pré-injúria) para $69,6 \pm 2,8$; $64,9 \pm 2,8$; $68,8 \pm 2,2$ e $75,9 \pm 4,1$ mmHg ($P < 0,05$), respectivamente 30 minutos, 6 horas, 1 e 3 dias pós intervenção cirúrgica. A FC também foi reduzida de $417,9 \pm 9,5$ para $347,8 \pm 9,2$; $354,5 \pm 6,9$; $359 \pm 7,8$; $368,4 \pm 7,3$ e $376,5 \pm 5,8$ batimentos/min ($P < 0,05$) respectivamente para 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias pós TM cervical.

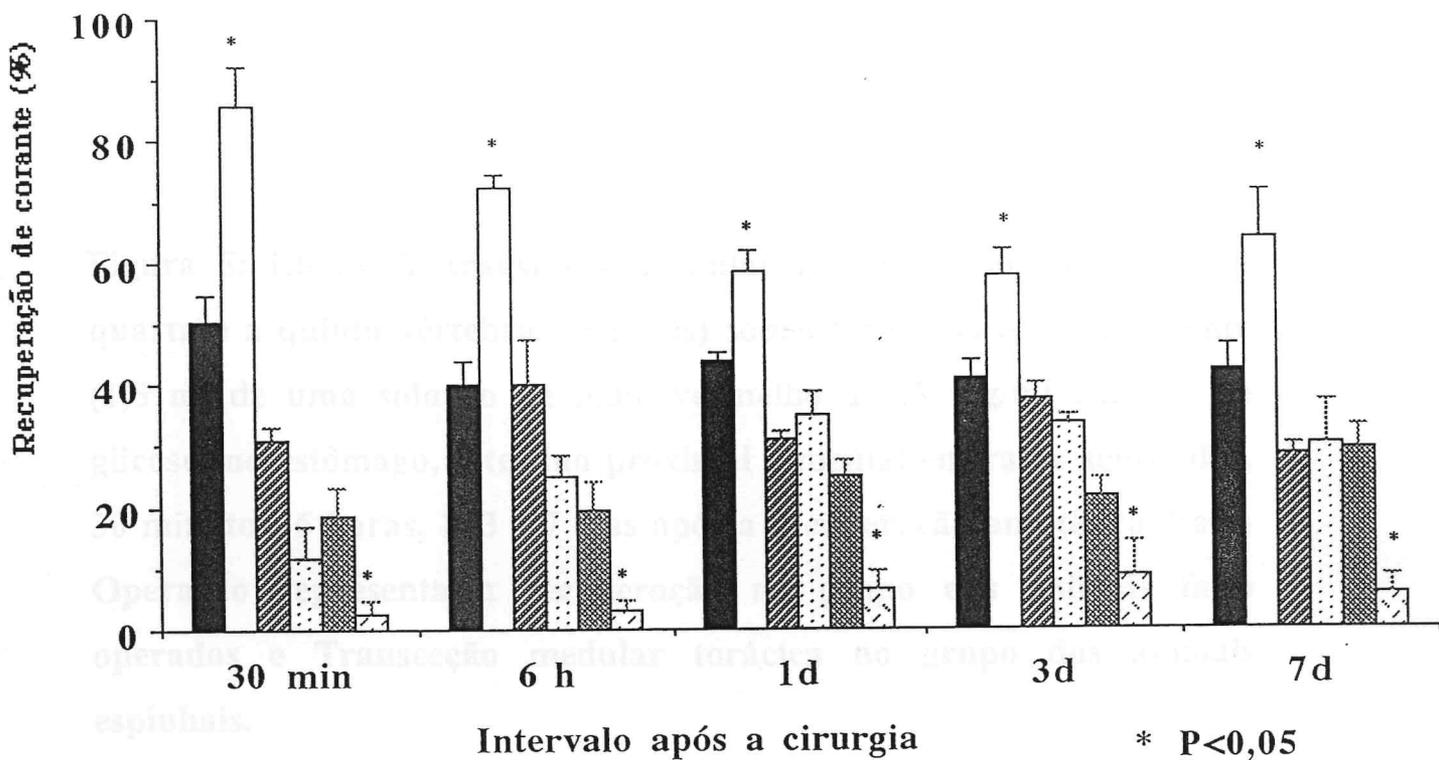
Os níveis da PAm também foram reduzidos após TM torácica: de $104,7 \pm 3,6$ mmHg (níveis pré-injúria) para $71,3 \pm 2,4$; $65,1 \pm 2,7$; $69,5 \pm 2,3$ e $76,4 \pm 3,7$ mmHg ($P < 0,05$), respectivamente 30 minutos, 6 horas, 1 e 3 dias após a intervenção cirúrgica. Entretanto, a PAm retornou aos valores pré-injúria 7 dias pós TM cervical ou torácica: $95,9 \pm 4,2$ e $97,9 \pm 3,1$

mmHg ($P>0,05$). A FC também foi reduzida de $432,9 \pm 9,8$ para $353,9 \pm 7,2$; $349,7 \pm 6,9$; $358,2 \pm 9,2$; $363,5 \pm 6,3$ e $379,5 \pm 6,5$ batimentos/min ($P<0,05$), respectivamente para 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias pós TM torácica.

Figura 4: Efeito da transecção medular cervical completa (entre a sétima vértebra cervical e a primeira vértebra torácica) sobre a recuperação de corante (1,5 ml de uma solução de fenol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) no estômago, intestino proximal e medial em ratos acordados, 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a recuperação anestésica. Falsa Operação representa a recuperação no grupo dos animais falso operados e Transecção medular cervical no grupo dos animais espinhais.

*** $P < 0,05$ teste de Bonferroni.**

Figura 4

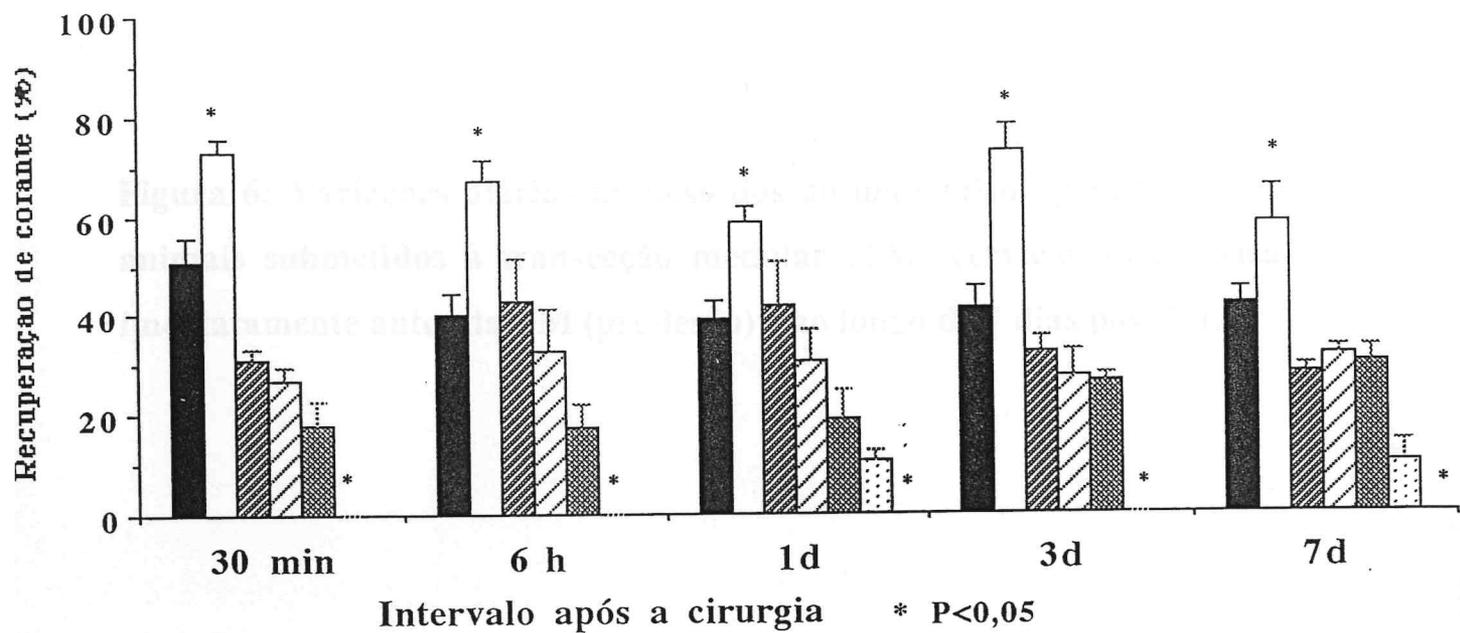


- Recuperação gástrica - Falsa operação
- Recuperação gástrica - Transecção medular cervical
- ▨ Recuperação no intestino proximal - falsa operação
- ▩ Recuperação no intestino proximal - Transecção medular cervical
- ▧ Recuperação no intestino medial - Falsa operação
- ▦ Recuperação no intestino medial - Transecção medular cervical

Figura 5: Efeito da transecção medular torácica completa (entre a quarta e a quinta vértebra torácicas) sobre a recuperação de corante (1,5 ml de uma solução de fenol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) no estômago, intestino proximal e medial em ratos acordados, 30 minutos, 6 horas, 1, 3 e 7 dias após a recuperação anestésica. Falsa Operação representa a recuperação no grupo dos animais falso operados e Transecção medular torácica no grupo dos animais espinhais.

*** $P < 0,05$ teste de Bonferroni.**

gura 5



- Recuperação gástrica - Falsa operação
- Recuperação gástrica - Transecção medular torácica
- ▨ Recuperação no intestino proximal - Falsa operação
- ▩ Recuperação no intestino proximal - Transecção medular torácica
- ▤ Recuperação no intestino medial - Falsa operação
- ▥ Recuperação no intestino medial - Transecção medular torácica

Figura 6: Variações diárias no peso dos animais falso operados e dos animais submetidos à transecção medular (TM) cervical ou torácica imediatamente antes da TM (pré-lesão) e ao longo de 7 dias pós TM.

PROTOCOLO 3:

Estudo dos mecanismos neurais envolvidos na inibição do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito gastrintestinal (TGI) de líquido um dia após a transecção medular (TM) torácica completa em ratos acordados.

Conforme pode ser observado nas tabelas 1 e 2 e nas Figuras 7 a 16, um dia após a TM torácica houve uma inibição significativa do EG e do TGI, caracterizada por um aumento da recuperação de fenol vermelho no estômago (E) e diminuição da recuperação do corante no intestino medial (M). A recuperação no intestino proximal (P) foi, entretanto, idêntica nos grupos de animais submetidos à TM torácica ou laminectomia ($P > 0,05$).

A administração de diazepam ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, *im*, 3 doses em 12 horas) não alterou significativamente a recuperação do corante no estômago ou intestino nos animais submetidos à laminectomia ($P > 0,05$, Ver Figura 8 e Tabela 1). Nos animais submetidos à TM torácica tratados com diazepam, a recuperação de corante no estômago foi aumentada em relação aos animais submetidos à laminectomia+diazepam, enquanto a recuperação no intestino medial foi diminuída, sugerindo que diazepam foi incapaz de bloquear o fenômeno. O padrão de recuperação do corante (E, P, M) nos animais submetidos à TM torácica, tratados ou não com diazepam foi similar, não havendo diferença estatística na recuperação de corante, em cada segmento, nos 2 grupos ($P > 0,05$).

A administração endovenosa de naloxona também não alterou significativamente a recuperação do corante no estômago ou intestino nos animais submetidos à laminectomia, como pode ser observado na Tabela 1 e Figura 9. Nos animais submetidos à TM torácica tratados com naloxona, a recuperação de corante no estômago foi aumentada em relação aos animais submetidos à laminectomia + naloxona, enquanto a recuperação no intestino medial foi diminuída, sugerindo que a naloxona foi incapaz de bloquear o fenômeno. O padrão de recuperação do corante (E; P; M) nos animais submetidos à TM torácica, tratados ou não com naloxona foi similar, não havendo diferença estatística na recuperação de corante em cada segmento nos 2 grupos ($P > 0,05$).

Na Tabela 3 e Figura 7 pode-se observar que a vagotomia subdiafragmática (preveni pelo menos parcialmente) o efeito da TM torácica sobre o EG e o TGI, pois não observamos diferença estatisticamente significativa (apesar de uma tendência a aumento de recuperação de corante no estômago (E) e diminuição da retenção no intestino proximal) entre os grupos vagotomia + laminectomia e vagotomia + TM. A vagotomia, *per se*, não alterou significativamente o EG nem o TGI, apesar de uma tendência à diminuição da recuperação de corante no estômago e aumento da recuperação de corante no intestino medial. Nos animais submetidos à TM + falsa vagotomia, a recuperação de corante no estômago foi maior que nos animais com TM + vagotomia, enquanto a recuperação de corante no intestino medial foi menor, indicando que a vagotomia subdiafragmática acelera o EG e o TGI em animais com TM ($P < 0,05$).

A administração endovenosa de atropina, *per se*, aumentou a recuperação de corante no estômago nos animais submetidos à laminectomia, mas não alterou a recuperação nos demais segmentos (Tabela 2 e Figura 11). Nos animais submetidos à TM torácica tratados com atropina, a recuperação de corante no estômago foi aumentada em relação aos animais submetidos à laminectomia+atropina, sugerindo que a atropina foi incapaz de bloquear o fenômeno. Como pode ser observado, o padrão de recuperação de corante (E, P, M) nos animais submetidos à TM torácica, tratados ou não com atropina, foi similar, não havendo diferença estatística na concentração de corante em cada segmento nos 2 grupos, apesar de uma tendência a maior recuperação no estômago.

A administração endovenosa de L-NAME (Tabela 2 e Figura 12), isoladamente aumentou a recuperação de corante no estômago nos animais submetidos à laminectomia ($P < 0,05$), mas não alterou a recuperação nos demais segmentos, apesar de uma tendência à diminuição da recuperação de fenol vermelho no intestino proximal. Nos animais submetidos à TM torácica tratados com L-NAME, a recuperação de corante no estômago foi aumentada em relação aos animais submetidos à laminectomia+L-NAME e a recuperação de corante no intestino medial diminuída, sugerindo que L-NAME foi incapaz de bloquear o fenômeno. Observa-se que nos animais submetidos à TM torácica o tratamento com L-NAME aumentou a recuperação de corante no estômago e diminuiu a recuperação no intestino proximal (TM+salina versus TM+L-NAME, $P < 0,05$), mostrando que o L-NAME *per se* inibe o EG e TGI.

Como pode ser observado na Tabela 3 e na figura 07, a ganglionectomia celíaca + secção dos nervos esplâncnicos preveniu o efeito

da TM torácica sobre o EG e o TGI, pois não observamos diferença estatisticamente significativa na recuperação de corante nos diferentes segmentos entre os grupos esplanicectomia + laminectomia e esplanicectomia + TM. A esplanicectomia, *per se*, não alterou significativamente o EG nem o TGI, apesar de observarmos tendência a um aumento da dispersão da retenção intestinal. Nos animais submetidos à TM + falsa esplanicectomia, a recuperação de corante no estômago foi maior que nos animais com TM + esplanicectomia, enquanto a recuperação no intestino medial foi menor, indicando que a esplanicectomia acelera o EG e o TGI em animais com TM.

A adrenalectomia bilateral mostrou-se ineficaz, pois não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos adrenalectomia + laminectomia e adrenalectomia + TM (Tabela 3 e Figura 7). A adrenalectomia por si mesma não alterou significativamente o EG nem o TGI, apesar de encontrada uma tendência à diminuição da recuperação de corante no estômago e aumento da recuperação / dispersão intestinal. Nos animais submetidos à TM + falsa adrenalectomia, a recuperação de corante no estômago / intestino foi idêntica à dos animais com TM + adrenalectomia, indicando que a adrenalectomia não altera o EG e o TGI, em animais com TM, apesar de uma tendência à um aumento da recuperação de corante no estômago e aumento da recuperação no intestino.

A administração endovenosa de guanetidina não alterou significativamente a recuperação do corante no estômago ou intestino nos animais submetidos à laminectomia, apesar de uma tendência a aumento da recuperação / dispersão intestinal (Tabela 2 e Figura 13). Nos animais submetidos à TM torácica tratados com guanetidina, a recuperação de

corante no estômago foi aumentada em relação aos animais submetidos à laminectomia + guanetidina, enquanto a recuperação no intestino medial foi diminuída, sugerindo que a guanetidina foi incapaz de bloquear o fenômeno. O padrão de recuperação do corante nos animais submetidos à TM torácica, tratados ou não com guanetidina, foi semelhante, não havendo diferença estatística entre os 2 grupos ($P > 0,05$).

A Tabela 2 e a Figura 10 também mostram que a administração endovenosa de hexametônio, *per se*, aumentou a recuperação do corante no estômago, nos animais submetidos à laminectomia e diminuiu a recuperação no intestino medial ($P < 0,05$). A administração de hexametônio também bloqueou o fenômeno, pois não observamos diferença significativa estatisticamente entre os animais submetidos à TM torácica tratados com hexametônio, na comparação da recuperação gástrica ou intestinal. Verificase, entretanto, nos animais submetidos à TM torácica, que a administração endovenosa de hexametônio não alterou significativamente a recuperação no estômago e no intestino proximal, apesar de uma tendência a diminuição da recuperação gástrica e aumento da recuperação no intestino.

A administração endovenosa de prazosin, *per se*, não alterou significativamente a recuperação gástrica / intestinal nos animais submetidos à laminectomia (Tabela 2 e Figura 14). Entretanto, a administração endovenosa de prazosin bloqueou, pelo menos parcialmente, o fenômeno, pois não observamos diferença estatisticamente significativa entre os animais submetidos à TM torácica tratados com prazosin, apesar de uma nítida tendência a um aumento da recuperação gástrica e diminuição de recuperação intestinal em animais tratados com prazosin. Observa-se, nos animais submetidos à TM torácica, que o tratamento com prazosin,

entretanto, não alterou significativamente a distribuição de corante ao longo do estômago / intestino, apesar de uma tendência de diminuição da recuperação gástrica e aumento na recuperação intestinal.

Como pode ser observado na Tabela 2 e na Figura 15, a administração endovenosa de ioimbina, *per se*, não alterou significativamente a recuperação gástrica / intestinal nos animais submetidos à laminectomia ($P > 0,05$ versus animais submetidos à laminectomia não tratados com ioimbina), apesar de uma tendência a aumento da recuperação gástrica e diminuição da recuperação intestinal. A administração de ioimbina também bloqueou o fenômeno, pois não observamos diferença significativa estatisticamente na recuperação gástrica / intestinal entre os animais submetidos à TM torácica tratados com ioimbina. Nos animais submetidos à TM torácica o tratamento com ioimbina, isoladamente, entretanto, não alterou significativamente a recuperação de corante ao longo do estômago / intestino, apesar de uma tendência de diminuição da recuperação gástrica e aumento da recuperação intestinal.

A administração endovenosa de propranolol (Tabela 2 e Figura 16) não alterou significativamente a recuperação do corante no estômago ou intestino nos animais submetidos à laminectomia, apesar de uma tendência de dispersão da retenção intestinal. Nos animais submetidos à TM torácica tratados com propranolol, a recuperação de corante no estômago foi aumentada em relação aos animais submetidos à laminectomia + propranolol, enquanto a recuperação no intestino medial foi diminuída, sugerindo que o propranolol foi incapaz de bloquear o fenômeno. O padrão de distribuição do corante nos animais submetidos à TM torácica, tratados

ou não com propranolol, foi similar, não havendo diferença estatística entre os 2 grupos ($P > 0,05$).

As Tabelas 4 e 5 mostram as alterações da pressão arterial média (PAm) e frequência cardíaca após os diferentes tratamentos farmacológicos em animais submetidos a laminectomia torácica, seguida ou não pela TM torácica completa, entre T₄ e T₅.

A tabela 4 mostra as alterações na pressão arterial média (PAm) após diferentes tratamentos farmacológicos em ratos acordados submetidos à laminectomia e laminectomia + TM, 1 dia após a realização da cirurgia.

A administração endovenosa de naloxona não alterou significativamente a PAm em animais submetidos à laminectomia ou laminectomia + TM. A administração de atropina não determinou uma alteração significativa da PAm em ratos submetidos à laminectomia + TM, ou em ratos submetidos apenas à laminectomia torácica, apesar de uma tendência para queda observada em ambos os grupos.

A administração endovenosa de L-NAME determinou um aumento significativo da PAm, tanto em animais submetidos à laminectomia, quanto em animais submetidos à laminectomia + TM ($P < 0,05$). A administração endovenosa de hexametônio, entretanto, causou uma significativa queda nos níveis de PAm, tanto em animais submetidos à laminectomia quanto em animais submetidos à laminectomia + TM ($P < 0,05$).

A administração endovenosa de ioimbina ou prazosin também determinou uma queda significativa nos níveis da PAm, conforme pode ser observada na tabela 4. A administração de propranolol, entretanto, aumentou a PAm, tanto em animais submetidos à laminectomia quanto em

animais com laminectomia + TM, enquanto a administração de guanetidina determinou uma queda na PAm ($P < 0,05$) em ambos os grupos.

A tabela 5 mostra as alterações na frequência cardíaca (FC) após a realização de diferentes tratamentos farmacológicos em ratos acordados submetidos a laminectomia e laminectomia + TM, um dia após a realização da cirurgia.

A administração endovenosa de naloxona não alterou significativamente a FC em animais submetidos à laminectomia ou laminectomia + TM. A administração de atropina não determinou uma alteração significativa da FC em ratos submetidos à laminectomia + TM, ou em ratos submetidos apenas à laminectomia torácica, apesar de uma tendência a aumento da FC observada em ambos os grupos.

A administração endovenosa de L-NAME determinou uma queda significativa da FC em animais submetidos à laminectomia, enquanto em animais submetidos à laminectomia + TM não houve alteração significativa da FC. A administração endovenosa de hexametônio entretanto causou uma significativa queda nos níveis de PAm em animais submetidos à laminectomia + TM enquanto em animais submetidos à laminectomia não houve alteração significativa da FC ($P > 0,05$).

A administração endovenosa de ioimbina determinou um aumento significativo da FC em animais submetidos à laminectomia ($P < 0,05$), enquanto não foi observada alteração significativa da FC em animais submetidos à laminectomia + TM. A administração de prazosin não alterou significativamente a FC em animais em nenhum dos 2 grupos, apesar de uma tendência a aumento da FC em animais submetidos à laminectomia, enquanto houve uma tendência de queda da FC em animais submetidos à

laminectomia + TM. A administração de propranolol, todavia, diminuiu significativamente a FC, tanto em animais submetidos à laminectomia quanto em animais com laminectomia + TM, enquanto a administração de guanetidina não alterou significativamente a FC em ambos os grupos ($P < 0,05$).

TABELA 1:

Efeito de diferentes fármacos sobre a recuperação de corante (1,5 ml de uma solução de enol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) no estômago (E), intestino proximal (P), medial (M) e distal (D, quando presente) em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular (TM) completa entre T₄ e T₅.

Tratamento

	Laminectomia	Laminectomia + TM
	E / P / M / D (N)	E / P / M / D (N)
Salina	40,4 ± 3,5/ 40,2 ± 7,4/ 19,4 ± 4,6 (5)	69,2 ± 6,3 * / 30,8 ± 6,3/ 0 ± 0 * (5)
Atropina	59,2 ± 4,7* / 31,2 ± 0,9 / 9,6 ± 4,1* (4)	78,5 ± 6,7#/ 20,7 ± 6,6#/ 0,8 ± 0,8# (4)
Diazepam	41,3 ± 2,2 / 35 ± 1,8 / 23,6 ± 1,3 (5)	52 ± 3,3 #+/ 30,8 ± 6,6/ 16,8 ± 3,3#+ (5)
Naloxona	44,7 ± 3,2/ 32,9 ± 4,5/ 22,4 ± 6,4 (5)	70,1 ± 1,1#/ 29,9 ± 1,1/ 0 ± 0# (5)
L-NAME	54,8 ± 4,2* / 29,2 ± 3,6/ 16,1 ± 1,4 (4)	86,5 ± 6,8#/ 13,5 ± 6,8#/ 0 ± 0# (4)

* P<0,05 versus Laminectomia salina

+ P<0,05 versus Laminectomia + TM salina

P<0,05 Tratamento laminectomia versus tratamento laminectomia +TM

♣ Distal, quando presente

TABELA 2:

Efeito de diferentes fármacos sobre a recuperação de corante (1,5 ml de uma solução de fenol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) no estômago (E), intestino proximal (P), medial (M) e distal (D, quando presente) em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular (TM) completa entre T₄ e T₅.

Tratamento

	Laminectomia	Laminectomia + TM
	E / P / M / D (N)	E / P / M / D (N)
Salina	40,4 ± 3,5/ 40,2 ± 7,4/ 19,4 ± 4,6 (5)	69,2 ± 6,3 * / 30,8 ± 6,3/ 0 ± 0 * (5)
Hex	64,1 ± 3,1* / 35,9 ± 3,1/ 1,6 ± 1,6* (5)	58,9 ± 10,9/ 34,4 ± 9,2/ 6,7 ± 6,7 (5)
Guan	37,6 ± 4,4/ 29,2 ± 6,1/ 30,1 ± 4,3/ 3,1 ± 3,1 (5)	69,7 ± 10,8# / 30,3 ± 10,8/ 0 ± 0# (4)
Prazosin	40,6 ± 4/ 36,4 ± 3,8/ 23 ± 3,8 (5)	50,6 ± 8,3+ / 37,4 ± 6,1/ 12 ± 4,6 (5)
Ioimbina	52,6 ± 3,5/ 38 ± 4,3/ 10 ± 4,5 (5)	53,8 ± 9,6+ / 33,2 ± 4,4/ 13 ± 8,1+ (5)
Propra	42,7 ± 4/ 24 ± 3,4/ 30,9 ± 8 (5)	63,7 ± 9,9# / 29,6 ± 8/ 7 ± 4,4# (4)

* P<0,05 versus Laminectomia salina

+ P<0,05 versus Laminectomia + TM salina

P<0,05 Tratamento laminectomia versus tratamento laminectomia +TM

♣ Distal, quando presente

Hex, Guan e Propra respectivamente para Hexametônio, Guanetidina e Propranolol

TABELA 3:

Efeito da vagotomia subdiafragmática, gangliectomia celíaca + secção dos nervos esplâncnicos e adrenalectomia bilateral sobre a recuperação de corante (1,5 ml de uma solução de fenol vermelho a 0,5 mg/ml em 5% de glicose) no estômago (E) intestinos proximal (P), medial (M) e distal (D) em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular (TM) completa entre T₄ e T₅.

	Laminectomia E / P / M / D*	Laminectomia + TM E / P / M / D*
Cirurgia		
Falsa vagotomia	42,5±3,8/ 39,6±4,1/ 17,9±4,4 (5)	65,9±5,9#/ 31,2±2,9#/ 2,2±2,2# (4)
Vagotomia	32,5±3,8/ 44,3±4,8/ 23,3±1,3 (4)	40,4±3,8/ 35±5/ 24,6±8,7 (4)
F. esplanicectomia	41,9±3,9/ 37,6±3,1/ 20,5±4,9 (4)	63,4±4,9# / 32,3±3,4/ 4,3±4,3# (4)
Esplanicectomia	40,6±6,7/ 27±3,5/ 24,2±2,4/ 8,2±4,5 (5)	32,7±5,6/ 39,9±5,8/ 27,9±3,4/ 0±0 (4)
F. adrenalectomia	40,9±5,9/ 35,4±3,9/ 23,7±4,1 (4)	61,9±3,6#/ 32,9±3,9/ 5,2±4,7# (4)
Adrenalectomia	32,4±3/ 26,7±2,8/ 28,7±2,6/ 12,3±5,3 (5)	74,6±4,2#/ 23,4±3,3/ 2±2#/ 0±0# (5)

* Quando presente

P<0,05 laminectomia versus laminectomia + TM

TABELA 4: Efeito de diferentes tratamentos farmacológicos - naloxona (2 mg.kg⁻¹), atropina atropina(0,5 mg.kg⁻¹), L-NAME (3 mg.kg⁻¹), hexametônio (20 mg.kg⁻¹), ioimbina (3 mg.kg⁻¹), prazosin (1 mg.kg⁻¹), propranolol (2 mg.kg⁻¹) e guanetidina (10 mg.kg⁻¹) sobre a pressão arterial média (PAm, em mmHg) em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular (TM) completa entre T₄ e T₅.

Cirurgia	Laminectomia	Laminectomia + TM
PAm	Basal /10 min (N)	Basal / 10 min (N)
Droga		
Naloxona	100,2 ± 3,5 / 93 ± 6,8	72,5 ± 1,4 / 68,8 ± 4,3 (4)
Atropina	97,7 ± 2,1 / 88,1 ± 4,2 (5)	75 ± 3,9 / 68 ± 3,7 (5)
L-NAME	105,3 ± 7,7 / 122,8 ± 8,8 * (4)	70 ± 2,7 / 98,8 ± 7,2* (5)
Hexametônio	114,1 ± 2,5 / 62,4 ± 2,4 *(4)	76,7 ± 4,3 / 56,7 ± 1,7* (5)
Ioimbina	102 ± 2 / 74.8 ± 8 *(6)	80 ± 2,0 / 58,8 ± 3,1* (5)
Prazosin	105,7 ± 2,9 / 50,8 ± 1 * (4)	76,3 ± 2,4 / 53,8 ± 2,4* (4)
Propranolol	103,3 ± 1,6 / 116,4 ± 1,7 * (4)	66,6 ± 3,7 / 92,5 ± 6,3* (4)
Guanetidina	103 ± 2,6 / 61,9 ± 2,5 * (4)	77 ± 1,2 / 55 ± 2,2* (5)

Basal representa o nível de PAm antes da administração do fármaco e 10 min os níveis de PAm 10 min após o tratamento farmacológico. N representa o número de animais em cada grupo.*P<0.05 teste de Dunnett 10 min vs. níveis basais da PAm.

TABELA 5: Efeito de diferentes tratamentos farmacológicos - naloxona (2 mg.kg⁻¹), atropina (0,5 mg.kg⁻¹), L-NAME (3 mg.kg⁻¹), hexametônio (20 mg.kg⁻¹), ioimbina (3 mg.kg⁻¹), prazosin (1 mg.kg⁻¹), propranolol (2 mg.kg⁻¹) e guanetidina (10 mg.kg⁻¹) sobre a frequência cardíaca (FC, em batimentos/min) em ratos acordados, 1 dia após a realização da laminectomia (falsa operação) ou laminectomia + transecção medular (TM) completa entre T₄ e T₅.

Cirurgia	Laminectomia	Laminectomia + TM
PAm	Basal /10 min (N)	Basal / 10 min (N)
Fármaco		
Naloxona	389 ± 22,5 / 396 ± 16,8	292 ± 21 / 296 ± 20 (4)
Atropina	403 ± 24.8 / 430 ± 52.7 (5)	283,2 ± 2,4 / 295,2 ± 11,8 (5)
L-NAME	414 ± 17.3 / 306 ± 24.2 * (4)	275 ± 14,2 / 290 ± 18 (5)
Hexametônio	389.5±10.1 392±14.9 (4)	297,3 ± 1,3 / 265,3 ± 5,3* (5)
Ioimbina	385 ± 12.6 / 420 ± 7 * (5)	300 ± 12 / 291 ± 13,3 (5)
Prazosin	404±10.4 / 414±3.5 (4)	284 ± 7,5 / 272 ± 9,4 (4)
Propranolol	420.8 / 342.8±24.2 * (4)	274 ± 19,2 / 228 ± 12,4 * (4)
Guanetidina	355.2±27.5 / 374.4±25.9 (4)	300 ± 12,4 / 295 ± 15 (5)

Basal representa os valores da frequência cardíaca antes da administração do fármaco e 10 min os níveis de frequência cardíaca 10 minutos após o tratamento farmacológico. N representa o número de animais em cada grupo.

*P<0.05 teste de Dunnett 10 min vs. níveis basais da frequência cardíaca.

Figura 7: Efeito da vagotomia subdiafragmática, gangliectomia celíaca + esplanicectomia ou adrenalectomia bilateral sobre a recuperação de corante no estômago, intestino proximal, medial e distal, 1 dia pós transecção medular torácica completa (barras negras) ou laminectomia torácica - falsa operação - (barras brancas) em ratos acordados. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ laminectomia versus transecção medular torácica**

Figura 7

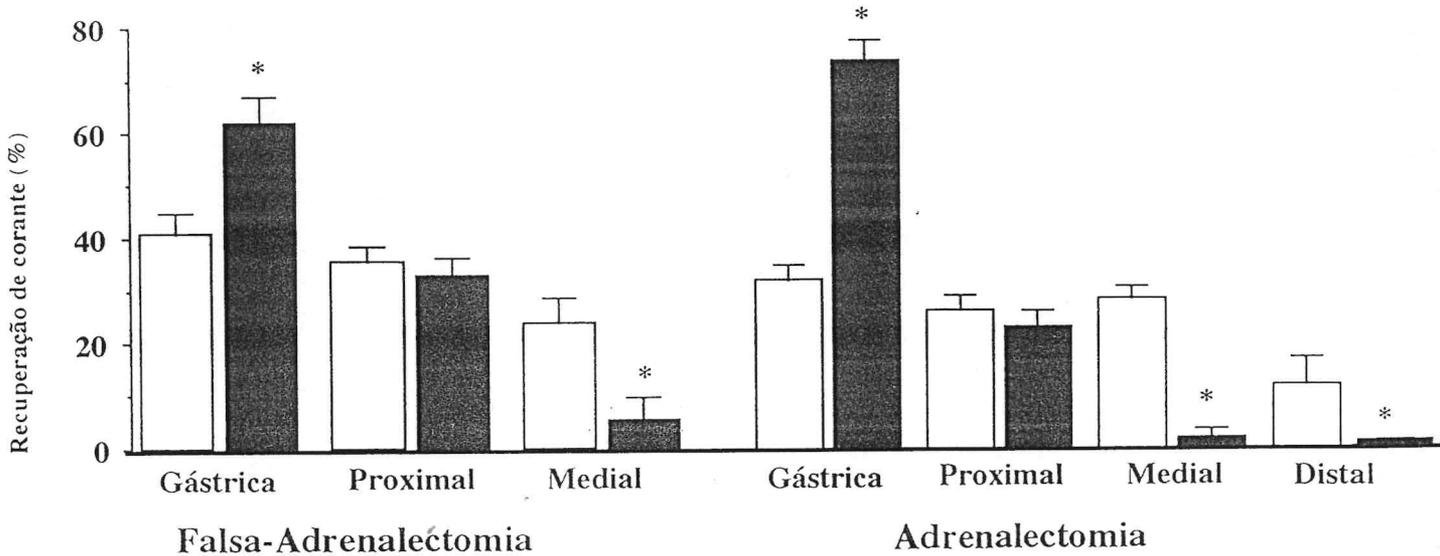
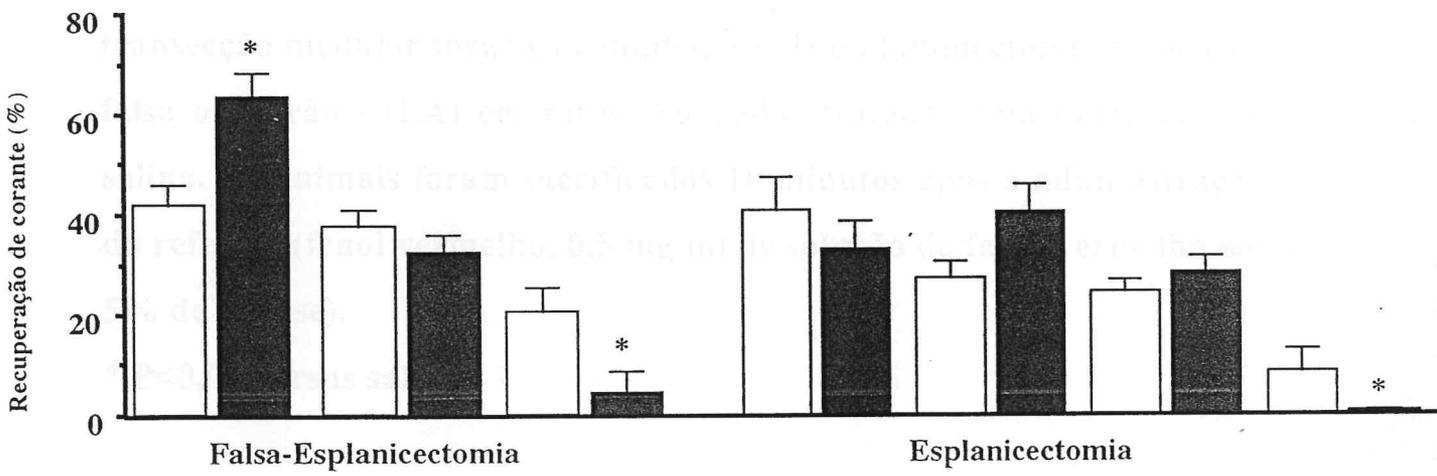
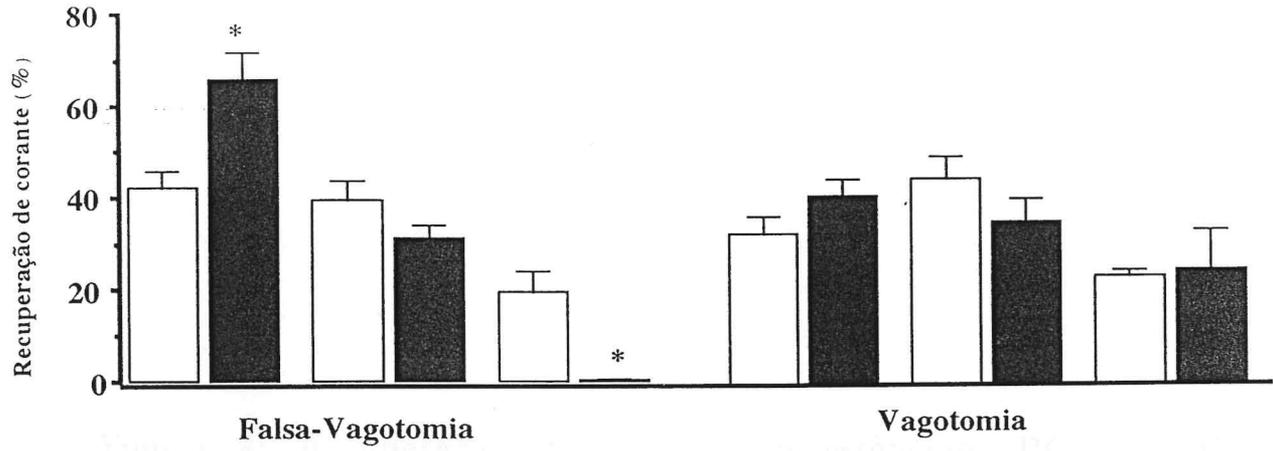
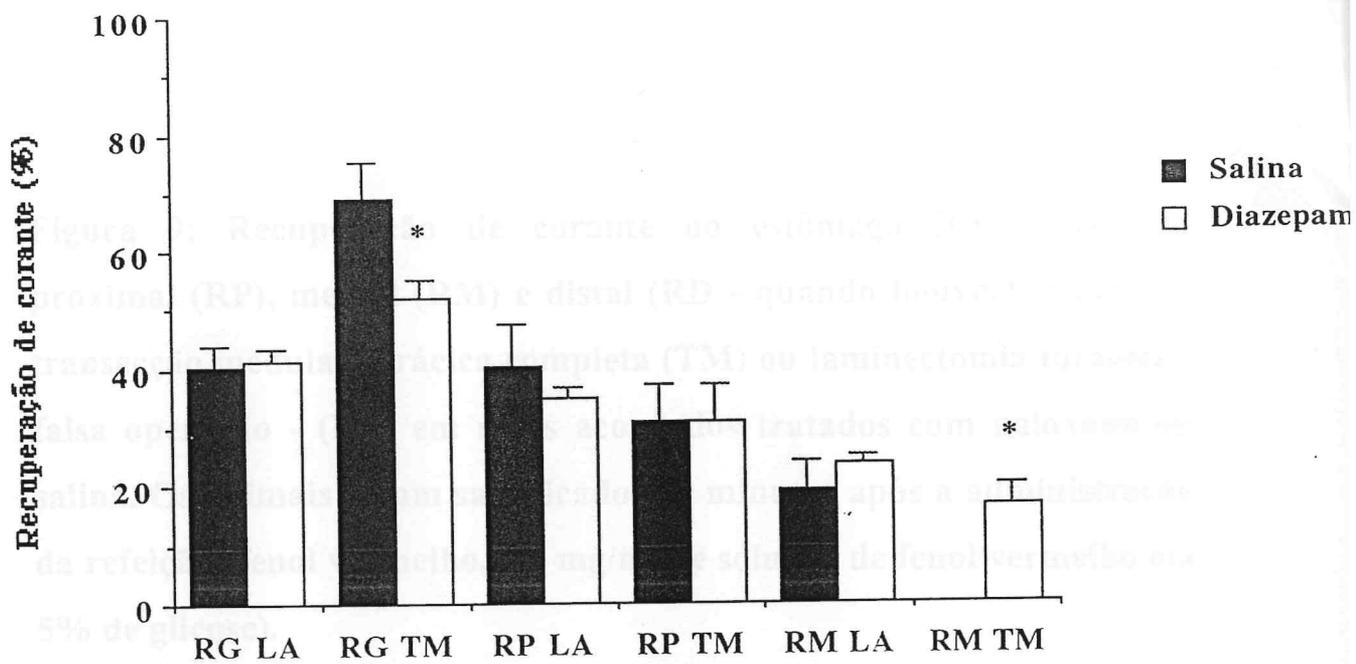


Figura 8: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com diazepam ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 8



* P < 0,05 versus salina

* P < 0,05

Figura 9: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com naloxona ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 9

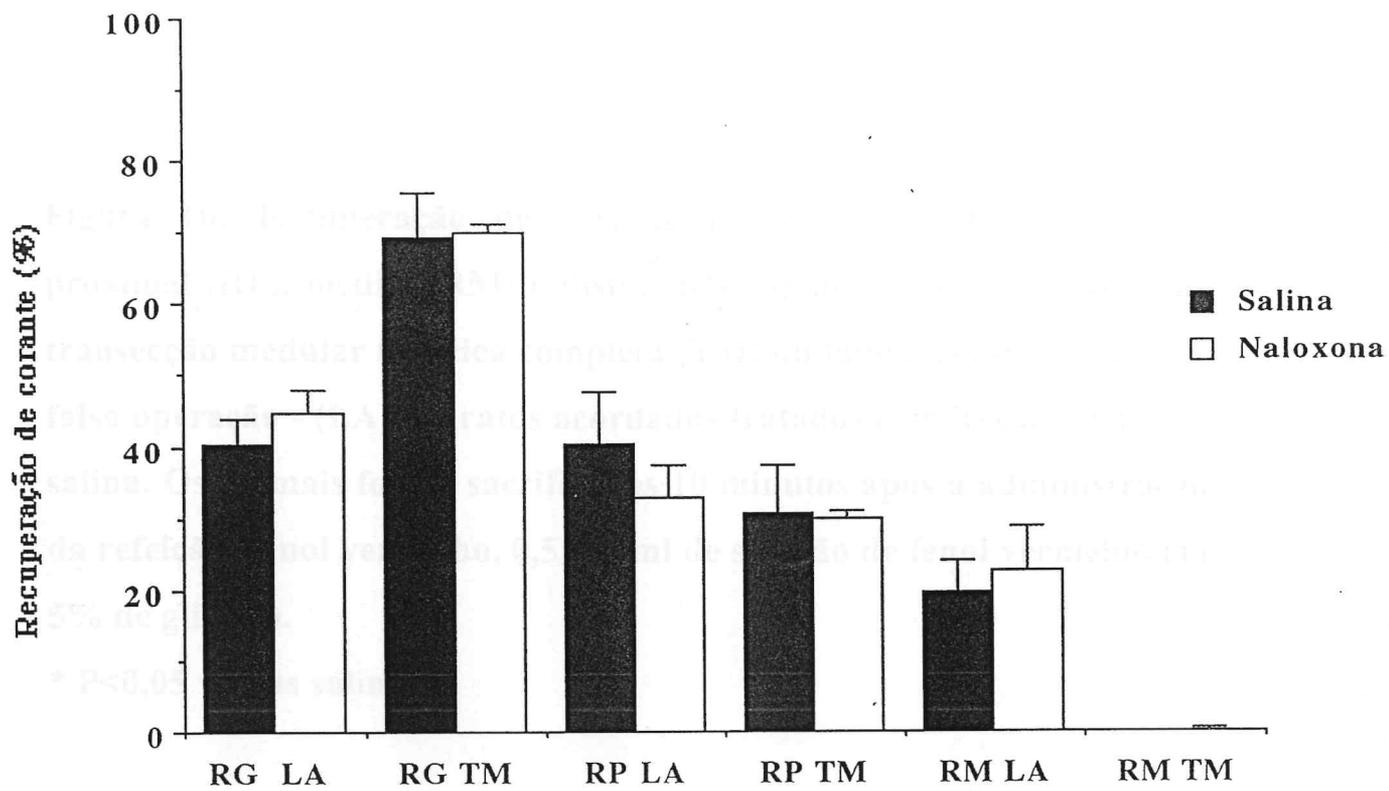
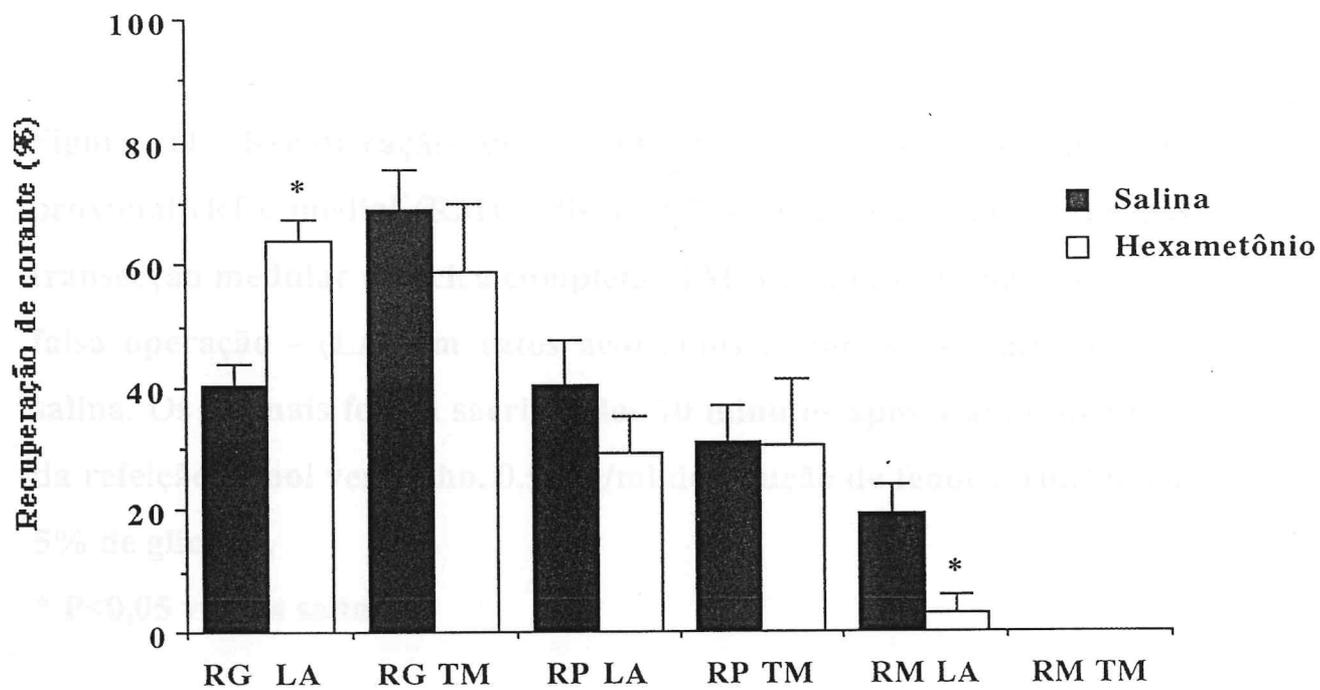


Figura 10: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com hexametônio ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 10

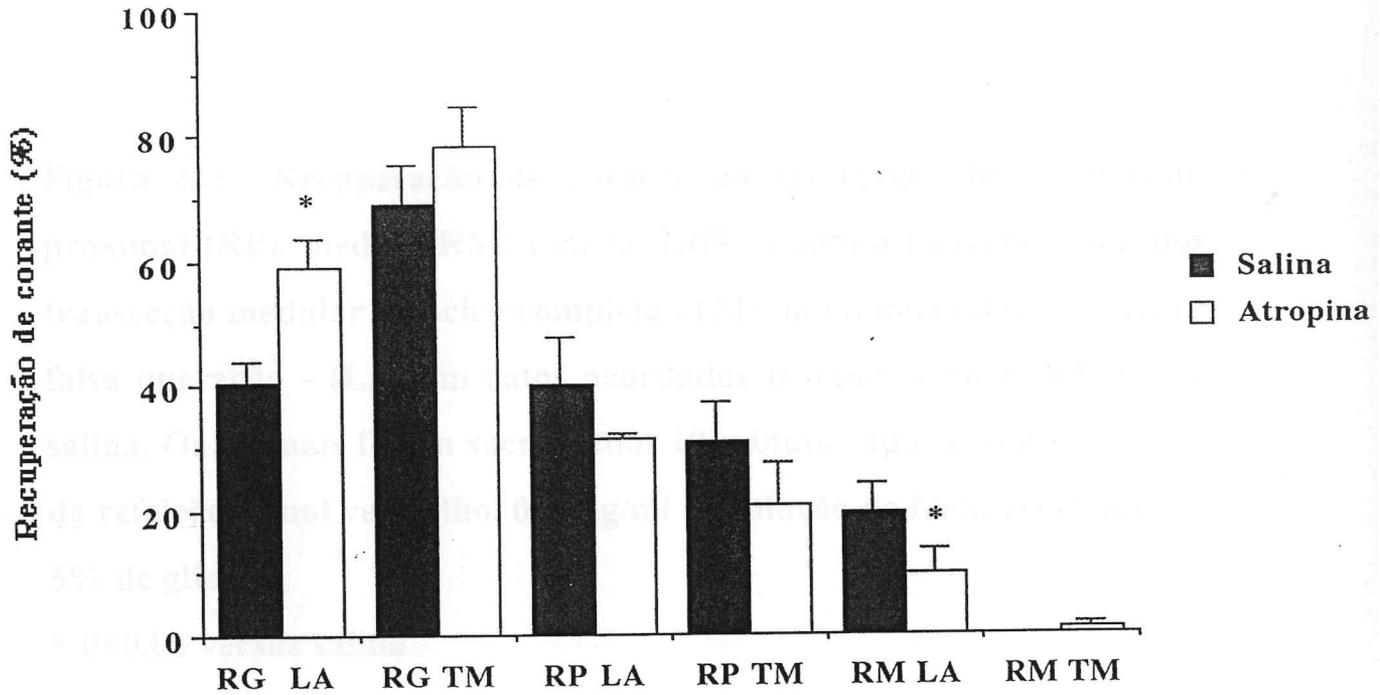


* P<0,05

Figura 11: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com atropina ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 11

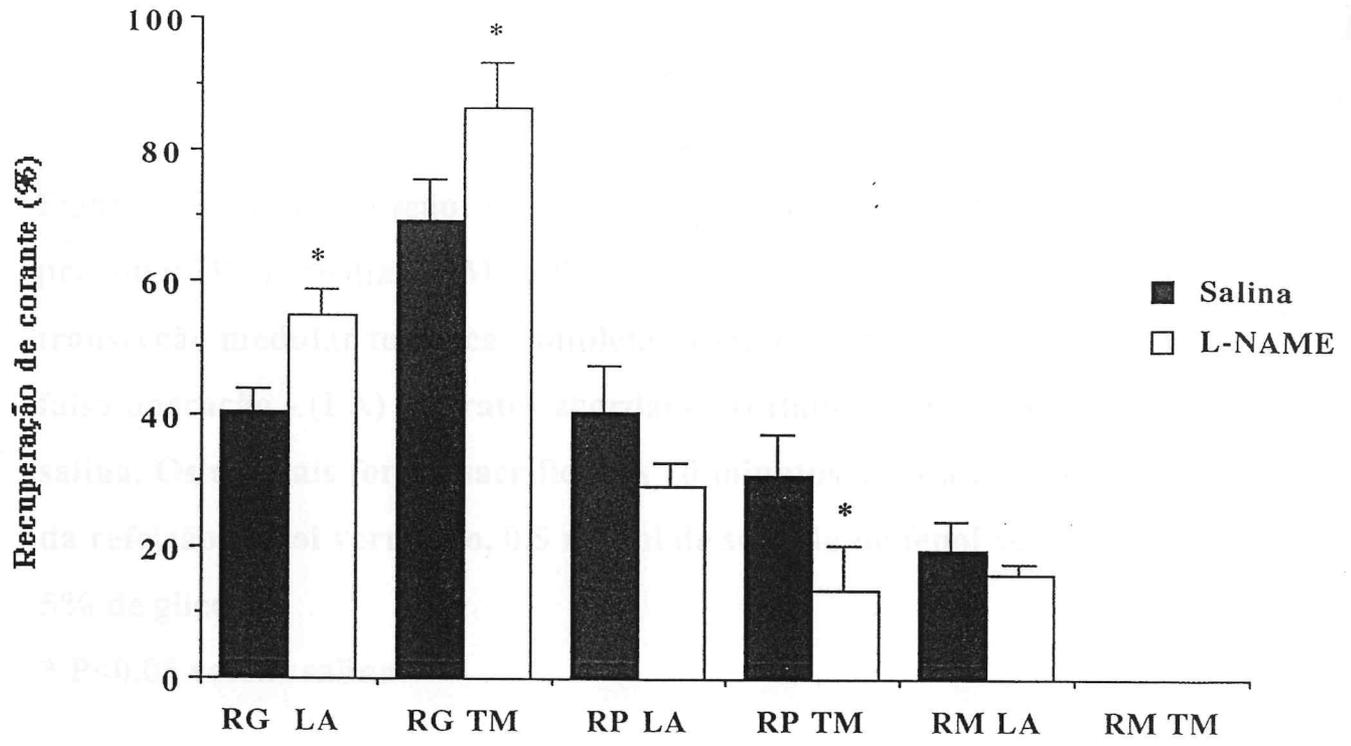


* P<0,05

Figura 12: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com L-NAME ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 12



* P<0,05

Figura 13: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com guanetidina ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 13

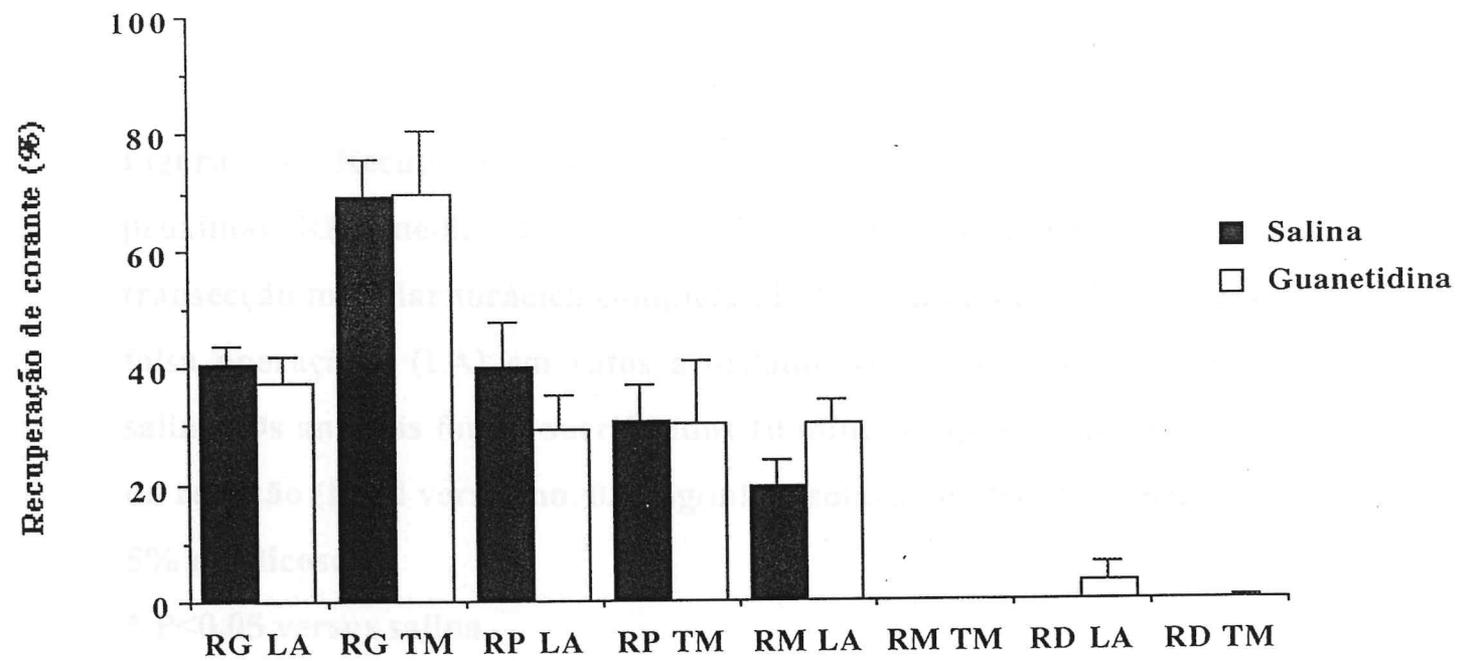
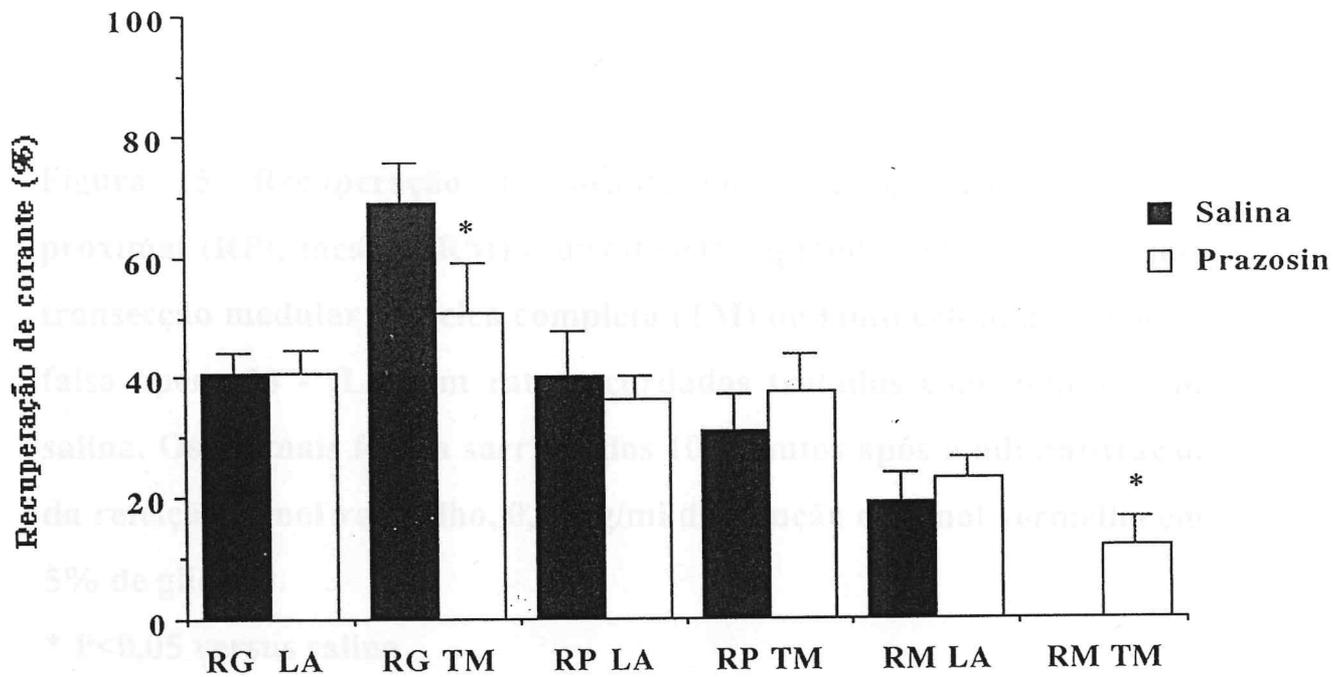


Figura 14: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com prazosin ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 14

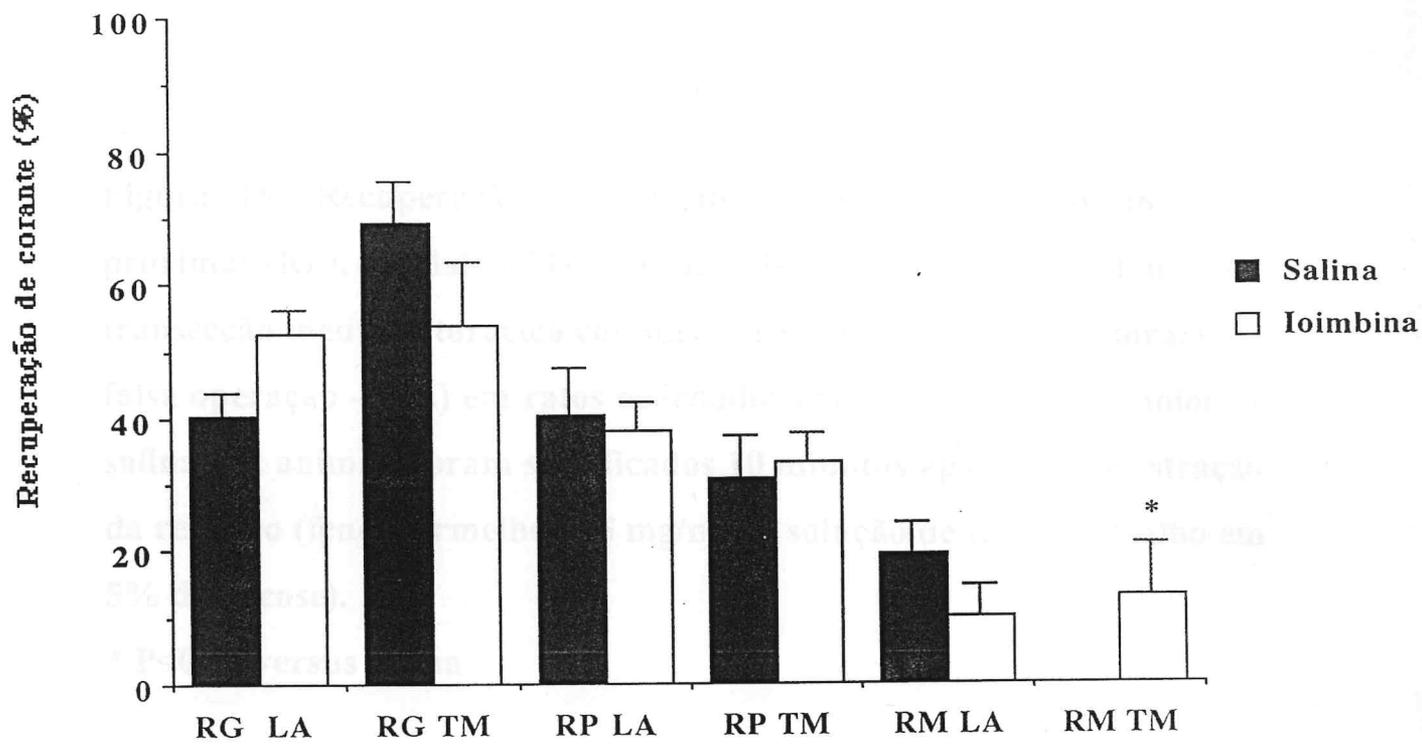


* P < 0,05

Figura 15: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com ioimbina ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 15

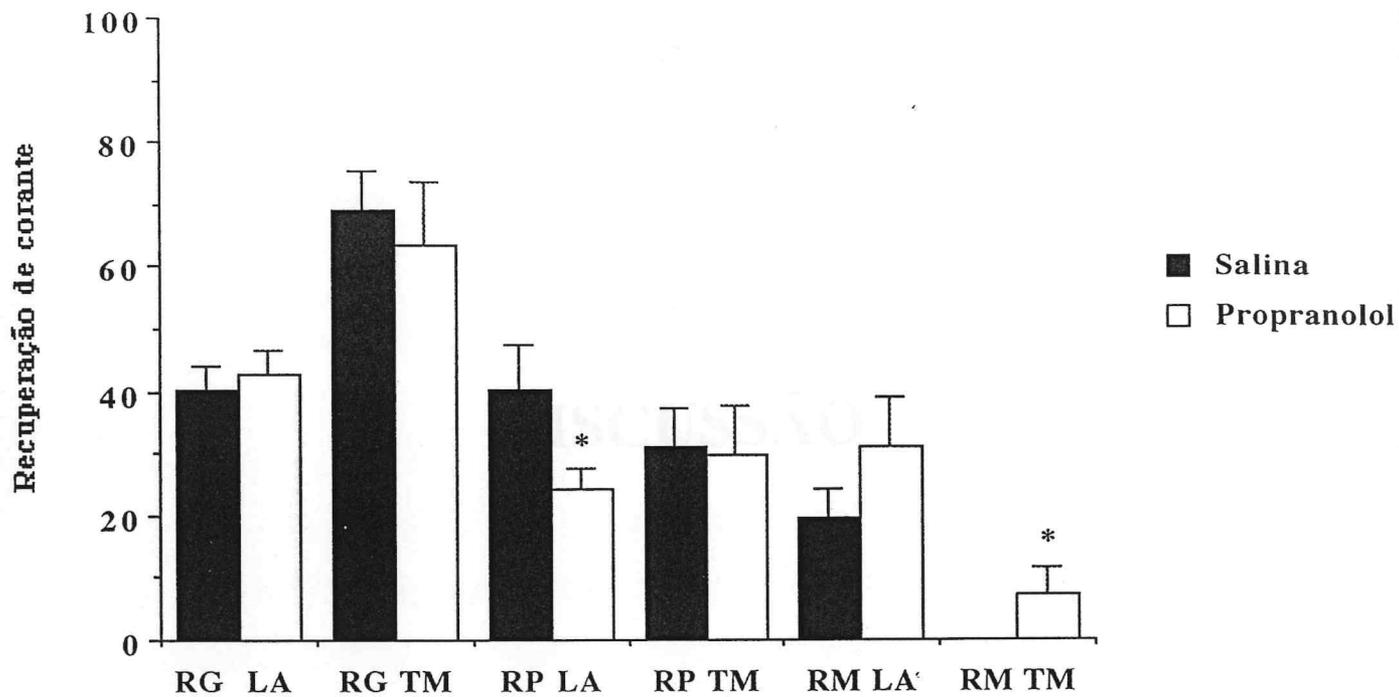


* $P < 0,05$

Figura 16: Recuperação de corante no estômago (RG), intestino proximal (RP), medial (RM) e distal (RD - quando houver), 1 dia pós transecção medular torácica completa (TM) ou laminectomia torácica - falsa operação - (LA) em ratos acordados tratados com propranolol ou salina. Os animais foram sacrificados 10 minutos após a administração da refeição (fenol vermelho, 0,5 mg/ml de solução de fenol vermelho em 5% de glicose).

*** $P < 0,05$ versus salina**

Figura 16



* $P < 0,05$

DISCUSSÃO

Os grandes estudos sobre a repercussão de injúrias medulares no funcionamento dos diversos sistemas foram iniciados no século passado, embora o assunto já despertasse a curiosidade dos estudiosos desde a antiguidade.

No final do século passado e início deste século destaca-se como um dos grandes expoentes Sir C. S. Sherrington, por suas experiências em animais espinhais e sobre a função do sistema nervoso autônomo, tendo sido laureado com o prêmio Nobel em Fisiologia, em 1932.

Os estudos em humanos atingiram um maior grau de desenvolvimento a partir da Primeira Grande Guerra Mundial, evento que possibilitou grandes observações.

Nos últimos 50 anos, constantes avanços no manejo dos pacientes com lesão medular foram conseguidos, acompanhando os progressos da Medicina em geral. Destacam-se neste cenário a introdução da antibioticoterapia, além da melhoria dos cuidados de enfermagem e do desenvolvimento da parafarmácia que domina a prática médica na atualidade (77).

Nesse contexto, não surpreende que preponderasse a crença inicial de que as funções gastrintestinais permanecem normais após lesões medulares, exceto por disfunções no cólon e reto (52). Os desafios do manejo dos pacientes com lesões medulares, até meados da década de 70, consistiam no tratamento e prevenção das infecções urinárias e complicações respiratórias, responsáveis, em maior parte, pela evolução desfavorável, que culminava com a morte dos mesmos, por infecção generalizada (sepsis), sendo, na

maior parte dos casos, os distúrbios gastrintestinais considerados como "problemas secundários".

Nas últimas décadas, a crença inicial de que a maior parte das funções do trato gastrintestinal permanecem inalteradas após injúrias medulares foi substituída por abundantes relatos das mais diversas formas clínicas. O aumento da sobrevivência de pacientes com lesões medulares, além do desenvolvimento tecnológico das ciências médicas parecem ser definitivamente o determinante de tal mudança de conceitos. A dificuldade do reconhecimento das complicações parece também ser resultado das alterações na sensibilidade abdominal, determinando quadros clínicos bastante diferente das observadas na apresentação "clássica" (53).

Atualmente, estima-se que até 10% das mortes de pacientes vítimas de lesões medulares são determinadas por complicações gastrintestinais (53), sendo que 23 % desses pacientes necessitam de pelo menos uma admissão hospitalar por problemas gastrintestinais (58). O conhecimento de tais complicações, somado à investigação dos mecanismos etiopatogênicos e busca de terapias eficazes, constituem, portanto, um novo desafio para possibilitar um manejo mais adequado, que resulte em melhora na qualidade de vida de tais pacientes.

Disfunções da motilidade do intestino grosso, ânus e reto foram ao longo dos anos alvo de constante descrição na literatura médica: incontinência ou impactação fecal (68), lentificação do trânsito no intestino grosso (69, 70), alterações na complacência do sigmóide (71), aumento dos picos de contração colônica e ausência do reflexo gastrocólico (72).

Estima-se que a incidência de distensão ileal ou gástrica na primeira semana após lesão torácica alta ou cervical seja de 10 % (55, 56, 57). Íleo

paralítico aparece como complicação mais frequente em injúrias cervicais ou torácicas altas e em pacientes com déficits neurológicos severos, estando sua duração, severidade e tempo de início relacionados com o nível e a severidade da lesão - parcial ou total (55). A síndrome da disfunção da motilidade gastroduodenal já foi descrita em 3 trabalhos (59, 60, 61) com sintomas de náuseas, dor e vômitos.

Entretanto, a falta de descrições mais detalhadas das repercussões de injúrias medulares nas porções superiores do aparelho digestivo ainda representa uma lacuna no conhecimento das ciências biológicas.

O efeito de lesões medulares sobre o esvaziamento gástrico é um exemplo da escassez de definições sobre o referido tema, sendo um tópico bastante controverso na literatura. Aparentemente 5 trabalhos demonstraram inibição do esvaziamento gástrico de líquidos ou sólidos em humanos (61, 63, 64, 65, 103), enquanto outros dois não demonstraram alterações significativas (66, 67). Não é do nosso conhecimento a existência de estudos em animais experimentais sobre o referido tema.

Este estudo teve, então, como principal objetivo, investigar se transecções medulares altas (cervicais ou torácicas) determinam alterações no trânsito de líquido nas porções superiores do aparelho digestivo (estômago e intestino delgado) em ratos acordados.

Até onde conseguimos pesquisar, este trabalho representa a primeira descrição, em animais experimentais, de um padrão de inibição do esvaziamento gástrico, trânsito intestinal e trânsito gastrintestinal após lesões medulares altas (cervicais e torácicas).

O valor de modelos experimentais animais é bem claro para qualquer indivíduo engajado em pesquisa biomédica. Na pesquisa de injúrias

medulares, modelos animais têm sido usados para investigar os mecanismos e testar terapias, apesar de nem sempre ser possível a aplicação imediata de resultados obtidos em modelos animais. Por exemplo, evidências advindas de observações em animais experimentais sugerem que altas doses de corticosteróides administradas imediatamente após a injúria melhoram a recuperação neurológica (113, 114). Entretanto, resultados em humanos não demonstraram benefício algum (115), enquanto outro estudo só demonstrou melhora da recuperação neurológica com a utilização de metil-prednisolona nas primeiras 8 horas após a injúria (116). Esse mesmo ensaio clínico não demonstrou, entretanto, melhora alguma do quadro neurológico após a utilização de naloxona. Uma nova esperança surgiu em 1991, com um estudo randomizado placebo-controle que demonstrou melhora das funções motoras após tratamento com o gangliosídeo GM-1 (117).

Muitos são os modelos de injúria medular experimental (118, 119). Ratos parecem ser uma espécie adequada para o estudo de lesões medulares, pois são capazes de tolerar bem os procedimentos experimentais e ainda oferecem como grande vantagem a disponibilidade e baixo custo (119). Destacam-se em ratos métodos por compressão mediante uso de “clips aneurismáticos”, compressão por balão extradural, compressão por “queda controlada de pesos” e finalmente transecção medular direta, todos com vantagens e desvantagens, de acordo com os aspectos fisiopatogênicos da injúria a serem estudados.

No presente estudo optamos pela técnica da transecção medular direta, técnica amplamente empregada no estudo da hiperreflexia autonômica em ratos (10, 15, 37, 45). Raramente encontrada em humanos a transecção medular completa não permite a posterior regeneração axonal e

permite a obtenção de lesões com garantia de completa separação entre as extremidades.

O modelo experimental utilizado permite o estabelecimento de lesões medulares de alta reprodutividade, evitando, portanto, uma das grandes limitações dos estudos em humanos: inclusão de pacientes com variado padrão de lesão medular, com grandes diferenças no tempo decorrido entre a lesão e o estudo, diferentes mecanismos, localização e grau de severidade (parcial / total) das lesões. O alto grau de variabilidade dos estudos em humanos pode ser uma das explicações para as discrepâncias nos resultados dos diversos estudos sobre o esvaziamento gástrico.

Outra virtude do modelo experimental utilizado reside no fato de que em ratos a fase de "choque medular" é de curta duração, sendo substituída pela volta dos reflexos medulares já no primeiro dia após a lesão medular (39). Em seres humanos, a fase de choque medular persiste por semanas, podendo ser prolongada pela presença de infecções. Em um curto intervalo de tempo, estudos em ratos podem, portanto, oferecer resultados que em humanos só podem ser obtidos semanas após a lesão medular. As diferenças filogenéticas entre as duas espécies limitam, é bem verdade, a extrapolação imediata de resultados obtidos em animais experimentais para seres humanos. Neste particular, entretanto, o objetivo do presente trabalho não foi e não poderia ser o de fechar a questão sobre as alterações da motilidade digestiva na espécie humana, mas ao contrário buscou aumentar nossa compreensão de um tema que ao longo dos anos não foi adequadamente estudado na literatura médica.

O estudo foi constituído por 3 protocolos, que representam a evolução de nossas investigações sobre o referido tema.

Inicialmente, no primeiro bloco (protocolo 1) observamos que o esvaziamento gástrico, o trânsito intestinal e o trânsito gastrintestinal são inibidos pela transecção medular cervical (entre C₇ e T₁) 15 minutos, 6 horas e um dia após a recuperação anestésica.

No protocolo 1, a técnica utilizada na medição do esvaziamento gástrico (106), baseada na quantificação da recuperação do corante fenol vermelho, vem sendo empregada em estudos em humanos e animais experimentais desde a década de 50. Atualmente ainda tem ampla utilização principalmente na pesquisa em animais experimentais, pois métodos baseados no uso de radioisótopos, apesar de serem considerados como "padrão-ouro" na medição do esvaziamento gástrico, não são tão acessíveis. Ao longo dos anos, diversas modificações foram desenvolvidas a fim de possibilitar a medição em diversas espécies animais, medições repetidas em um mesmo animal, medição simultânea do trânsito gastrintestinal ou uso de diferentes tipos de refeições. No protocolo 1, utilizamos u' a modificação da técnica descrita por Scarpignato (106) que possibilita u' a medição do esvaziamento gástrico por animal. Tal técnica já havia sido utilizada em outros experimentos em nosso laboratório (111, 120, 121) e tem sido amplamente empregada na literatura médica. Ainda neste protocolo utilizamos, na medição do trânsito intestinal e trânsito gastrintestinal, modificações das técnicas descritas por Megens (107) e Summers (108), que se baseiam na medição do percentual do intestino delgado percorrido pelo marcador, não havendo, portanto, quantificação direta da recuperação do corante fenol vermelho. Tais técnicas também têm ampla utilização, pois métodos baseados no uso de radioisótopos mais uma vez não são tão facilmente acessíveis.

Considerando que na medição do trânsito gastrointestinal a refeição foi administrada diretamente no estômago, uma eventual inibição do trânsito gastrointestinal poderia ser explicada pela inibição do esvaziamento gástrico, trânsito intestinal ou de ambos (122). A inibição do trânsito intestinal *per se* mostra que a diminuição do trânsito gastrointestinal não é resultado exclusivo da inibição do esvaziamento gástrico, apontando para uma contribuição definitiva do intestino delgado na inibição do trânsito gastrointestinal após lesão medular.

Em relação ao esvaziamento gástrico, observamos também, nesse primeiro momento, que alterações na motilidade e não eventuais alterações no padrão de secreção gástrica de HCl - o que poderia interferir com a medição do esvaziamento gástrico na técnica utilizada (106) - parecem ser determinantes na inibição do esvaziamento gástrico de líquido, após transecção medular cervical.

Nesse primeiro protocolo, publicado na forma de comunicação preliminar e resumo (104, 105) os animais foram submetidos à cateterização vesical, de acordo com o protocolo de Osborn (39). Verificamos posteriormente que tal procedimento era desnecessário, ou pelo menos não era essencial, de modo que tal procedimento foi substituído, nos demais protocolos (2 e 3), pela indução da micção mediante compressão abdominal, procedimento já bem descrito na literatura (16).

Num segundo momento (protocolo 2), observamos que as taxas de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal são significativamente inibidas por transecções medulares completas, tanto entre C₇ e T₁ como entre T₄ e T₅, ao longo da primeira semana pós lesão medular, mostrando que a inibição do esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal não ocorre

exclusivamente em decorrência de transecção medular cervical, mas também ocorre após lesões torácicas.

Novamente o protocolo utilizado mostrou-se adequado para o estudo dos efeitos de lesões medulares ao longo de 7 dias, pois os animais permaneceram saudáveis, alimentando-se e ingerindo água espontaneamente, estando ativos e movimentando os membros anteriores durante todo o período do estudo. Tais achados são condizentes com outros estudos em ratos, em que animais foram estudados por longos intervalos de tempo após a transecção medular (45).

Nos protocolos 2 e 3, a técnica utilizada permitiu a medição simultânea do esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal (110). Quantificamos portanto, a recuperação do corante fenol vermelho, tanto no estômago como ao longo de todo o intestino delgado.

Após transecções medulares cervicais ou torácicas, observamos uma inibição do esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal, tanto nas primeiras horas quanto no primeiro, terceiro e sétimo dias após a lesão medular.

Em ratos, os circuitos medulares reativam-se minutos depois da transecção medular (10) e a hiperreflexia autonômica pode estar completamente estabelecida já no primeiro dia pós transecção medular (39). Durante as primeiras horas, na chamada fase de choque espinhal e na transição para a fase de hiperreflexia, as alterações do esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal podem ser consequência das múltiplas alterações que constituem o choque espinhal, que até o presente momento, mesmo transcorrido mais de um século de investigações clínicas e em laboratório, não são totalmente compreendidas (9). Tais alterações são pelo menos

parcialmente consequência da perda súbita da mediação dos centros supra-medulares. Há inicialmente uma perda do equilíbrio entre o simpático e parassimpático, evidenciada pela queda da pressão arterial e inúmeras arritmias cardíacas que ocorrem imediatamente após a transecção medular completa alta em animais experimentais (26, 29, 31).

As alterações hemodinâmicas poderiam explicar a subsequente inibição da motilidade intestinal, pois inúmeras evidências experimentais reforçam a idéia de que alterações agudas da volemia / variáveis hemodinâmicas alteram a motilidade do trato gastrintestinal (111, 120, 121, 123, 124, 125). Nesse particular, já demonstramos que a retração aguda do volume sanguíneo obtida mediante a realização de hemorragias controladas acelera o esvaziamento gástrico de líquido em ratos Wistar acordados (120). Em tal modelo, observamos significativa queda da pressão arterial de forma quase tão abrupta quanto após a transecção medular, sendo que ao invés da diminuição da atividade do simpático verificada imediatamente após a lesão medular, há sabidamente uma atividade maior do simpático, imediatamente após a hemorragia.

Outro importante aspecto a ser considerado é o fato de que a transecção medular aguda pode acentuar a expressão de mecanismos anteriormente reprimidos por vias descendentes provenientes das porções supra-medulares do sistema nervoso central. De fato, a facilitação de reflexos enterogástricos (126) e intestino-intestinais (127, 128) já foi observada após a súbita perda do controle supra-medular sobre os centros medulares. Nesse particular, destaca-se o possível envolvimento de vias não convencionais, a chamada mediação não adrenérgica não colinérgica e o

envolvimento de neuromoduladores / neurotransmissores, tais como dinorfina, na mediação do reflexo intestino-intestinal inibitório (129).

Um terceiro aspecto seria ainda uma possível liberação aguda de hormônios / fatores autacóides, como resultado da injúria neurológica (130). Tais substâncias poderiam ter uma ação direta sobre o trato gastrointestinal ou atuar através da modulação do sistema nervoso autônomo.

Posteriormente, durante a fase crônica, pelo menos quatro correntes de explicações podem ser estabelecidas:

1- a distensão gástrica após a alimentação poderia desencadear respostas simpáticas exacerbadas (hiperreflexia autonômica) e portanto causar inibição do EG e do TGI (61).

2- facilitação de vias não convencionais (mediação não adrenérgica não colinérgica e o envolvimento de neuromoduladores / neurotransmissores) após perda do controle supra-medular sobre os centros medulares e como consequência da injúria medular.

3- a inibição do esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal poderia ser resultado de alterações metabólicas / expressão de neuromoduladores, decorrentes da diminuição da atividade física após a transecção medular.

4- a lentificação do esvaziamento colônico, com consequente distensão colônica, poderia causar facilitação de reflexos enterogástricos (126) e intestino-intestinais (127, 128) após a perda do controle supra-medular sobre os centros medulares. O envolvimento de vias não convencionais, com mediação não adrenérgica não colinérgica e o envolvimento de neuromoduladores / neurotransmissores, tais como

dinorfina, na mediação do reflexo intestino-intestinal inibitório (129) poderia novamente estar presente.

A primeira opção (de a distensão gástrica após a alimentação poderia desencadear respostas simpáticas exacerbadas e assim causar inibição do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal) parece ajustar-se parcialmente aos achados do nosso terceiro grupo de experimentos (protocolo 3). Ainda em experimentos iniciais em nosso laboratório, observamos que animais com lesão medular ficam mais sujeitos ao desenvolvimento de stress respiratório agudo após repetidas administrações de refeições via sondas nasogástricas, o que pode indicar possível desencadeamento de hiperreflexia autonômica. Um aspecto que fala a favor dessa hipótese é o fato que pelo menos um estudo em humanos demonstrou que a distensão gástrica aumentou a atividade simpática em pacientes com lesão medular alta, apesar da atividade simpática basal diminuída nesse subgrupo de pacientes (61).

A segunda hipótese (facilitação de vias não convencionais, mediação não adrenérgica não colinérgica e o envolvimento de neuromoduladores / neurotransmissores após perda do controle supra-medular sobre os centros medulares) parece bastante plausível. Nest trabalho tal hipótese não foi adequadamente explorada, or limitações tecnológicas, embora tenhamos iniciado alguns experimentos nesse sentido, como pôde ser visto no protocolo 3.

A terceira hipótese foi testada no protocolo 2, onde realizamos a secção bilateral do nervo ciático em cinco grupos de animais. Tais animais foram chamados "falsos paraplégicos", pois apresentaram diminuição da capacidade de movimento, sem entretanto exibirem lesão medular. Esse

grupo de animais teve um padrão de esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal similar ao dos animais falso operados (submetidos apenas à laminectomia), demonstrando que a diminuição da atividade física, *per se*, não explica a inibição do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal nos animais submetidos à transecção medular.

A quarta opção (facilitação de reflexos enterogástricos (126) e intestino-intestinais (127, 128), que já foi observada após a súbita perda do controle supra-medular sobre os centros medulares, parece também bastante plausível. Tal hipótese já foi sugerida em um estudo em humanos (61). A facilitação de reflexos enterogástricos / intestino-intestinais após transecção medular, entretanto, só foi observada, até agora, em animais anestesiados e imediatamente após a transecção medular, em condições bastante diversas daquelas obtidas em nossos experimentos, realizados em animais acordados.

No nosso terceiro grupo, denominado protocolo 3, estudamos os mecanismos neurais envolvidos no retardo do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal, um dia após a transecção medular torácica, em animais acordados.

Inicialmente observamos que a administração de diazepam ou naloxona não bloqueia o aparecimento da inibição do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal, sugerindo que a presença de ansiedade e a mediação de opióides não parecem ser fatores determinantes no estabelecimento do fenômeno.

A administração endovenosa de hexametônio, entretanto, bloqueou o fenômeno, demonstrando que nele existe uma participação neural, ganglionar. Tal achado fortalece a hipótese do possível desencadeamento de hiperreflexia autonômica, já que em modelos experimentais de hiperreflexia

autônômica o hexametônio foi capaz de abolir totalmente a resposta de hiperreflexia autonômica que acompanha a distensão vesical e colônica, em ratos acordados. Entretanto, a ação do hexametônio sobre a transmissão ganglionar por vias neurais não adrenérgicas é perfeitamente plausível, de forma que o bloqueio por hexametônio apenas indica a mediação através de vias neurais sensíveis a tal fármaco.

A ganglionectomia celíaca + esplanicectomia também bloqueou o fenômeno, o que parece enfatizar a participação de vias simpáticas. Entretanto, é importante salientarmos que vias inibitórias enterogástricas (reflexos enterogástricos inibitórios) apesar de terem origem controversa, parecem ter mediação via gânglio celíaco (61) e vias não convencionais, com mediadores tais como dinorfina já foram descritas no gânglio celíaco de ratos e cobaios (129, 131, 132, 133, 134, 135).

A ausência do aparecimento da inibição do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal após a administração de ioimbina e, em menor grau, de prazosin, sugere que a ativação de receptores adrenérgicos α parece estar envolvida na sua mediação. A ausência do bloqueio do fenômeno após a administração endovenosa de propranolol reforça mais ainda a possível especificidade da mediação através de receptores α -2, sobretudo se considerarmos que a adrenalectomia bilateral foi incapaz de bloqueá-lo, mostrando que as glândulas adrenais não parecem atuar na sua mediação. A ativação das adrenais determina a liberação de adrenalina (principalmente) e noradrenalina, tendo a primeira uma ação sobre receptores β . A ineficácia do propranolol em bloquear o fenômeno reforça, portanto, a idéia da ativação de vias que não envolvem a mediação das adrenais. Os resultados parecem portanto indicar a participação de vias adrenérgicas, através dos

nervos esplâncnicos / gânglio celíaco, com especificidade α , com possível preponderância de receptores α -2, ensíveis à administração de hexametônio. De fato, a participação de receptores α -2 na inibição da motilidade gastrointestinal já foi bem descrita na literatura, em relação a receptores tanto periféricos como centrais (136). A administração de clonidina, um agonista α -2, retarda o trânsito intestinal em ratos (137) e reduz a amplitude das contrações fásicas gástricas (138).

A ausência de bloqueio do fenômeno pela administração endovenosa de guanetidina contraria a hipótese da hiperreflexia / ativação de receptores α . Entretanto, deve-se salientar que o tratamento agudo com guanetidina não é capaz de bloquear toda a resposta simpática periférica, o contrário dos tratamentos crônicos (139). Outro ponto a ser considerado é a possível ação da ioimbina e do prazosin sobre vias neurais não adrenérgicas. De fato, a ação da ioimbina sobre receptores imidazólicos já foi observada (42).

A vagotomia subdiafragmática também preveniu o desencadeamento da inibição do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal, um dia após a transecção medular torácica. Tal achado nos pode levar a várias hipóteses: a primeira é a possível participação adicional de vias vagais descendentes, já que alterações autonômicas profundas são determinadas pela perda da comunicação dos centros medulares com as vias supra-medulares. Uma segunda hipótese seria ação direta da vagotomia sobre a complacência gástrica (140), que inibiria a presença do fenômeno, sem que necessariamente vias vagais estejam nele envolvidas. De fato, a segunda hipótese pode parecer plausível, pelo menos no que concerne à mediação vagal colinérgica e NOérgica, pois atropina e L-NAME, usadas separadamente, mostraram-se ineficazes, sugerindo a não participação de

vias colinérgicas e NOérgicas na modulação do fenômeno. Apesar disso, a mediação de outras vias vagais não-adrenérgicas / não colinérgicas não foi testada (VIP, e outros) não podendo, portanto, a participação vagal ser de todo descartada. Outro dado contra a participação de vias vagais são achados em ratos mostrando que ao contrário do que se poderia a princípio imaginar, não há uma preponderância da atividade vagal após a transecção medular (141). Um estudo em humanos também demonstra que pelo menos relativamente à mediação autonômica para o coração, as lesões medulares não determinam um predomínio do vago sobre o simpático (51), pois apesar de lesões medulares ocasionarem diminuição da atividade simpática basal, ocorre uma diminuição compensatória na atividade vagal, em seres humanos, na fase crônica de lesão medular. Entretanto, um último ponto que deve ser considerado é o fato de que pelo menos em ratos, os nervos vagos carregam fibras adrenérgicas provenientes dos gânglios simpáticos espinhais (142) e que assim sendo a vagotomia subdiafragmática poderia também estar alterando a modulação simpática.

Por fim, o efeito da transecção medular sobre o sistema nervoso autônomo, principalmente no que diz respeito à atividade simpática, ainda é um tópico controverso. Estudos em animais experimentais sugeriam que as alterações do sistema nervoso simpático variam de órgão para órgão, mostrando diferentes graus de dependência em relação à estimulação de centros supra-medulares (10, 37, 42). Tais conclusões baseavam-se em observações indicadoras de que o propranolol determina uma queda da frequência cardíaca em animais espinhais (42) e em medições da atividade simpática em animais anestesiados com cloralose, droga que estimula a atividade simpática. Estudos posteriores demonstraram que a queda da

frequência cardíaca em animais espinhais, induzida pelo propranolol, era resultante de uma possível ação sobre receptores imidazólicos (43), não significando a preservação do tônus simpático para o coração em animais espinhais. Finalmente a medição da atividade simpática em ratos espinhais torácicos acordados demonstrou uma diminuição da atividade simpática renal (41), contrariando, as conclusões anteriores, resultantes de estudos em ratos anestesiados com cloralose, que demonstravam duplicação da atividade simpática renal após a transecção medular cervical (10). Estudos em humanos também confirmaram a diminuição da atividade simpática após a transecção medular (50, 51). Entretanto, em pacientes com quadriplegia na fase crônica pós lesão medular, apesar de haver diminuição da atividade simpática, o equilíbrio do sistema nervoso autônomo ainda permanece, pelo menos no que concerne à regulação da função cardíaca, em decorrência de uma diminuição da atividade parassimpática (51).

Outro ponto importante a ser considerado é que não estudamos diretamente a presença de hiperreflexia desencadeada pela distensão gástrica, apesar de alguns resultados preliminares sugerirem a sua ocorrência. Nesse particular, o estudo da mediação neural no primeiro dia após transecção medular em ratos parece mais adequado que nos terceiro e sétimo dias, principalmente no que se refere ao estudo da possível participação de hiperreflexia autonômica, pois alguns dias depois da lesão medular ocorre um processo de atrofia simpática, que perdura até por volta do décimo quinto dia pós lesão, até que um processo de reorganização sináptica, com a participação do glutamato, reinicie a exacerbação da hiperreflexia autonômica (143).

No que concerne às variáveis hemodinâmicas, a transecção medular cervical ou torácica determinou uma queda da pressão arterial média, que persistiu nos três primeiros dias pós transecção medular, em concordância com achados anteriores em ratos (38, 41). Os valores anteriores da pressão arterial média, entretanto, foram retomados 7 dias após a lesão medular.

Em contraste com os achados na pressão arterial média, a frequência cardíaca diminuiu imediatamente após a lesão e permaneceu diminuída até 7 dias depois da transecção medular torácica ou cervical. Tais achados estão de acordo com observações prévias em outros protocolos experimentais, já tendo sido bem descritos na literatura (15, 38, 39, 41, 45).

Apesar de a medição crônica das variáveis hemodinâmicas não ter demonstrado novos achados, observamos que a transecção medular cervical ou torácica em animais anestesiados com éter determina uma queda imediata da pressão arterial média. Tal observação contrasta com estudos em animais anestesiados com uretana / cloralose ou propofol, onde foi observado inicialmente um pico hipertensivo, antecedendo a queda da pressão arterial média (26, 28, 29, 35, 36). Tal diferença pode ser explicada por uma possível estimulação simpática induzida pela cloralose, nos protocolos anteriores.

No protocolo 3, estudamos o efeito dos diversos fármacos sobre a pressão arterial média e frequência cardíaca em ratos acordados, 1 dia após a transecção medular torácica (tabelas 3 e 4). Tais resultados confirmam as evidências de outros estudos, sugerindo que em animais submetidos à transecção medular torácica, a atividade simpática basal não é completamente abolida, pois a administração de propranolol determinou uma queda da frequência cardíaca em animais espinhais e a administração

de hexametônio, guanetidina e prazosin determinou uma queda da pressão arterial média.

Como principais conclusões, o presente estudo sugere que:

1- A transecção medular cervical inibe o esvaziamento gástrico, trânsito intestinal e trânsito gastrintestinal de líquido, ao longo do primeiro dia pós lesão medular, em ratos acordados;

2- Transecções medulares altas (cervicais ou torácicas) determinam uma inibição significativa do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal de líquido, em ratos acordados, ao longo da primeira semana pós transecção medular, que não parece ser consequência da diminuição da atividade física determinada pela paraplegia;

3- A inibição do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal no primeiro dia pós transecção medular parece ser mediada por vias neurais, com possível envolvimento de vias simpáticas, nervos esplâncnicos, gânglio celíaco e possivelmente nervos vagos sendo sensíveis à administração de hexametônio, prazosin e ioimbina. Não foram observadas evidências sobre a participação de vias colinérgicas, NOérgicas ou mediação através das glândulas adrenais ou de opióides.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Ditunno Jr JF & CS Formal. Chronic spinal cord injury. *N E J Med* 1994, **330**(8): 550-556.
- 2- Pollock LJ, Boshes BB, Finkelman I, Chor H & M Brown. Spasticity, pseudospontaneous spasms and other reflex activities late after injury to the spinal cord. *Arch Neurol Psych* 1951, **66**(5): 537-560.
- 3- De Vivo MJ, Richards JS, Stover SL & BK Go. Spinal cord injury: rehabilitation adds life to years. *West J Med* 1991, **154**: 602-6.
- 4- Albin MS, Hung TK & M Babinski. Epidemiology, emergency and acute care: advances in physiopatology and treatment. *Curr Prob Surg* 1980, **17**(4): 190-204.
- 5- Walker MD. Acute spinal-cord injury. *N Eng J Med* 1991, **324**(26): 1885-7.
- 6- Schnell L & ME Schwab. Sprouting and regeneration of lesioned corticospinal tract fibres in the adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 1993, **5**: 1156-71.
- 7- Starling E & CL Evans. *Princípios de Fisiologia Humana*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 1968, Volume II. pp 1283-84.
- 8- Sherrington CS. *The integrative action of the nervous system*. London, Constable, Cambridge: Cambridge University Press. 1906.
- 9- Atkinson PP & JL Atkinson. Spinal shock. *Mayo Clin Proc* 1996, **71**: 384-389.
- 10- Taylor RF & LP Schramm. Differential effects of spinal transection on sympathetic nerve activities in rats. *Am J Physiol* 1987, **253**: R611-618.
- 11- Wilson RH, Whiteshed MC & RJ Moorehead. Problems in diagnosis and management of hypovolaemia in spinal injury. *Br J Clin Pract* 1993, **47**: 224-5.

- 12- Zipnick RI, Scalea TM, Trooskin SZ, Sclafani SJ, Emad B, Shah A, Talbert S, Hafer T. Hemodynamic responses to penetrating spinal cord injury. *J Trauma* 1993, **35**: 578-82.
- 13- Levi L, Wolf A & H Belzberg. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention and prediction of outcome. *Neurosurgery* 1993, **33**: 1007-16.
- 14- Sugarman B. Medical complications of spinal cord injury. *Q J Med* 1985, **54**(213): 3-18.
- 15- Krassioukov AV & LC Weaver. Episodic hypertension due to autonomic dysreflexia in acute and chronic spinal cord-injured rats. *Am J Physiol* 1995, **268**: H2077-83.
- 16- Marshall J. Observations on reflex changes in the lower limbs in spastic paraplegia in man. *Brain* 1954, **77**(2): 290-304.
- 17- Head H & G Riddoch. Autonomic bladder, excessive sweating and some reflex conditions in gross injuries of spinal cord. *Brain* 1917, **46**: 188-263.
- 18- Setton ARF, Pereira CU & JL dos Santos. Hiperreflexia autonômica simpática. *J Bras Neurocir* 1995, **6**(2): 49-54.
- 19- Bolwby AA. On conditions of reflexes in cases of injury to spinal cord; with special reference to indications for operative interference. *Med Chir Ter* 1890, **73**: 317-25.
- 20- Guttmann L & D Whitteridge. Effects of bladder distension on autonomic mechanism after spinal cord injuries. *Brain* 1947, **70**: 361-404.
- 21- Erickson RP. Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management. *Arch Phys Med Rehabil* 1980, **61**: 431-40.
- 22- Shea JD, Gioffre R, Carrion H & MP Small. Autonomic hyperreflexia in spinal cord injury. *South Med J* 1973, **66**: 869-72.

- 23- Brooks CM. Reflex activation of the sympathetic system in the spinal cat. *Am J Physiol* 1933, **106**: 251-66.
- 24- Groat RA & TL Peele. Blood pressure response to acutely increased pressure upon the spinal cord. *Am J Physiol* 1945, **144**: 578-587.
- 25- Kaneko Y, Page IH & JW McCubbin. Hemodynamic studies in normotensive and hypertensive chronic spinal dogs. *Am J Physiol* 1964, **206**: 562-66.
- 26- Greenhoot JG, Shiel FO'M & HP Mauck Jr. Experimental spinal cord injury: electrocardiographic and fucsinophilic myocardial degeneration. *Arch Neurol* 1972, **26**: 524-29.
- 27- Illert M & M Gabriel. Descending pathways in the cervical cord of cats affecting blood pressure and sympathetic activity. *Pflugers Archiv* 1972, **335**: 109-24.
- 28- Eidelberg EE. Cardiovascular response to experimental spinal cord compression. *J Neurosurg* 1973, **38**: 326-31.
- 29- Greenhot JH & HP Mauck Jr.. The effect of cervical cord injury on cardiac rhythm and conduction. *Am Heart J* 1972, **83**: 659-62.
- 30- Dolan EJ & CH Tator. The treatment of hypotension due to acute experimental spinal cord compression injury. *Surg Neurol* 1980, **13**: 380-84.
- 31- Evans DE, Kobrine AI & HV Rizzoli. Cardiac arrhythmias accompanying acute compression of the spinal cord. *J Neurosurg* 1980, **52**: 52-59.
- 32- Hitchon PW, Losky JM Yamada T & JC Torner. Effect of laminectomy and anesthesia upon the spinal cord blood flow. *J Neurosurg* 1984, **61**: 545-49.
- 33- Rawe SE & PL Perot Jr. Pressor response resulting from experimental contusion injury to the spinal cord. *J Neurosurg* 1979, **50**: 58-63.

- 34- Young W, DeCrescito V, Tomasula JJ & V Ho. The role of the sympathetic nervous system in pressor responses induced by spinal injury. *J Neurosurg* 1980, **52**: 473-81.
- 35- Guha Ab & CH Tator. Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *J Trauma* 1988, **28**: 481-90.
- 36- Guha Ab, CH Tator & J Rochon. Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats. *Stroke* 1989, **20**: 372-77.
- 37- Weaver LC & RD Stein. Effects of spinal cord transection on sympathetic discharge in decerebrate-unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1989, **257**: R1506-11.
- 38- Osborn JW, Taylor RF & LP Schramm. Determinants of arterial pressure after chronic spinal transection in rats. *Am J Physiol* 1989, **256**: R666-73.
- 39- Osborn JW, Taylor RF & LP Schramm. Chronic cervical spinal cord injury and autonomic hyperreflexia in rats. *Am J Physiol* 1990, **258**: R169-74.
- 40- Hong Y, Cechetto DF & LC Weaver. Spinal cord regulation of sympathetic activity in intact and spinal rats. *Am J Physiol* 1994, **266**: H1485-93.
- 41- Maiorov DN, Weaver LC & AV Krassioukov. Relationship between sympathetic activity and arterial pressure in conscious spinal rats. *Am J Physiol* 1997, **272**: H625-31.
- 42- Trostel KA, Katz SA & JW Osborn. Functional evidence for sympathetic nerve activity in conscious cervical spinal rats. *Am J Physiol* 1991, **261**: R434-441.
- 43- Trostel KA & JW Osborn. Does the spinal cord generate functionally significant sympathetic activity in the awake rat. *Am J Physiol* 1994, **266**: R1102-10.

- 44- Sansone GR, Bianca R, Cueva-Rolón R, Gómez LE & Komisaruk. Cardiovascular responses to vaginocervical stimulation in the spinal cord-transected rat. *Am J Physiol* 1997, **273**: R1361-66.
- 45- Maiorov DN, Krenz NR Krassioukov AV & LC Weaver. Role of spinal NMDA and AMPA receptors in episodic hypertension in conscious spinal rats. *Am J Physiol* 1997, **273**: H1266-74.
- 46- Calaresu FR & CP Yardley. Medullary basal sympathetic tone. *Annu Rev Physiol* 1988, **50**: 511-24.
- 47- Johnson RH, Park DM & HL Frankel. Orthostatic hypotension and the renin-angiotensin system in paraplegia. *Paraplegia* 1971, **9**: 146-52.
- 48- Mathias CJ, Christensen NJ, Corbett JL, Frankel HL, Goodwin TJ & WS Sperry. Plasma catecholamines, plasma renin activity and plasma aldosterone in tetraplegic man, horizontal and tilted. *Clin Sci Molecular Med* 1975, **49**: 291-99.
- 49- La Porte RE, Brenes G, Dearwater S Murphy MA, Cauley JA, Dietrick R, Robertson R. HDL cholesterol across a spectrum of physical activity from quadriplegia to marathon running. *Lancet* 1983, 1(8335): 1212-1213.
- 50- Wallin BG & L Stjernberg. Sympathetic activity in man after spinal cord injury. *Brain* 1984, **107**: 183-98.
- 51- Grimm DR, Meersman RE, Almenoff PL, Spungen AM & WL Bauman. Sympathovagal balance of the heart in subjects with spinal cord injury. *Am J Physiol* 1997, **272**: H835-42.
- 52- Pollock LJ & I Finkelman. The digestive apparatus in injuries to the spinal cord and cauda equina. *Surg Clin North Amer* 1954, 259-268
- 53- Miller LS, Staas Jr WE & GJ Herbison. Abdominal problems in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 1975, **56**: 405-8.

- 54- Epstein N, Hood DC & J Ransohoff. Gastrointestinal bleeding in patients with spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1981, **54**: 16-20.
- 55- Gore RM, Mintzer RA & L Calenoff. Gastrointestinal complications of spinal cord injury. *Spine* 1981, **6**: 538-44.
- 56- Watson N. Late ileus in paraplegia. *Paraplegia* 1981, **19**: 13-16.
- 57- Sutton RA, Macphail I, Bentley R & MK Nandy. Acute gastric dilatation as a relatively late complication of tetraplegia due to very high cervical cord injury. *Paraplegia* 1981, **19**: 17-19.
- 58- Stone JM, Nino-Murcia M, Wolfw VA & I Perkasch. Chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients: a prospective analysis. *Am J Gastroenterol* 1990, **85**(9): 1114-19.
- 59- Cottrell CR, Sninsky CA, Martin JL & JR Matias. Are alterations in gastroduodenal motility responsible for previously unexplained nausea, vomiting and abdominal pain? *Dig Dis Sci* 1982, **27**: 650.
- 60- Sninsky CA, Martin JL & JR Matias. Effect of lidamidine hydrochloride, a proposed alpha-2 adrenergic agonist in patients with gastroduodenal motor dysfunction. *Gastroenterol* 1983, **84**: 1315.
- 61- Fealey, RD, Szurszewski JH, Merritt JL & EP DiMagno. Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterol* 1984, **87**: 69-75.
- 62- Lu C, Montgomery P, Zou X, Orr W & Chen JDZ. Gastric myoelectrical activity in patients with cervical spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1998, **93**: 2391-96.
- 63- Rajendran SK, Reiser JR, Bauman W, Zhang RL, Gordon SK, Korsten MA. Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride. *Am. J Gastroenterol* 1992, **87**(11): 1614-17.

- 64- Segal JL, Milne N, Brunemann SR & KP Lyons. Metoclopramide-induced normalization of impaired gastric emptying in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1987, **82**(11): 1143-8.
- 65- Segal JL, Milne N & SR Brunemann. Gastric emptying is impaired in patients with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1995, **90**(3): 466-470.
- 66- Zhang RL, Chayes Z, Korsten MA & WA Bauman. Gastric emptying rates to liquid and solids meals appear to be unaffected by spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1994, **89**(10): 1856-8.
- 67- Kao C, Chang-Lai S, Chieng P & T Yen. Gastric emptying in male neurologic trauma. *J Nuclear Medicine* 1998, **39**: 1798-1801.
- 68- Longo WE, Ballantyne GB & IM Modlin. The colon, anorectum, and spinal patient: a review of the functional alterations of the denervated hindgut. *Dis Colon Rectum* 1989, **32**: 261-267.
- 69- Menardo G, Bausano G, Corazziari E, Fazio A, Marangi A, Genta V & G Marengo. Large-bowel transit in paraplegic patients. *Dis Colon Rectum* 1987, **30**: 924-928.
- 70- Keshavarzian A, Barnes WE, Bruninga K, Nemchausky B, Mermall H & D Bushnell. Delayed colonic transit in spinal cord-injured patients measured by Indium-111 amberlite scintigraphy. *Am J Gastroenterol* 1995, **90**(8): 1295-1300.
- 71- Meshkinpour H, Nowroozi F & ME Glick. Colonic complications in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1982, **64**: 111-2.
- 72- Aaronson MJ, MM Frees & R Burakoff. Colonic myoelectric activity in persons with spinal cord injury. *Dig Dis Sci* 1985, **30**(4): 295-300.
- 73- Bruninga K & M Camilleri. Colonic motility and tone after spinal cord and cauda equina injury. *Am J Gastroenterol* 1997, **92**: 891-94.

- 74- Meshkinpour H, Harmon D, Thompson R & J Yu. Effects of thoracic spinal cord transection on colonic motor activity in rats. *Paraplegia* 1985, **23**: 272-276.
- 75- Glickman S & MA Kamm. Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet* 1996, **347**: 1651-53.
- 76- Richardson RR, Meyer PR & AJ Raimondi. Transabdominal neurostimulation in acute spinal cord injuries. *Spine* 1979, **4**(1): 47-51.
- 77- Gondim F de AA, Oliveira GR & FH Rola. Complicações clínicas de lesões medulares. *Rev Bras Neurol* 1998, **34**(2): 47-54.
- 78- Grundy D, Swain A & J Russell. ABC of spinal cord injury: early management and complications I. *British Medical Journal* 1986, **292**: 44-47.
- 79- Grundy D, Swain A & J Russell. ABC of spinal cord injury: early management and complications II. *British Medical Journal* 1986, **292**: 123-25.
- 80- Hussey RW & AB Rossier. Problem oriented medical record: a predetermined problem list for spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1977, **58**: 314-320.
- 81- Merritt JL. Management of spasticity in spinal cord injury. *Mayo Clin Proc* 1981, **56**: 614-22.
- 82- Young RR & PJ Delawaide. Spasticity. *NE J Med* 1981, **304**: 96-99.
- 83- Sugarman B, Brown D & D Musher. Fever and infection in spinal cord injury patients. *JAMA* 1982, **248**: 66-70.
- 84- Sugarman B. Osteomyelitis is spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1984, **65**: 132-39.

- 85- Khella L & EK Stone. 101 cases of spinal cord injury. 15 year follow-up in a large city hospital. *Am J Phys Med* 1977, **56**: 21-32.
- 86- Galpin JE, Chow AW, Bayer AS & LB Guze. Sepsis associated with decubitus ulcers. *Am J Med* 1976, **61**: 346-50.
- 87- O'Connell FB Jr & WJ Gardner. Metabolism in paraplegia. *JAMA* 1950, **1537**: 706-11.
- 88- Duckworth WC, Jallepalli P & SS Solomon. Glucose intolerance in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1983, **64**: 107-110.
- 89- Light JK & FB Scott. Bethanecol chloride and the traumatic cord bladder. *J Urol* 1982, **128**: 85-7.
- 90- Thomson-Walker JW. Ureters and their orifices in gunshot wounds of the spine. *Br Med J* 1919, **1**: 325-6.
- 91- Sipski ML & CJ Alexander. Sexual function and dysfunction after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1992, **3**: 811-28.
- 92- Kellett JM. Sexual expression in paraplegia: is possible and should be encouraged. *B M J* 1990, **301**: 1007-8.
- 93- Ubgar G. Children, marriage and marital outcome in the spinally injured. *Paraplegia* 1987, **25**: 425-6.
- 94- Broecker BH, Klein FA & RH Hackler. Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. *J Urol* 1981, **125**: 196-7.
- 95- Bellamy R, Pitts FW & ES Stauffer. Respiratory complications in traumatic quadriplegia: analysis of 20 years' experience. *J Neurosurg* 1973, **39**: 596-600.
- 96- Ragnarsson KT & WA Gordon. Rehabilitation after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1992, **23**: 853-78.

- 97- Patterson DR, Miller-Perrin C, McCormick TR & LD Hudson. When life support is questioned early in the care of patients with cervical-level quadriplegia. *N Eng J Med* 1993, **328**: 506-9.
- 98- Fuhrer MJ, Rintala DH, Hart KA, Clearman R & ME Young. Depressive symptomatology in persons with spinal cord injury who reside in the community. *Arch Phys Med Rehabil* 1993, **74**: 255-60.
- 99- DeVivo MJ, Black EJ & SL Stover. Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993, **74**: 248-54.
- 100- DeVivo MJ, Kartus PL, Stover SL, Rutt RD & PR Fine. Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Int Med* 1989, **149**: 1761-66.
- 101- Geisler WO, Jousse AT & M Wynne-Jones. Survival in traumatic transverse myelitis. *Paraplegia* 1977, **14**: 262-275.
- 102- Fuhrer MJ, Rintala DH, Hart KA, Clearman R & ME Young. Relationship of life satisfaction to impairment, disability, and handicap among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992, **73**: 552-7.
- 103- Yamada S. Effect of chronic spinal cord injuries on gastric emptying. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1987, **84**(11): 2504-12.
- 104- Gondim F-de AA, Graça JRV, Oliveira GR, Rego MCV, Gondim RBM, Dantas RP, Cavalcante DIM, Santiago Jr. AT & FH Rola. Complete spinal cord transection decreases gastric emptying and intestinal propulsion in awake rats. *Neurogastroenterol and motil* 1996, **8**(2): 167.
- 105- Gondim F-de AA, Graça JRV, Oliveira GR, Rego MCV, Gondim RBM & FH Rola. Decreased gastric emptying and gastrointestinal and intestinal

- 97- Patterson DR, Miller-Perrin C, McCormick TR & LD Hudson. When life support is questioned early in the care of patients with cervical-level quadriplegia. *N Eng J Med* 1993, **328**: 506-9.
- 98- Fuhrer MJ, Rintala DH, Hart KA, Clearman R & ME Young. Depressive symptomatology in persons with spinal cord injury who reside in the community. *Arch Phys Med Rehabil* 1993, **74**: 255-60.
- 99- DeVivo MJ, Black EJ & SL Stover. Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993, **74**: 248-54.
- 100- DeVivo MJ, Kartus PL, Stover SL, Rutt RD & PR Fine. Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Int Med* 1989, **149**: 1761-66.
- 101- Geisler WO, Jousse AT & M Wynne-Jones. Survival in traumatic transverse myelitis. *Paraplegia* 1977, **14**: 262-275.
- 102- Fuhrer MJ, Rintala DH, Hart KA, Clearman R & ME Young. Relationship of life satisfaction to impairment, disability, and handicap among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992, **73**: 552-7.
- 103- Yamada S. Effect of chronic spinal cord injuries on gastric emptying. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1987, **84**(11): 2504-12.
- 104- Gondim F-de AA, Graça JRV, Oliveira GR, Rego MCV, Gondim RBM, Dantas RP, Cavalcante DIM, Santiago Jr. AT & FH Rola. Complete spinal cord transection decreases gastric emptying and intestinal propulsion in awake rats. *Neurogastroenterol and motil* 1996, **8**(2): 167.
- 105- Gondim F-de AA, Graça JRV, Oliveira GR, Rego MCV, Gondim RBM & FH Rola. Decreased gastric emptying and gastrointestinal and intestinal

- transits of liquid after complete spinal cord transection in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998, **31**: 1605-10.
- 106- Scarpignato C, Capovilla T & G Bertaccini. Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat. *Arch Int Pharmacodyn* 1980, **246**: 286-293.
- 107- Megens AA, Canters LL, Awouters FH, CJ Niemegeers. Normalization of small intestinal propulsion with loperamide-like antidiarrheals in rats. *Eur J Pharmacol* 1990, **178**(3):357-364.
- 108- Summers RW, Thomas TH, JW Osborne. Effects of drugs, ileal obstruction, and irradiation on rat gastrointestinal propulsion. *Gastroenterol* 1970, **59**(5):731-39.
- 109- Gondim F de AA, Alencar HMP, Rodrigues CL, Graça JRV, Dantas RP, Ramos IC, Santos AA & FH Rola. Cervical and thoracic complete spinal cord transections delay gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Neurogastroenterology and Motility* 1998, **10**(5): 443.
- 110- Reynell PC & GH Spray. A technique for the simultaneous measurement of gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. *J Physiol (London)* 1956, **131**: 452-62.
- 111- Gondim F de AA, Oliveira GR, Graça, JRV, Gondim RBM, Alencar HMP, Dantas RP, Santos AA & FH Rola. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Neurogastroenterology and Motility* 1999, **11**(2): 93-100.
- 112-Taché Y, Maeda-Hagiwara M, Turkelson CM. Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats. *Am J Physiol* 1987; **253**: G241-45.

- 113- Young W & Flamm ES. Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg* 1982, **57**: 667-73.
- 114- Hall ED & Braughler JM. Glucocorticoid mechanisms in spinal cord injury: a review and therapeutic rationale. *Surg Neurol* 1982, **18**: 320-27.
- 115- Philippi R, Kuhn W Zäch GA, Jacob-Chia D, Dollfus P & Molé JP. Survey of the neurological evolution of 300 spinal cord injuries seen with 24 hours after injury. *Paraplegia* 1980, **18**: 337-46.
- 116- Bracken MB, Shepard MJ, Collins W. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. *NE J Med* 1990, **322** (20): 1405-1411.
- 117- Geisler FH, Dorsey FC & WP Coleman. Recovery of motor function after spinal cord injury - a randomized placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *NE J Med* 1991, **324** (26): 1829-38.
- 118- Taoka Y & K Okajima. Spinal cord injury in the rat. *Prog in Neurobiology* 1998, **56**: 341-58.
- 119- Blight AR. In Neurotrauma, Editors RK Narayan, JE Wilberger, JT Povlishock 1996 McGraw -Hill Chapter 101 *Experimental spinal cord injury models: An overview of spinal cord injury models*, pp. 1367-79.
- 120- Gondim F de AA, Oliveira GR, Graça JRV, Cavalcante DIM, Souza MAN, Santos AA & FH Rola. Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998, **31**(7): 967-73.
- 121- Rego MCV, Graça JRV, Gondim F de AA, Gondim RBM, Dantas RP, Santos AA & FH Rola. Effect of pyloroplasty and fundectomy on the

- delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998, **31**: 431-37.
- 122- Read NW, Cammack J, Edwards C, Holgate AM, Cann PA & C Brown. Is the transit of a meal through the small intestine related to the rate at which it leaves the stomach? *Gut* 1982, **23**: 824-28.
- 123- Santos AA, Xavier-Neto J, Santiago Jr AT, Souza MN, Martins AS, Alzamora F & FH Rola. Acute volaemic changes modify the gastroduodenal resistance to the flow of saline in anaesthetized dogs. *Acta Physiologica Scandinavica* 1991, **143**: 261-69.
- 124- Capelo LR, Cavalcante DM, Leitão IA, Cristino Filho G & Silva EAT. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes in extracellular fluid volume. *Braz J Med Biol Res* 1983, **16**: 73-76.
- 125- Rola FH, Santos AA, Xavier-Neto J, Cristino Filho G, Rocha CI, Santiago Jr AT, Gondim FAA & Capelo LR. Effects of acute volemic changes on jejunal compliance in dogs. *Braz J Med Biol Res* 1989, **22**: 523-31.
- 126- Schapiro H & ER Woodward. Inhibition of gastric motility by acid in the duodenum. *J Appl Physiol* 1955, **8**: 21.
- 127- Johansson B & J Langston. Reflex influence of mesenteric afferents on renal, intestinal and muscle flow and on intestinal motility. *Acta Physiol Scand* 1964, **61**: 400-12.
- 128- Johansson B, Jonsson B & B Ljung. Tonic supraspinal mechanisms influencing the intestino-intestinal inhibitory reflex. *Acta Physiol Scand* 1968, **72**: 200-4.
- 129- Elfvin LG, Lindh B, Hokfelt T, Terenius L. An ultrastructural study of dynorphin-immunoreactive nerve fibers and terminals in the celiac-

- superior mesenteric ganglion of the guinea pig. *Brain Res* 1989, **502**(2): 341-8
- 130- Shapiro S. Neurotransmission by neurons that use serotonin, noradrenaline, glutamate, glycine and gamma-aminobutyric acid in the normal and injured spinal cord. *Neurosurgery* 1997, **30**(1): 168-76.
- 131- Domoto T, Teramoto M, Tamura K & Y Yasui. Ultrastructural study on NOS-immunoreactive nerve terminals in the rat coeliac ganglion. *Neuroreport* 1994, **6**(1):169-72
- 132- Frantzides CT, Sarna SK, Matsumoto T, Lang IM, RE Condon. An intrinsic neural pathway for long intestino-intestinal inhibitory reflexes. *Gastroenterol* 1987, **92**(3): 594-603
- 133- Kondo H, R Yui. An electron microscopic study on VIP-like immunoreactive nerve fibers in the celiac ganglion of guinea pigs. *Brain Res* 1982, **237**(1): 227-31
- 134- Kondo H, Yui R. An electron microscopic study on enkephalin-like immunoreactive nerve fibers in the celiac ganglion of guinea pigs. *Brain Res* 1982, **252**(1):142-5.
- 135- Lindh B, Hokfelt T, Elfvin LG. Distribution and origin of peptide-containing nerve fibers in the celiac superior mesenteric ganglion of the guinea-pig. *Neuroscience* 1988, **26**(3):1037-71.
- 136- Fargeas MJ, Fioramonti J & L Bueno. Central alpha-2 adrenergic control of the pattern of small intestine motility in rats. *Gastroenterol* 1986, **91**: 1470-5.
- 137- Ruwart MJ, Klepper MS & BD Rush. Clonidine delays small intestinal transit in the rat. *J Pharmacol Exp Therap* 1980, **212**(3): 487-490.

- 138- Bojo L, Nellgard P & J Cassuto. Effects of selective adrenergic agonists and antagonists on gastric tone in the rat. *Acta Physiol Scand* 1991, **142**: 517-22.
- 139- Burnstock G, Evans B, Gannon BJ, Heath JW & V James. A new method of destroying adrenergic nerves in adult animals using guanethidine. *Br J Pharmacol* 1971, **43**: 295-301.
- 140- Bojo L, Cassuto J, Nellgard P. Pain-induced inhibition of gastric motility is mediated by adrenergic and vagal non-adrenergic reflexes in the rat. *Acta Physiol Scand* 1992, **146**(3):377-83.
- 141- MacLellan DG, Shulkes A, Yao CZ, Hardy KJ, JC Thompson. Role of vagal hyperactivity in gastric stress ulceration after acute injury to the cervical cord. *Surg Gynecol Obstet* 1988, **166**: 441-46.
- 142- Muryobachi T, Fujiwara M & K Shimamoto. Fluorescence histochemical findings of the stomach walls in response to ulcerogenic stimuli in rats. *Jpn J Pharmacol* 1968, **18**: 299-311.
- 143- Krenz NR & LC Weaver. Changes in the morphology of sympathetic preganglionic neurons parallel the development of autonomic dysreflexia after spinal cord injury in rats. *Neuroscience Letters* 1998, **243**: 61-64.

ANEXOS

PROTOCOLO 1:

Esvaziamento gástrico:

FALSO OPERADO = FO CHOQUE CERVICAL = CH

FO 15 min	CHOQUE 15min	FO 6h	CHOQUE 6h	FO 24 h	CHOQUE 24h
48	33.6	46.5	35	40.6	30.2
35.8	22.5	36.1	33.3	45.5	41.9
37.6	25.9	33.6	22.7	37.9	29
30.2	17.2	44.2	31.7	36.2	21.8
		44.2	33.7	38.3	30.7

Trânsito gastrintestinal:

FALSO OPERADO = FO CHOQUE CERVICAL = CH

FO 15 min	CHOQUE 15min	FO 6h	CHOQUE 6h	FO 24 h	CHOQUE 24h
55.6	32.7	63.3	41.2	55	46
49.2	31.6	59.1	53.7	43	45.9
57.2	29.7	41	39.4	50.2	39.7
46	21.7	56.1	37.2	53.7	35.5
		55.7	49.1	55.3	42.3

Trânsito intestinal:

FALSO OPERADO = FO CHOQUE CERVICAL = CH

FO 15 min	CHOQUE 15min	FO 6h	CHOQUE 6h	FO 24 h	CHOQUE 24h
55.4	38.9	39.6	32.8	43.5	27.4
69.3	40.2	64.2	27.9	46.3	34
64.7	30.4	57.1	30.1	46.6	35.8
67	22.9	62.3	33.8	49.8	31.1
50.5	21.4			78	32.3

PROTOCOLO 2:

FALSO OPERADO = FO CHOQUE CERVICAL = CH

Est = estômago

Prox = intestino proximal

Med = intestino medial

Retenção					
30 min FO cervical			30 min CH		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
52.7	25	22.3	100	0	0
64.5	35.5	0	100	0	0
42	33.3	24.7	83.2	16.8	0
52.2	26.2	21.6	76.8	23.2	0
45.2	34.1	20.7	69.4	18.6	12

Retenção					
6h CH			6h FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
66.7	33.3	0	45.3	44.8	9.9
74.3	25.7	0	35.9	35.5	28.6
63.1	36.9	0	50.9	42.3	6.8
78.8	21.2	0	31.5	38.2	30.3
76.5	14.8	8	42.3	41.9	15.8
74	17.5	8.5	36.7	36.3	27

Retenção					
1d CH			1d FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
60.7	39.3	0	44.9	33	22.1
54.3	31.2	14.5	47.8	31.1	21.1
56.3	26.6	17.1	39.8	30.9	29.3
62.1	37.9	0	41.8	27.8	30.4
60.2	35.3	4.5	45.8	34.2	20

Retenção					
3d CH			3d FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
62.7	37.3	0	39.6	42.3	8.1
48.3	32.2	19.5	42.3	40.9	16.8
65.5	34.5	0	36.8	29.1	34.9
66.1	33.9	0	40.8	29.9	29.3
46.2	29.7	24.1			

Retenção					
7d CH			7d FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
53.1	35.3	11.6	34.6	31.8	33.6
34.8	56.3	8.9	39.7	31.2	29.1
82.5	17.5	0	43.8	32.5	23.7
59.3	40.7	0	62.6	26	11.4
80.9	19.1	0	38.4	22.9	38.7
73.3	12.2	14.5	35.1	26.9	38

FALSO OPERADO = FO CHOQUE TORACICO = CH

Est = estômago Prox = intestino proximal Med = intestino medial

Retenção					
30 min CH			30 min FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
71.8	28.2	0	52	28.3	19.7
77.9	22.1	0	48.9	36.4	14.9
63.6	36.4	0	58.9	24.3	16.8
70.7	29.3	0	47.5	36.4	17.8
72.1	27.9	0	47.8	29.8	23.4

Retenção					
6 h CH			6 h FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
42.3	43.7	0	44	42.3	13.7
61.9	32.1	6	24	76	0
65.8	19.1	15.1	30.4	45.2	24.8
64.2	35.8	0	51.9	41.3	6.8
64.7	35.3	0	32.8	37.9	30.3

Retenção					
1 d CH			1 d FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
81.4	18.6	0	52.7	26.9	20.4
86.1	13.9	0	44.8	35.2	10
51.9	48.1	0	39	43.3	17.8
49.1	50.9	0	67.8	37.2	25
70.9	29.1	0	40.1	34.9	25
75.7	24.3	0			

Retenção					
3 d CH			3 d FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
52.8	47.2	0	37.6	45.3	17.1
80	20	0	37.9	44.2	18
72.6	27.4	0	32.1	26.2	41.7
85	15	0	33.1	29.9	37
73.4	26.6	0			

Retenção					
7 d CH			7 d FO cervical		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
42.3	33.3	24.4	34.6	31.8	33.6
74.6	25.4	0	39.7	31.2	29.1
34.9	33.4	31.7	43.8	32.5	23.7
51.9	36.2	11.9	62.6	26	11.4
48.8	38.4	12.8	38.4	22.9	38.7
67.2	32.8	0	35.1	26.9	38
74.8	25.2	0			
71.4	28.6	0			

PROTOCOLO 3:

FO = falso operado torácico 1 dia CH = choque espinal torácico 1 dia
 Est = estômago Prox = intestino proximal Med = intestino medial
 Dis: intestino distal

CH			FO		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
81.4	18.6	0	44	42.3	13.7
86.1	13.9	0	24	76	0
51.9	48.1	0	44.9	33	22.1
49.1	50.9	0	47.8	31.1	21.1
70.9	29.1	0	39.8	30.9	29.3
75.7	24.3	0	41.8	27.8	30.4

Naloxona					
FO			Choque		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
46.7	35.7	17.7	71.9	28.1	0
44.9	26.8	28.3	66.4	30.2	0
44	19.4	36.6	69.8	30.6	0
33.9	36.9	29.3	69.4	27.2	0
54.1	45.9	0	72.8	33.6	0

Hexametônio					
FO			Choque		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
50	50	0	64.9	35.1	0
100	0	0	52	48	0
55.7	44.3	0	68.4	31.6	0
53.4	46.6	0	67.2	32.8	0
35.2	31.1	33.7	60.1	31.9	8

Vagotomia					
FO			Choque		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
50.7	49.3	0	22.7	57.8	19.5
34.9	25.7	39.4	41	35.7	23.3
41.8	32.9	25.3	32	42.8	25.2
34.3	32.1	33.6	34.2	40.8	25

Atropina					
FO			Choque		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
69.1	30.9	0	100	0	0
71.5	28.5	0	84.9	15.1	0
56.5	30.5	13	73.3	26.7	0
51	34	15	60.2	39.8	0
48	32	20	74	22	4

L-NAME					
Choque			FO		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
100	0	0	59.8	27.3	12.9
79.2	20.8	0	47.7	36.6	15.7
80.3	19.7	0	47.5	32.7	19.8
86.5	13.5	0	64.1	20.1	15.8

Adrenalectomia							
CH				FO			
Est	Prox	Med	Dis	Est	Prox	Med	Dis
76.9	23.1	0	0	30	21	22.3	26.7
66.1	33.9	0	0	40.3	34.7	25	0
63.6	26.3	10.1	0	28.3	26.8	27.9	17
85.4	14.6	0	0	38.4	30.8	30.8	0
81.1	18.9	0	0	24.8	20	37.3	17.9

Esplanicectomia							
Esplanicectomia				Esplanicectomia+CH			
Est	Prox	Med	Dis	Est	Prox	Med	Dis
33.1	27.3	16.3	23.4	26.7	57.4	15.9	0
40	35.2	24.8	0	26.7	43.7	29.6	0
63.3	19.1	17.7	0	28.5	39.3	32.3	0
57.5	19.3	23.3	0	26.5	37.7	35.9	0
29.1	34.2	29.1	7.6	55.2	21.2	25.6	0

Guanetidina							
FO				Choque			
Est	Prox	Med	Dis	Est	Prox	Med	Dis
36.8	17.1	30.4	15.7	67.8	32.2	0	0
30.3	51.3	18.4	0	62	38	0	0
54.2	19.6	26.2	0	100	0	0	0
29.9	25.3	44.7	0	49.1	50.9	0	0
36.6	32.7	30.7	0				

Prazosin						
FO			Choque			
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med	
36.4	50.1	13.5	41.4	58.6	0	
32.9	37.7	29.5	73.5	26.5	0	
36.2	30.9	32.9	52	29	19	
55.9	28.8	15.3	52.1	25.9	22	
41.5	34.3	24.2	59	32	9	

Ioimbina					
FO			Choque		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
46	54	0	32.3	38.4	29.3
43.2	33.5	23.3	32.8	31.4	35.9
54.9	35.5	12.6	53.7	46.3	0
61.6	38.4	0	70.2	29.8	0
57.1	28.6	14.3	79.8	20.2	0

Propranolol					
FO			Choque		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
32.1	16.8	51.1	69	31	0
51.1	32.9	16.1	44.3	35.5	20.2
42	21.6	36.4	54	33.1	14.9
45.4	24.6	20	100	0	0
			51.4	48.6	0

Propranolol					
FO			Choque		
Est	Prox	Med	Est	Prox	Med
32.1	16.8	51.1	69	31	0
51.1	32.9	16.1	44.3	35.5	20.2
42	21.6	36.4	54	33.1	14.9
45.4	24.6	20	100	0	0
			51.4	48.6	0

Complicações clínicas de injúrias medulares

Francisco de Assis A. Gondim¹, Gisele R. de Oliveira², Francisco Hélio Rôla³

Resumo

Lesões medulares são eventos catastróficos e inesperados que acometem anualmente milhares de indivíduos de todas as faixas etárias, determinando complicações clínicas que persistirão pelo restante de suas vidas. Com a melhoria da qualidade do atendimento, espera-se que em serviços especializados 94% dos pacientes sobrevivam ao primeiro internamento hospitalar. O aumento da sobrevida, além da grande incidência de múltiplas complicações (muitas delas estritas a tal grupo de pacientes, tais como hiperreflexia autonômica), aponta para a necessidade de uma maior diluição das "peculiaridades" fisiopatológicas a fim de possibilitar uma melhoria no manejo de tais pacientes. O objetivo do presente trabalho é revisar as complicações clínicas mediatas e tardias das lesões medulares.

Palavras-chave: lesões medulares; complicações clínicas

A Primeira Guerra Mundial serviu de palco para as primeiras grandes observações dos efeitos imediatos de lesões medulares, devido ao elevado número de indivíduos acometidos, nunca antes visto. Mortalidade de 80% nas primeiras semanas decorrentes, principalmente, de infecções de escaras e de cateterização vesical foi evidenciada, sendo que praticamente só sobreviviam as vítimas de lesões parciais⁽¹⁾.

A melhoria da qualidade do atendimento, com a introdução dos antibióticos e melhores procedimentos cirúrgicos e de enfermagem, modificaram bastante o quadro a partir da Segunda Guerra⁽²⁾, sendo que atualmente constata-se uma reversão completa do quadro. Em serviços organizados, espera-se que 94% dos pacientes sobrevivam ao primeiro internamento hospitalar⁽³⁾.

Lesões medulares agudas são eventos catastróficos, inesperados, que acometem anualmente milhares de indivíduos de todas as faixas etárias, determinando conseqüências que persistirão por toda o restante de suas vidas.

Estatísticas americanas mostraram uma população de aproximadamente 200.000 indivíduos, com uma incidência anual de aproximadamente 10.000 casos, cuja sobrevida a cada dia aumenta⁽³⁾. Presume-se, entretanto, que a incidência seja bem maior já que os protocolos de necropsia podem ser falhos na detecção de lesões medulares.

Durante os últimos 20 anos, persistiram ainda como principais causas dos acidentes automobilísticos (45%), as quedas (22%), os atos de violência (16%) e a participação em esportes (13%)⁽⁴⁾.

As repercussões econômicas são igualmente catastróficas. Estatísticas americanas demonstraram gastos de 50.000 dólares/paciente no primeiro ano e 500.000 dólares durante o restante da vida⁽⁵⁾. Além disso, verbas para os programas de reabilitação, perda da produtividade do indivíduo para a comunidade/família, elevada incidência em jovens, com posterior incapacitação para o trabalho, tornam o "prejuízo" incalculável. No total, o impacto econômico americano é de aproximadamente 4 bilhões de dólares por ano⁽⁶⁾.

Mesmo para países em desenvolvimento, o aumento da sobrevida de tais pacientes já é uma realidade. É portanto, imperativo, para todos os profissionais de saúde, um maior conhecimento do assunto, principalmente de certas complicações clínicas que são praticamente restritas às vítimas de

Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC)
¹Concludente do curso de Medicina da UFC, texto apresentado como parte da monografia de conclusão do Programa Especial de Treinamento (PET-CAPES).
²Concludente do Curso de Medicina da UFC, ex-bolsista do CNPq (PIBIC).
³Médico, Professor e Pesquisador do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC (PROPAP).

ções medulares, visando à prevenção e ao diagnóstico precoce das mesmas. Em vista dos novos avanços, tem-se atualmente como grande desafio a melhoria do manejo a longo prazo, minimizando as complicações e restaurando a saúde, bem-estar e a produtividade de tais indivíduos.

Nos Estados Unidos, o tempo médio de internação hospitalar diminuiu de 149 dias (em 1974) para 92, sendo ainda sim consideravelmente elevado⁽⁴⁾. Uma grande variedade de complicações, ilustrada pelo elevado número de admissões hospitalares e de mortalidade, tem sido descrita e será o principal objetivo de nossa análise.

Complicações clínicas

As complicações de lesões medulares, sejam transecções totais ou parciais, não se restringem a distúrbios de ortostase, alterando profundamente a homeostase e o equilíbrio do sistema nervoso autônomo em sua totalidade.

O grande número de complicações levou ao desenvolvimento de protocolos de avaliação de paciente com lesão medular, tais como o de Hussey & Rossier⁽⁷⁾. Este protocolo divide-se em 8 partes: lesão neurológica, lesão esquelética/pinhal, outras lesões, quadro clínico geral, função urológica, gastrointestinal, sexual e reabilitação, tendo orientado a condução do presente trabalho.

Revisaremos a seguir, separadamente por sistema e conforme a fase evolutiva pós-lesão, as complicações de lesões medulares.

Progressão/fases evolutivas pós-lesão

"Dificilmente se pode presenciar um fenômeno mais impressionante na fisiopatologia do sistema nervoso. Não há movimento de resposta nos membros flácidos, mesmo em caso de produzir o reflexo rotuliano, exceto talvez por uma fraqueza trêmula adução ou flexão do polegar ou do primeiro dedo do pé, só conseguida com lesões de caráter extremo. Embora o polegar e o indicador constituam no campo sensitivo do membro aquilo que a delicada mancha amarela representa na membrana sensitiva da retina, um ferro quente aplicado no polegar, no indicador ou na palma, é um estímulo absolutamente impotente, podendo apenas chegar a provocar uma débil flexão do polegar. O esmagamento de um dedo não tem um efeito maior. Mesmo um nervo aferente tão grande como o safeno interno, que contém cinco mil fibras nervosas sensitivas, quando se lhe aplicam eletrodos e lhe faz passar uma corrente, o que é absolutamente insuportável na língua, não produz resposta, nem provavelmente um mínimo movimento."

A descrição acima foi feita por Sherrington⁽⁸⁾, e sua perplexidade ante a observação dos efeitos imediatos da transecção medular em macacos, o chamado *choque espinhal*. De suas observações, iniciadas no final do século XIX e que perduraram durante décadas, surgiu o conceito mecanicista de que a depressão/abolição de reflexos abaixo do segmento lesado era consequência da súbita retirada da influência predominantemente excitatória de vias supramedulares descendentes⁽⁹⁾. A maior duração e exuberância do choque espinhal em espécies animais mais evoluídas gerou a hipótese de que a pressão de vias filogeneticamente mais evoluídas seria o fenômeno preponderante⁽⁸⁾.

O termo choque espinhal aplica-se à miríade de fenômenos e acompanham a transecção anatômica ou fisiológica da medula espinhal, e resulta na perda/depressão temporária de toda a maioria da atividade reflexa medular abaixo do nível da lesão, tendo sido descrito há mais de 150 anos por Hall⁽⁹⁾. A

morte precoce após a lesão originou a designação errônea, de "permanente extinção dos reflexos, preconizada na chamada lei de Bastian⁽¹⁰⁾. Apesar de um século de intensas investigações laboratoriais/clínicas sobre o tema, até o momento nenhuma teoria anatômica/fisiológica explica totalmente esse intrigante evento, apesar do entendimento sobre o assunto ter melhorado consideravelmente nos últimos anos.

A transecção anatômica ou fisiológica é condição *sine qua non* para o estabelecimento do choque espinhal. Quanto mais profunda a transecção, mais profundo o estado de choque, sendo que o segmento mais atingido é aquele mais próximo da lesão, enquanto o mais distal guarda alguma capacidade reflexa⁽⁹⁾. Em humanos, o evento dura dias ou semanas, prolongando-se ainda mais caso haja o desenvolvimento de infecções ou escaras⁽⁹⁾.

O quadro clínico é marcado pela ausência da função sensorial/motora abaixo do nível da lesão. O comprometimento dos reflexos autonômicos varia conforme o nível da lesão. Destaca-se hipotensão, ocasionada pela perda da comunicação dos centros supramedulares com o simpático tóraco-lombar. Há consequentemente represamento de sangue nas vísceras abdominais, membros inferiores e perda do tônus simpático para o coração^(11,13).

A fase de choque espinhal termina com a volta dos reflexos, que ou ocorre sempre de forma anormal ou nunca retornará⁽⁹⁾. Estabelece-se então uma nova fase, de hiperreflexia, onde destaca-se o aparecimento de hiperreflexia, sinal de Babinski e espasticidade, indicativos de lesões crônicas do trato piramidal. Tal evento parece resultar da volta da atividade dos neurônios motores medulares. Após a cessação súbita da modulação supramedular (choque espinhal), tais neurônios, agora não sujeitos à modulação dos centros superiores, estabeleceriam arcos reflexos medulares exacerbados, com resultante hiperreflexia^(2,14).

A hiperreflexia autonômica é seqüela significante para o paciente que o condena a picos hipertensivos após distensão vesical, ou de alças intestinais e estímulos cutâneos⁽¹⁵⁾. Tal fenômeno foi descrito pela primeira vez em 1890 por Bowlby⁽¹⁶⁾, seguindo-se relatos posteriores^(17,18) com completa descrição do fenômeno. É resultado (semelhante a hiperreflexia somática) da perda do controle supramedular sobre os centros simpáticos tóraco-lombares. Estímulos sensoriais carreados pelos feixes espinotalâmicos e cordões posteriores trafegam em direção ao hipotálamo, sendo bloqueados ao nível da lesão (em geral cervical ou torácica alta, entre T5-T6), determinando hiperatividade simpática generalizada⁽¹⁹⁾. Há uma súbita elevação da pressão arterial e espasmo arteriolar da pele e vísceras ao nível da lesão. Com tal aumento da pressão arterial, barorreceptores, no arco aórtico e nos corpos carotídeos, e vasos encefálicos desencadeiam impulsos para o centro vasomotor, que responde originando 2 arcos reflexos no tronco encefálico: 1- via núcleo motor do vago, estimulando receptores colinérgicos cardíacos, produzindo bradicardia; 2- inibitório descendente para as vias simpáticas na pele e circulação esplâncnica, que não atinge seu destino (exceto nas porções superiores) dada a presença da lesão medular⁽²⁰⁾.

Complicações cardiovasculares

Conforme já comentamos na seção anterior, a hipotensão, resultante de perda do controle vasomotor, é uma das complicações especialmente comuns no período correspondente ao choque espinhal. Contudo, hipotensão severa necessitando de tratamento clínico só foi descrita em 20-30 % dos pacientes^(11,13). A imobilização *per se* também já poderá contribuir para as síncope e vertigens observadas ao assumir a

rostase⁽²¹⁾. Tal distúrbio deverá ser tratado através de um ondicionamento gradual, correção de depleção de eletrólitos, rogas vasoativas e mineralocorticóides⁽²¹⁾. Algumas anormalidades da pressão arterial já foram relacionadas com irregularidades nos níveis de catecolaminas plasmáticas e seus metabólitos na urina⁽²²⁾, sem entretanto ter sido estabelecida nenhuma alteração consistente. A instabilidade do sistema cardiovascular nesses pacientes parece também manifestar-se por complicações, tais como edema pulmonar e hipotensão durante a anestesia⁽²³⁾. Baixos níveis de HDL aumentam os riscos de distúrbios cardiovasculares, como resultado da imobilização prolongada⁽²⁴⁾.

Tromboses venosas profundas e êmbolos pulmonares são frequentemente descritos⁽²¹⁾, especialmente após transecções completas. Há falta de estudos randomizados sobre o assunto, sendo que os estudos disponíveis sugerem predomínio nos primeiros meses após a lesão. Não há portanto consenso sobre a utilização da profilaxia para tromboembolismo.

Complicações neuromusculares

Evidências advindas de observações em animais experimentais sugerem que altas doses de corticosteróides administradas imediatamente após a lesão melhorariam a recuperação neurológica^(25,26). Entretanto, resultados em humanos não demonstraram benefício algum⁽²⁷⁾, enquanto outro, só melhora da recuperação neurológica, após a utilização de nítalprednisolona nas primeiras 8 horas⁽²⁸⁾. Esse mesmo ensaio clínico não demonstrou melhora do quadro neurológico após a utilização de naloxona. Uma nova esperança surgiu em 1991, com estudo randomizado placebo-controlado que demonstrou melhora das funções motoras após tratamento com o gangliosídeo GM-1⁽²⁹⁾. Entretanto, estudos posteriores com maior número de pacientes não foram realizados até o momento.

Outra complicação neurológica que merece bastante destaque é a hiperreflexia autonômica. Ocorrendo em até 50% dos pacientes com lesões completas ao nível ou acima de T6⁽³⁰⁾, é uma das complicações mais temíveis pela sua elevada letalidade. Exige diagnóstico rápido e tratamento imediato.

No quadro clínico, destaca-se aumento súbito da pressão arterial sistólica e diastólica e sudorese e dilatação pupilar acima da lesão. Raramente o paciente pode ficar febril⁽³⁰⁾. Como tratamento, destaca-se primeiramente a necessidade da retirada do estímulo desencadeante: na maioria das vezes distensão intestinal, vesical ou cateterização vesical⁽³⁰⁾. Felizmente, os episódios diminuem de intensidade com o tempo, podendo entretanto apresentar episódios durante anos⁽³⁰⁾. Para o tratamento, do quadro hipertensivo agudo, fenoxibenzamina (bloqueador adrenérgico α), bloqueadores ganglionares (pentina) ou vasodilatadores são recomendados⁽³⁰⁾.

Outra importante complicação neurológica é a espasticidade, que pode causar fraturas ósseas e escaras de pressão^(31,32). Se a espasticidade interfere com as atividades diárias, utilizam-se exercícios de estiramento. Se estes se mostrarem ineficazes, benzodiazepínicos, baclofeno e dantrolene, ou, em último caso, cirurgia, são indicados^(31,32).

Complicações na pele e partes moles

Escaras de decúbito/pressão constituem um problema significativo. Infecções de partes moles são as causas mais comuns de febre e infecção em pacientes hospitalizados^(33,34), aumentando a permanência e os gastos hospitalares⁽³⁵⁾. Diferentes estudos já demonstraram uma prevalência de 50% a até mesmo 100% dos pacientes em algum episódio durante o

tratamento⁽³⁶⁾. Quando infectadas, associam-se à osteomielite e abscessos contíguos, ocorrendo até mesmo em escaras cicatrizadas⁽³³⁾. São também uma das principais causas de sepse⁽³⁷⁾, necessitando de debridamento cirúrgico e antibioticoterapia⁽³⁵⁾. Apesar das escaras pútridas estarem infectadas, todas as escaras de pressão encontram-se colonizadas por bactérias, mais comumente anaeróbios e gram-negativos⁽³³⁾. Há a necessidade da utilização de antibioticoterapia sistêmica, no caso das medidas tópicas falharem⁽³⁵⁾.

A movimentação constante é importante para aliviar a pressão e prevenir o desenvolvimento de escaras. A espasticidade necessita, na maioria das vezes, de tratamento específico⁽³⁵⁾. Simples proteções estofadas nas cadeiras de roda são de grande valia. Condições associadas, tais como infecções, má nutrição e diabetes mellitus necessitam de tratamento. Debridamento cirúrgico é necessário para remover o tecido desvitalizado.

Complicações gastrintestinais

Estima-se que até 10% das fatalidades em pacientes vítimas de lesões medulares foram determinadas por complicações gastrintestinais⁽³⁹⁾. O conhecimento das complicações, somado à investigação dos mecanismos etiopatogênicos e a busca de terapias eficazes, constituem um novo desafio para possibilitar o manejo mais adequado, com melhora da qualidade de vida.

As complicações gastrintestinais podem ser divididas por nível (cervical, torácica, lombar) e evolução (agudas, crônicas). Seu reconhecimento é dificultado pelas alterações na sensibilidade abdominal, que, em última instância, dificultarão a determinação da etiologia, dada a presença de quadros clínicos bastante diversos ao da apresentação "clássica" em pacientes sem comprometimento medular⁽³⁹⁾.

No primeiro mês pós-lesão (fase aguda) e, principalmente, durante a fase de choque espinal, destacam-se anormalidades na função hepática, sangramentos gastrintestinais, distensão gástrica e ileal como complicações comuns⁽²¹⁾. Os sangramentos gastrintestinais ocorrem em até 20% dos pacientes, não existindo relatos de incidências similares mesmo em outros grupos de pacientes após doenças catastróficas^(40,41). A ocorrência das úlceras pode estar entretanto subestimada devido às anormalidades na sensibilidade e variação na manifestação dos sintomas desses pacientes⁽⁴¹⁾.

Estima-se que a incidência de distensão ileal ou gástrica na primeira semana pós-lesão torácica alta ou cervical seja de 10%⁽⁴¹⁻⁴³⁾, podendo permanecer entretanto por mais tempo. Íleo paralisado aparece como complicação mais frequente em lesões cervicais ou torácicas altas e em pacientes com déficits neurológicos completos, estando portanto sua duração, intensidade e tempo de início relacionados com o nível e extensão da lesão – parcial ou total⁽⁴¹⁾. Disfunção hepática não específica sem hiperbilirrubinemia aparece durante as primeiras semanas pós-lesão em até 50% dos pacientes⁽²¹⁾. Infecções intra-abdominais e abdômen agudo podem aparecer durante a fase aguda ou crônica, com defesa abdominal, espasmos, febre e taquicardia, sem dor ou náusea, devido à alteração de sensibilidade^(44,45). Eventualmente pancreatite, com quadro de febre e vômitos⁽⁴⁵⁾.

Na fase crônica, impactação fecal foi a principal complicação⁽⁴¹⁾, bem como sintomas gastrintestinais capazes de alterar o estilo de vida ou necessitar de tratamento crônico (27% dos pacientes)⁽⁴⁶⁾. A dor abdominal acomete cerca de 14%^(36,47) e, ao lado da dificuldade de evacuação (20%) foram os principais problemas que afetaram a qualidade de vida⁽⁴⁶⁾. Hemorroidas (74%), distensão abdominal (43%) e hiperreflexia

autônômica oriundas do trato gastrointestinal têm maior incidência, porém menos impacto sobre a qualidade de vida⁽⁴⁶⁾. Vinte e três por cento dos pacientes necessitam de pelo menos uma admissão hospitalar por problemas gastrointestinais; tais problemas aumentam de incidência com o tempo⁽⁴⁶⁾.

A síndrome da disfunção da motilidade gastroduodenal em pacientes pós-lesão já foi descrita em 3 trabalhos^(48,49,50) com sintomas de náuseas, dor e vômitos. Retardo no esvaziamento gástrico foi alvo de somente 3 publicações, enquanto outras 2 não demonstraram estas alterações⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾. Entretanto, evidências em animais experimentais, com padronização do padrão da lesão medular e do manejo, demonstraram retardo do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal tanto durante a fase aguda quanto na fase crônica^(55,56). Esses trabalhos evidenciaram que o retardo do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal durante a fase crônica parece ocorrer devido a um aumento da atividade simpática (hiperreflexia autonômica), desencadeada pela administração da refeição-prova no trato gastrointestinal^(55,56).

Disfunções ao nível de intestino grosso, ânus e reto foram bem mais esclarecidas: disfunções do ânus, reto, tais como disfunções esfíntéricas determinando incontinência ou impação fecal⁽⁵⁷⁾, bem como retardo no trânsito no intestino grosso^(58,59), alterações na complacência do sigmóide⁽⁶⁰⁾, aumento dos picos de contração colônica e ausência do reflexo gastrocólico⁽⁶¹⁾.

Glickman⁽⁶²⁾ demonstrou a importância dos distúrbios colônicos na piora da qualidade de vida. A maioria dos pacientes utilizava mais de um método alternativo para a normalização da frequência de defecação. Uma correlação entre "stress" psicológico, ansiedade e depressão com as alterações de hábito intestinal foi sugerida, fazendo com que os distúrbios com o ato defecatório atingissem altos escores em uma escala visual de sofrimento, próximo inclusive dos distúrbios da atividade sexual. A realização de colostomias foi advogada na resolução de disfunções colônicas crônicas⁽⁶³⁾.

Outros importantes distúrbios gastrointestinais são oriundos da falência renal associada com as alterações urológicas determinadas pela lesão medular⁽⁶⁴⁾. A presença de 56% de amiloidose intestinal ilustra bem a importância dessas complicações⁽⁶⁴⁾.

Em centros especializados, por exemplo, a incidência de complicações gastrointestinais vem diminuindo após a introdução de novas técnicas, tais como a neuro-estimulação transabdominal - NET⁽⁶⁵⁾. A NET mostrou-se capaz de prevenir a ocorrência de íleo paralítico, dilatação gástrica e obstrução intestinal em um grande número de pacientes, além de evitar a necessidade da utilização de sondas nasogástricas, prevenir as seqüelas da distensão abdominal aguda e a restrição de movimentos respiratórios. A produção de movimentos intestinais 3 dias após a admissão parece demonstrar uma aparente restauração do arco-reflexo medula-trato gastrointestinal⁽⁶⁵⁾.

Complicações endócrinas e metabólicas

Catabolismo ocorre agudamente, acentuando-se pela infecção⁽⁶⁶⁾. Taxas metabólicas basais foram descritas entre -10 e -21%⁽²¹⁾. Hipoproteinemia pode ocorrer. Entretanto, tais estudos não foram bem controlados, sendo incapazes de mostrar uma maior alteração metabólica pós-comprometimento medular em comparação com outras situações clínicas.

A excreção de cálcio urinária no primeiro ano está aumentada, especialmente nas lesões altas⁽⁶⁷⁾. Os níveis de excreção são maiores que os valores observados em indivíduos após longo período acamados, sugerindo outro meca-

nismo além da imobilidade⁽⁶⁸⁾. A hipercalcemia também pode ser observada, principalmente em pacientes mais jovens, podendo apresentar-se com sintomas que simulam um abdômen agudo⁽⁶⁹⁾. Tratamento da hipercalcemia com diuréticos ou prednisona + salina é eficaz⁽⁶⁹⁾. A maioria dos pacientes com hipercalcemia tem função renal alterada, com hipercalcúria, formação de cálculos, mas com níveis normais de hormônio paratireoideano⁽⁶⁹⁾.

Alterações no metabolismo da glicose foram descritos, entretanto, estudos detalhados não confirmaram tais resultados⁽⁷⁰⁾. Intolerância à glicose, associada com altos níveis de insulina e resistência periférica parece estar associada com alterações na relação gordura/massa corporal total⁽⁷⁰⁾.

Apesar da eficácia do uso de altas doses de corticóides não estar estabelecida, a sua retirada súbita pode determinar falência adrenal⁽⁷¹⁾.

Outras anormalidades tais como ginecomastia foram relatadas, bem como alterações nos níveis de T3 e diminuição da espermatogênese⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

Complicações urológicas

Complicações do trato urinário figuram entre as principais causas de morbidade e mortalidade⁽³³⁾. Mesmo com a melhoria das técnicas de manejo, a bexiga neurogênica persiste como uma grave complicação⁽⁷⁵⁾. Durante o período de choque espinal a diminuição ou ausência de excitabilidade vesical determina distensão vesical com conseqüente retenção urinária e incontinência⁽²¹⁾. Se a lesão do neurônio superior se estabelece, o reflexo vesical pode tornar-se automático, podendo ser realizado um treinamento para a automatização por percussão suprapúbica ou tracionando-se os pêlos pubianos⁽²¹⁾. Betanecol pode ser utilizado como terapêutica auxiliar⁽⁷⁶⁾.

Discinesias são comuns durante o período de readaptação, incluindo espasmos do esfíncter externo e hiperatividade do detrusor⁽²¹⁾. Cateterização vesical é usualmente utilizada durante o período inicial e nos períodos seguintes se o treinamento não for adequado. A cateterização intermitente parece trazer menos complicações⁽⁷⁷⁾. Tal procedimento visa ao mesmo tempo diminuir o risco de infecções urinárias recorrentes e evitar os efeitos desastrosos da distensão vesical no aparelho cardiovascular (hiperreflexia autonômica)⁽⁷⁸⁾. Entretanto, tal procedimento consome bastante tempo e equipamentos. Deve-se buscar fazer com que o paciente obtenha a micção voluntariamente ou pelo menos reflexamente. Entretanto, mesmo com a adoção de manejo por técnicos especializados, tratamento farmacológico e intervenção cirúrgica, muitos dos pacientes nunca ficarão livres da cateterização vesical^(76,79,80). Incontinência também pode ser uma das complicações⁽⁸⁰⁾. No tratamento da retenção crônica advoga-se o uso de estimuladores elétricos sacrais⁽⁸¹⁾.

Infecções geniturinárias permanecem ainda como um importante problema, sendo uma das complicações mais comuns, além de causa de sepse^(21,36). Virtualmente todos os pacientes com cateterização crônica são bacteriúricos, freqüentemente com flora polimicrobiana⁽⁸²⁾. Profilaxia com antibióticos orais ou na irrigação parecem ser ineficazes⁽⁸²⁾. Além de infecções, a cateterização parece estar relacionada com urolitíase, refluxo vésico-ureteral, hidronefrose e falência renal⁽⁸³⁾. Um fator que também predispõe à infecção e litíase é a hipercalcúria que predomina nos primeiros meses após a lesão⁽⁶⁹⁾.

Durante a Primeira Guerra observou-se mortalidade de 80% por pielonefrite⁽⁸⁴⁾. Entre as décadas de 40 e 60 a situação melhorou: 20 a 75% das mortes em pacientes eram con-

quência da falência renal com pielonefrite, amiloidose e hipertensão⁽²¹⁾. Atualmente, a situação melhorou bastante, principalmente nos países desenvolvidos, sendo que atualmente, a maioria das mortes na fase aguda ocorrem por distúrbios respiratórios⁽⁸⁵⁾ e a tendência de morte por distúrbios renais em declinando bastante⁽⁸⁶⁾.

Falência renal aguda pode também seguir lesão medular⁽²¹⁾. Tem-se sugerido que pacientes com bexigas neurogênicas são mais susceptíveis, mas ainda não existem evidências definitivas⁽⁸⁷⁾. Sepses, drogas hipotensoras, drogas nefrotóxicas, desidratação, litíase e obstrução podem ser causas precipitantes⁽⁸⁷⁾.

Complicações na esfera sexual/reprodutiva

Priapismo pode ser complicação inicial, sendo associado com lesões completas e tratado com benzodiazepínicos, mas o curso clínico não está bem estabelecido⁽²¹⁾.

Diminuição da potência e capacidade de atingir o orgasmo foram descritas^(88,89). Entretanto, trabalhos mais recentes sugeriram que o desejo sexual permanece ainda forte e a habilidade em "despertar-se" sexualmente persiste⁽⁹⁰⁾.

As alterações na esfera sexual variam de acordo com o nível da lesão. Lesões altas ainda permitirão ereções reflexas, que podem permitir intercurso sexual⁽⁹⁰⁾. Pacientes com lesões baixas terão maior chance de ereções psicogênicas, com maior chance de ejaculação, mas menor taxa de ereção reflexa⁽⁹⁰⁾. A potência poderá ser melhorada com o uso de prótese peniana, constrição a vácuo ou injeção medicamentosa⁽⁹⁰⁾. Estudos em mulheres são menos numerosos, entretanto a maioria das mulheres e homens permanecem ativos (pelo menos nos países desenvolvidos)⁽⁹¹⁾.

A satisfação sexual terá íntima relação como o estado psicológico, que por sua vez se correlacionará com o grau de disfunção neurológica. A ereção é mediada pelo parasimpático (S2-S4) e sensações genitais são percebidas no mesmo nível, sendo que a emissão seminal é mediada via simpático ao nível de T11-L2⁽⁹²⁾. Lesões da cauda equina eliminam tudo menos a emissão seminal enquanto lesões acima de T11 permitem ereções reflexas, como já havia sido comentado anteriormente⁽⁹²⁾. Em geral, aceita-se a regra: "quanto mais alta a lesão, mais alta a probabilidade de ejaculação, sendo orgasmo e ejaculação mais vulneráveis que a ereção"⁽⁹²⁾.

Em países desenvolvidos, a crença inicial em aumento de divórcios entre paraplégicos parece não ser tão verdadeira, apesar das mulheres terem maior probabilidade de perder seu cônjuge que os homens^(92,93).

Quanto à fertilidade, a maioria dos homens com lesões totais são inférteis⁽⁹⁰⁾. Anormalidades nos espermatozoides são variadas: alteração no número, motilidade, células anormais e diminuição na caritina espermática⁽⁸⁹⁾. Atrofia testicular pode ocorrer, sendo que biópsias mostram diminuição e anormalidades na espermatogênese⁽⁹⁴⁾. Mulheres têm geralmente amenorréia por vários meses após a lesão, recobrando posteriormente a fertilidade. A gravidez pode ser complicada por hiperreflexia autonômica e o início do trabalho de parto pode ser de difícil detecção⁽⁹⁰⁾.

Complicações hematológicas

A anemia pode ser uma das complicações de escara⁽²¹⁾. Disfunções renais são também fatores predisponentes⁽²¹⁾.

Complicações oncológicas

Pacientes com cateterização há pelo menos 10 anos têm maior incidência de metaplasia vesical escamosa e câncer⁽⁹⁵⁾. Tais alterações estariam relacionadas a inflamação crônica e são mais comuns em pacientes: infecção e/ou cálculo⁽⁹⁶⁾.

Complicações respiratórias

Encontram-se entre as causas de morbidade e mortalidade na fase aguda, suplantando as complicações urológicas⁽⁹⁷⁾. Destaca-se pneumonia em quadriplégicos, apesar das infecções e outras complicações serem menos comuns⁽²¹⁾.

Lesões torácicas altas ou cervicais, paralisia dos músculos intercostais, abdominais ou diafragma podem determinar insuficiência respiratória aguda⁽⁹⁸⁾. Após o estado agudo, retenção de secreções, atelectasia e pneumonia complicam o quadro clínico⁽²¹⁾. Pacientes com lesão cervical utilizam geralmente 3 vezes mais a ventilação mecânica que pacientes com outros tipos de lesões⁽⁹⁹⁾.

Das complicações precoces, incluindo edema pulmonar e embolia, pneumonia de aspiração e hemorragia, a distinção clínica/radiológica das complicações pode ser difícil⁽¹⁰⁰⁾.

Diminuições na capacidade vital e do volume expiratório forçado são mais pronunciados nos níveis mais altos de lesões. A fisioterapia pode melhorar bastante o quadro⁽²¹⁾.

Complicações esqueléticas

Ossificação heterotópica pode ser demonstrada pelo raio X ou scan com Tc99 em 50% dos pacientes. Esse processo aparece semanas/meses pós-lesão, com níveis altos de fosfatase alcalina, que se estabilizam em aproximadamente em 1 ano e meio⁽²¹⁾. Tal condição pode ser "meramente laboratorial" ou atingir graves proporções, comprometendo a reabilitação do paciente⁽¹⁰¹⁾.

No início, a ossificação heterotópica é associada com aumento da vascularidade, sendo o diagnóstico precoce importante para a realização de tratamento precoce com exercícios de movimentação⁽²¹⁾.

Osteoporose também é comum, sendo que 50% dos pacientes apresentam osteoporose de desuso. A perda é principalmente de osso trabecular⁽¹⁰²⁾. O diagnóstico clínico pode ser retardado pois a doença geralmente cursa sem dor, podendo o paciente entretanto apresentar quadro súbito de aumento do volume dos membros⁽²¹⁾. No tratamento das fraturas ósseas não se busca uma consolidação perfeita pois o osso não irá enfrentar provavelmente o peso do corpo novamente⁽²¹⁾.

Doenças ósseas relacionadas com escaras de pressão/decúbito também são comuns, podendo trazer osteomielite. O diagnóstico de osteomielite entretanto quando não é realizado precocemente torna-se uma complicação séria, que pode levar à amputação⁽¹⁰³⁾.

Aspectos psicológicos, ajuste a longo prazo e miscelânea

Dor crônica é um problema sério, como por exemplo a "shoulder/arm pain" pós-lesão⁽²¹⁾. A dor segmentar responde entretanto à carbamazepina, bloqueio nervoso proximal ou estimulação epidural⁽²¹⁾.

Alterações na termorregulação podem ocorrer após lesões altas, devido à diminuição da sudorese e do controle vasomotor cutâneo^(104,105). Os pacientes ficam mais susceptíveis a alterações de temperatura ambientais súbitas⁽²¹⁾.

As alterações da farmacocinética de drogas devido a mudanças da composição corporal, produzindo diferentes níveis de toxicidade, são também importante elemento a ser considerado pelos profissionais de saúde⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

Depressão pode vir associada com a dor crônica e aumento das disfunções digestivas^(21,62). Entretanto não segue necessariamente o curso evolutivo da doença, sendo que a maioria dos indivíduos com lesões crônicas em países desenvol-

vidos não sofrem de depressão^(109,110). Os sintomas de depressão são relacionados com o isolamento social e desemprego, não sendo estabelecida até o momento nenhuma relação direta entre depressão e incapacidade⁽¹¹¹⁾. As taxas de suicídio são entretanto superiores às da maioria da população^(112,113).

Todos os fatores acima ressaltados contribuem para uma menor expectativa de vida, apesar de todos os avanços no manejo a longo prazo⁽¹¹⁴⁾.

Entretanto, cerca de 95% dos pacientes com lesões medulares são capazes de retornar à comunidade⁽⁹⁰⁾, sendo a taxa de divórcio aumentada e a de casamento diminuída nos primeiros anos pós-lesão⁽⁹⁰⁾. Aproximadamente metade da população empregada antes da lesão é capaz de voltar ao emprego⁽⁹⁰⁾, principalmente com a utilização de novos equipamentos especialmente desenvolvidos para dar maior independência aos pacientes⁽¹¹⁵⁾.

Mesmo nos países desenvolvidos, os níveis de qualidade de vida são inferiores aos da população em geral⁽¹¹⁶⁾. Todavia, a maioria dos pacientes com lesões crônicas ainda qualifica sua qualidade de vida como boa ou excelente⁽¹¹⁷⁾. A qualidade de vida é entretanto pouco correlacionada com o "status neurológico", correlacionando-se melhor com variáveis tais como a percepção individual do estado de saúde, controle de suas funções e suporte social⁽¹¹⁶⁾.

O prognóstico do paciente durante o programa de reabilitação é bastante influenciado pela idade⁽¹¹⁸⁾. Pacientes idosos têm incidências duplicadas de pneumonia e de hemorragia gastrointestinal, sextuplicada de êmbolos pulmonares e decaesxtuplicada de cálculos renais do que pacientes entre 16 e 30 anos⁽¹¹⁸⁾. As diferenças das sobrevidas entre pacientes com mais de 61 anos e os situados na faixa de 16 a 30 anos nos dois primeiros anos e após a lesão medular são marcantes (59% X 95%)⁽¹¹⁸⁾.

Apesar da maioria das vítimas estar na faixa de 15 a 30 anos, as alterações determinadas com o passar dos anos, mesmo nos pacientes que participam de programas de reabilitação, são marcantes. Há uma significativa perda da força, que pode tornar algumas atividades físicas impossíveis⁽⁹⁰⁾. O uso repetido das extremidades superiores para a movimentação das cadeiras de rodas e transferências determinam as chamadas síndromes do excesso de uso (overuse syndromes), tais como lesões do manguito rotatório e síndrome do túnel do carpo⁽⁹⁰⁾. As alterações nesse período de declínio são atualmente as lesões menos compreendidas⁽⁹⁰⁾.

Conclusão

Concluimos que as complicações clínicas imediatas e tardias de lesões medulares são múltiplas e em grande parte peculiares a tais pacientes. Devem ser portanto preocupação tanto do neurologista, quanto do generalista e das demais especialidades médicas, e nesse sentido o presente trabalho serve de guia e alerta pois cada vez mais o aumento da sobrevida aponta para uma necessidade de um atendimento diferenciado e multidisciplinar a fim de possibilitar um manejo racional e eficiente, minimizando assim o sofrimento a longo prazo e possibilitando um manejo domiciliar adequado.

Summary

Medical complications of spinal cord injuries

Spinal cord lesions are catastrophic and sudden events which yearly disturb thousand of individuals from all age groups, determining serious clinical disturbances that will persist until the end of their lives. With the improvement of medical care, it is expected that in specialized care units

94% of the patients will survive the first medical admission. The prolonged survival and the high incidence of multiple clinical complications (most of them almost restricted to this group of patients, for example autonomic hyperreflexia) points to the necessity of disseminating the knowledge about the physiopathological "peculiarities" in order to improve the management of these patients. The aim of this study is to review the immediate and late complications by spinal cord lesions.

Uniterms: spinal cord injuries; medical complications

Referências

1. CUSHING H – Organizational and Activities of the Neurological Service of American Expeditionary Forces. In: Ireland MW, ed. The Medical Department of the United States Army in the World War, Washington, DC: Government Printing Office: 749-58, 1927. • 2. POLLOCK LJ, BOSHES BB, FINKELMAN I, CHOR H, BROWN M – Spasticity, pseudospontaneous spasms and other reflex activities late after injury to the spinal cord. *Arch Neurol Psych*, 66(5):537-560, 1951. • 3. DITUNNO JR JF, FORMAL CS – Chronic spinal cord injury. *N Engl J Med*, 330(8):550-556, 1994. • 4. DE VIVO MJ, RICHARDS JS, STOVER SL, GO BK – Spinal cord injury: rehabilitation adds life to years. *West J Med*, 154: 602-6, 1991. • 5. ALBIN MS, HUNG TK, BABINSKI M – Epidemiology, emergency and acute care: advances in physiopathology and treatment. *Curr Prob Surg*, 17(4): 190-204, 1980. • 6. WALKER MD – Acute spinal-cord injury. *N Engl J Med*, 324(26): 1885-7, 1991. • 7. HUSSEY RW, ROSSIER AB – Problem oriented medical record: a predetermined problem list for spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 58: 314-320, 1977. • 8. SHERRINGTON CS – The Integrative Action of the Nervous System. London: Constable. Cambridge: Cambridge University Press. 1906. • 9. ATKINSON PP, ATKINSON JL – Spinal shock. *Mayo Clin Proc*, 71: 384-389, 1996. • 10. BASTIAN HC. On the symptomatology of total transverse lesions of the spinal cord, with special reference to the condition of the various reflexes. *Med Chir Trans Lon*, 73: 151-217, 1890. • 11. WILSON RH, WHITESHED MC, MOOREHEAD RJ – Problems in diagnosis and management of hypovolaemia in spinal injury. *Br J Clin Pract*, 47: 224-5, 1993. • 12. ZIPNICK RI, SCALEA TM et al – Hemodynamic responses to penetrating spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 35: 578-82, 1993. • 13. LEVI L, WOLF A, BELZBERG H – Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention and prediction of outcome. *Neurosurgery*, 33: 1007-16, 1993. • 14. MARSHALL J – Observations on reflex changes in the lower limbs in spastic paraplegia in man. *Brain*, 77(2): 290-304, 1954. • 15. SETTON ARF, PEREIRA CU, SANTOS JL – Hiperreflexia autonômica simpática. *J Bras Neurocir*, 6(2): 49-54, 1995. • 16. BOLWBY AA – On conditions of reflexes in cases of injury to spinal cord; with special reference to indications for operative interference. *Med Chir Ter*, 73: 317-25, 1890. • 17. HEAD H, RIDDOCH G – Autonomic bladder, excessive sweating and some reflex conditions in gross injuries of spinal cord. *Brain*, 46: 188-263, 1917. • 18. GUTTMANN L, WHITTERIDGE D – Effects of bladder distension on autonomic mechanism after spinal cord injuries. *Brain*, 70: 361-404, 1947. • 19. ERICKSON RP – Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management. *Arch Phys Med Rehabil*, 61: 431-40, 1980. • 20. SHEA JD, GIOFFRE R, CARRION H, SMALL MP – Autonomic hyperreflexia in spinal cord injury. *South Med J*, 66: 869-72, 1973. • 21. SUGARMAN B – Medical complications of spinal cord injury. *Q J Med*, 54 (213): 3-18, 1985. • 22. CLAUS-WALKER J, HALSTEAD LS – Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: II (section 1). Consequences of partial decentralization of the autonomic nervous system. *Arch Phys Med Rehabil*, 63: 569-75, 1982. • 23. TROLL GF, DOHMANN GJ – Anaesthesia of the spinal-cord injury patient: cardiovascular problems and their management. *Paraplegia*, 13: 162-171, 1975. • 24. LA PORTE RE, BRENES G, DEARWATER S et al – HDL cholesterol across a spectrum of physical activity from quadriplegia to marathon running. *Lancet*, 1: 1212-1213, 1983. • 25. YOUNG W, FLAMM ES – Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg*, 57: 667-73, 1982. • 26. HALL ED, BRAUGHLER JM – Glucocorticoid mechanisms in spinal cord injury: a review and therapeutic rationale. *Surg Neurol*, 18: 320-27, 1982.

7. PHILIPPI R, KUHN W, ZÄCH GA, JACOB-CHIA D, DOLLFUS MOLÉ JP – Survey of the neurological evolution of 300 spinal cord injuries seen with 24 hours after injury. *Paraplegia*, 18: 337-46, 1980.

8. BRACKEN MB, SHEPARD MJ, COLLINS W et al – A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. *N Engl J Med*, 322 (20): 1405-1411, 1990.

9. GEISLER FH, DORSEY FC, WP COLEMAN – Recovery of motor function after spinal cord injury – A randomized placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med*, 324 (26): 29-38, 1991.

10. LINDAN R, JOINER E, FREEHAFFER AA, CAZEL – Incidence and clinical features of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Paraplegia*, 18: 285-92, 1980.

11. MERRITT JL – Management of spasticity in spinal cord injury. *Mayo Clin Proc*, 56: 614-22, 1981.

12. YOUNG RR, PJEŁAWAIDE – Spasticity. *N Engl J Med*, 304: 28-33, 1981.

13. SUGARMAN B, BROWN D, MUSER D – Fever and infection in spinal cord injury patients. *JAMA*, 248: 66-70, 1982.

14. GARMAN B – Osteomyelitis in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 65: 132-39, 1984.

15. REULER JB, COONEY TG – The pressure sore: pathophysiology and principles of management. *Ann Intern Med*, 94: 661-666, 1981.

16. KHELLA L, STONE EK – 101 cases of spinal cord injury. 15 year follow-up in a large city hospital. *Am J Phys Med*, 56: 21-32, 1977.

17. GALPIN JE, CHOW AW, WYER AS, GUZE LB – Sepsis associated with decubitus ulcers. *Am J Med*, 61: 346-50, 1976.

18. POLLOCK LJ, FINKELMAN I – The restive apparatus in injuries to the spinal cord and cauda equina. *Arch Clin North Amer*, 259-268, 1954.

19. MILLER LS, STAAS WE, HERBISON GJ – Abdominal problems in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil*, 56: 405-8, 1975.

20. HOOD DC, RANSOHOFF J – Gastrointestinal bleeding in patients with spinal cord trauma. *J Neurosurg*, 54: 16-20, 1981.

21. GORE RM, MINTZER RA, CALENOFF L – Gastrointestinal complications of spinal cord injury. *Spine*, 6: 538-44, 1981.

22. ATSON N – Late ileus in paraplegia. *Paraplegia*, 19: 13-16, 1981.

23. SUTTON RA, MACPHAIL I, BENTLEY R, NANDY MK – Late gastric dilatation as a relatively late complication of tetraplegia to a very high cervical cord injury. *Paraplegia*, 19: 17-19, 1981.

24. CHARNEY KJ, JULER GL, COMARR AE – General surgical problems in patients with spinal cord injuries. *Arch Surg*, 110: 1083-4, 1975.

25. CAREY ME, NANCE FC, KRIGIS HD, YOUNG HF, EGISON LC JR, KLINE DG – Pancreatitis following spinal cord injury. *J Neurosurg*, 47: 917-22, 1977.

26. STONE JM, NINOMURCIA M, WOLFF VA, PERKASH I – Chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients: a prospective analysis. *Am J Gastroenterol*, 85(9): 1114-19, 1990.

27. DONOVAN WH, MITRIJEVIC MR, DAHRN L, DIMITRIJEVIC M – Urophysiological approaches to chronic pain following spinal cord injury. *Paraplegia*, 20: 135-46, 1982.

28. COTTRELL CR, HINSKY CA, MARTIN JL, MATIAS JR – Are alterations in oroduodenal motility responsible for previously unexplained nausea, vomiting and abdominal pain? *Dig Dis Sci*, 27: 650, 1982.

29. HINSKY CA, MARTIN JL, MATIAS JR – Effect of lidamide hydrochloride, a proposed alpha-2 adrenergic agonist in patients with oroduodenal motor dysfunction. *Gastroenterol*, 84: 1315, 1983.

30. FEALEY RD, SZURSEWSKI JH, MERRITT JL, DIMAGNO G – Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterol*, 87: 75-81, 1984.

31. RAJENDRAN SK, REISER JR, BAUMAN W et al – Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride. *Am J Gastroenterol*, 87(11): 1614-17, 1992.

32. SEGAL JL, MILNE BRUNEMANN SR, GORDON SK et al – Metoclopramide-induced normalization of impaired gastric emptying in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*, 82(11): 1143-8, 1987.

33. SEGAL JL, MILNE N, BRUNEMANN SR – Gastric emptying is impaired in patients with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*, 90(3): 466-470, 1995.

34. LANG RL, CHAYES Z, KORSTEN MA, BAUMAN WA – Gastric emptying rates to liquid and solids meals appear to be unaffected by spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*, 89(10): 1856-8, 1994.

35. GONDIM F de AA, GRAÇA JRV, OLIVEIRA et al. – Complete spinal cord transection decreases gastric emptying and intestinal propulsion in awake rats. *Neurogastroenterol and motil*, 8(2): 167, 1996.

36. GONDIM F de AA, GRAÇA JRV, OLIVEIRA et al. – Decreased gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid after complete spinal cord transection in awake rats. *Braz J Med Biol Res*, In Press, 1997.

37. LONGO WE, BALLANTYNE GB, MODLIN IM – The colon, anorectum, and spinal patient: a review of the functional

alterations of the denervated hindgut. *Dis Colon Rectum*, 32: 261-267, 1989.

38. MENARDO G, BAUSANO G, CORAZZIARI E, FAZIO A, MARANGI A, GENTA V, MARENCO G – Large-bowel transit in paraplegic patients. *Dis Colon Rectum*, 30: 924-928, 1987.

39. MESHKINPOUR H, HARMON D, THOMPSON R, YU J – Effects of thoracic spinal cord transection on colonic motor activity in rats. *Paraplegia*, 23: 272-276, 1985.

40. MESHKINPOUR H, NOWROOZI F, GLICK ME – Colonic complications in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 64: 111-2, 1982.

41. AARONSON MJ, FREES MM, BURAKOFF R – Colonic myoelectric activity in persons with spinal cord injury. *Dig Dis Sci*, 30(4): 295-300, 1985.

42. GLICKMAN S, KAMM MA – Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet*, 347: 1651-53, 1996.

43. STONE JM, WOLFE VA, NINO-MURCIA M, PERKASH I – Colostomy as treatment for complications of spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 71: 514-18, 1990.

44. MESHKINPOUR H, VAZIRI N, GORDON S – Gastrointestinal complications in patients with chronic renal failure associated with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*, 77(8): 562-64, 1982.

45. RICHARDSON RR, MEYER PR, RAIMONDI AJ – Transabdominal neurostimulation in acute spinal cord injuries. *Spine*, 4(1): 47-51, 1979.

46. O'CONNELL FB JR, GARDNER WJ – Metabolism in paraplegia. *JAMA*, 1537: 706-11, 1950.

47. CLAU WALKER J, CARTER RE, CAMPOS RJ, SPENCER WA – Hypercalcemia in early traumatic quadriplegia. *J Chron Dis*, 28: 81-90, 1975.

48. CLAU WALKER J, CAMPOS RJ, CARTER RE, VALBONNA C, LIPSCOMB HS – Calcium excretion in quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil*, 53: 14-20, 1972.

49. TORI JA, HILL LL – Hypercalcemia in children with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 59: 443-47, 1978.

50. DUCKWORTH WC, JALLEPALLI P, SOLOMON SS – Glucose intolerance in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 64: 107-110, 1983.

51. SIMON HB, DANIELS GH – Hormonal hyperthermia. Endocrinologia causes of fever. *Am J Med*, 66: 257-62, 1979.

52. COOPER IS, RYNEARSON EH, MACCARTY CS, POWER MH – Metabolic consequences of spinal cord injury. *J Chin Endocrin*, 10: 858-70, 1950.

53. PRAKASH V, LIN MS, SONG CH, PERKASH I – Thyroid hypofunction in spinal cord injury. *Paraplegia*, 18: 56-63, 1980.

54. DAVID A, OHRY A, ROZIN R – Spinal cord injuries: male infertility aspects. *Paraplegia*, 15: 11-14, 1977.

55. FRANKEL HL, MICHAELIS LS, GOLDING DR, BERAL V – The blood pressure in paraplegia I. *Paraplegia*, 10: 193-8, 1972.

56. LIGHT JK, SCOTT FB – Bethanechol chloride and the traumatic cord bladder. *J Urol*, 128: 85-7, 1982.

57. HERR HW – Intermittent catheterization in neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*, 113: 477-80, 1975.

58. WURSTER RD, RANDALL WC – Cardiovascular reflexes responses to bladder distension in patients with spinal transection. *Am J Physiol*, 228(4): 1288-92, 1975.

59. SPERLING KB – Intermittent catheterization to obtain catheter-free bladder function in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 59: 4-8, 1978.

60. O'FLYNN JD – External sphincterotomy for the relief of outlet obstruction in neurogenic bladder. *Paraplegia*, 10: 29-36, 1972.

61. BRINDLEY GS, POLKEY CE, RUSHTON DN – Sacral root stimulators for bladder control in paraplegia. *Paraplegia*, 20: 368-81, 1982.

62. MARTIN CM, BOOKRAJIAN EM – Bacteriuria prevention after indwelling urinary catheterization. *Arch Int Med*, 110: 209-17, 1962.

63. WARREN JW, MUCIE HL JR, BERQUIST EJ, HOOPES JM – Sequelae and management of urinary infection in the patient requiring chronic catheterization. *J Urol*, 125: 1-8, 1981.

64. THOMSON-WALKER JW – Ureters and their orifices in gunshot wounds of the spine. *Br Med J*, 1: 325-6, 1919.

65. KIWESKI J, WEISS M, CHROSTOWSKA T – Analysis of mortality of patients after cervical spine trauma. *Paraplegia*, 19: 347-51, 1981.

66. DE VIVO MJ, KARTUS PL, STOVER SL, RUTT RD, FINE PR – Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Int Med*, 149: 1761-66, 1989.

67. GRUNDY DJ, RAINFORD DJ, SILVER JR – The occurrence of acute renal failure in patients with neuropathic bladders. *Paraplegia*, 20: 35-42, 1982.

68. DAVID A, OHRY A, ROZIN R – Spinal cord injuries: male infertility aspects. *Paraplegia*, 15: 11-14, 1977.

69. PHELPS G, BROWN M, CHEN J, DUNN M, LLOYD E, STEFANICK ML, DAVIDSON JM, PERKASH I – Sexual experience and plasma testosterone levels in male veterans after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 64: 47-52, 1983.

70. DITUNNO JF, FORMAL CS – Chronic spinal cord injury. *N Engl J Med*, 330(8): 550-56, 1994.

71. SIPSKI ML, ALEXANDER CJ – Sexual function and dysfunction after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am*, 3: 811-28, 1992.

72. KELLETT JM – Sexual expression in paraplegia: is possible and should be encouraged. *Br med J*, 301:

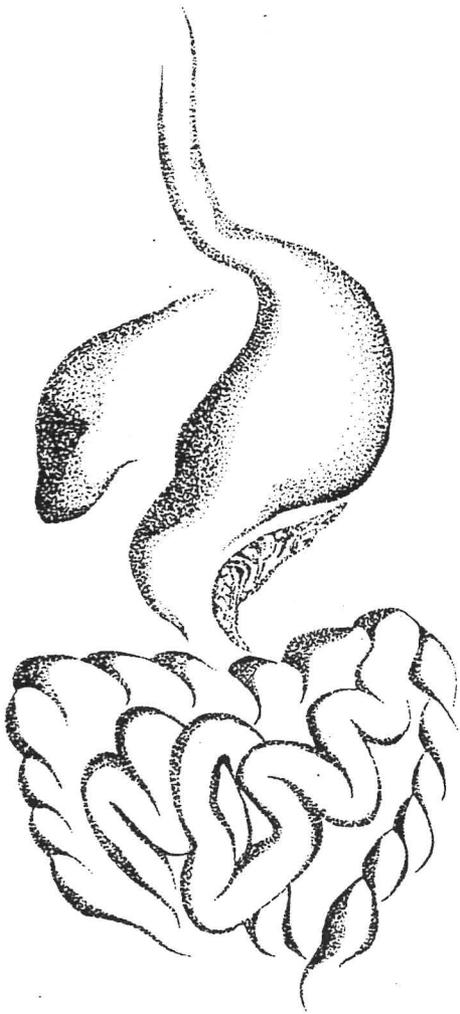
- 07-8, 1990. • 93. UBGAR G – Children, marriage and marital outcome the spinally injured. *Paraplegia*, 25: 425-6, 1987. • 94. COOPER RYNEARSON EH, MACCARTY CS, POWER MH – Metabolic consequences of spinal cord injury. *J Chir End*, 10: 858-70, 1950. • 95. BROECKER BH, KLEIN FA, HACKLER RH – Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. *J Urol*, 125: 196-7, 1981. • 96. ELZAK J – The incidence of bladder cancer in paraplegia. *Paraplegia*, 85-96, 1966. • 97. WILCOX NE, STAUFFER ES – Follow-up of 3 consecutive patients admitted to the spinal cord centre, Rancho S Amigos Hospital, 1 January to 31 December 1967. *Paraplegia*, 115-22, 1972. • 98. BELLAMY R, PITTS FW, STAUFFER ES – Respiratory complications in traumatic quadriplegia: analysis of 20 years' experience. *J Neurosurg*, 39: 596-600, 1973. • 99. MCHIGAN MICHEL L, WESTBROOK PR – Pulmonary dysfunction following traumatic quadriplegia. Recognition, prevention and treatment. *JAMA*, 3: 528-31, 1980. • 100. SCHER AT – The radiology of pulmonary complications associated with spinal cord injury. *S Afr Med J*, 62: 1-4, 1982. • 101. NICHOLAS JJ – Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 54: 354-9, 1973. • 102. GRIFFITHS HJ, ZIMMERMAN RE – The use of photon densitometry to evaluate bone mineral in a group of patients with spinal cord injury. *Paraplegia*, 10: 279-84, 1973. • 103. SUGARMAN – Osteomyelitis in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 65: 2-9, 1984. • 104. BIDART Y, MAURY M – The circulatory behaviour in complete chronic paraplegia. *Paraplegia*, 11: 1-24, 1973. • 105. JTTMAN L, SILVER J, WYNDHAM CH – Thermoregulation in spinal man. *J Physiol (London)*, 142: 406-19, 1958. • 106. CLAUS-WALKER J, HALSTEAD LS – Autonomic drugs in spinal cord injury: temporal prescription profile. *Arch Phys Med Rehabil*, 59: 363-7, 1978. • 107. HALSTEAD LS, FELDMAN S, CLAUS-WALKER J, TEL VC – Drug absorption in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 66: 298-301, 1985. • 108. CARDUS D, TAGGART WG – Total body water and its distribution in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 65: 509-12, 1984. • 109. RAGNARSSON KT, GORDON WA – Rehabilitation after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am*, 23: 853-78, 1992. • 110. PATTERSON DR, MILLER-PERRIN C, MCCORMICK TR, HUDSON LD – *N Engl J Med*, 328: 506-9, 1993. • 111. FUHRER MJ, RINTALA DH, HART KA, CLEARMAN R, YOUNG ME – Depressive symptomatology in persons with spinal cord injury who reside in the community. *Arch Phys Med Rehabil*, 74: 255-60, 1993. • 112. DEVIVO MJ, BLACK EJ, STOVER SL – Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 74: 248-54, 1993. • 113. DEVIVO MJ, KARTUS PL, STOVER SL, RUTT RD, FINE PR – Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Int Med*, 149: 1761-66, 1989. • 114. GEISLER WO, JOUSSE AT, WYNNE-JONES M – Survival in traumatic transverse myelitis. *Paraplegia*, 14: 262-275, 1977. • 115. ANDRÉ JM, BRUGEROLLE B, BARMON H – Aides techniques chez les blessés médullaires. *La Revue du Practicien*, 45: 2040-46, 1995. • 116. FUHRER MJ, RINTALA DH, HART KA, CLEARMAN R, YOUNG ME – Relationship of life satisfaction to impairment, disability, and handicap among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 73: 552-7, 1992. • 117. WHITENECK GG, CHAIRLIFUE SW, FRANKEL HL et al – *Paraplegia*, 30: 617-30, 1992. • 118. DEVIVO MJ, KARTUS PL, RUTT RD, STOVER SL, FINE PR – The influence of age at time of spinal cord injury on rehabilitation outcome. *Arch Neurol*, 47: 687-91, 1990.

ecn

- 1007-8, 1990. • 93. UBGAR G – Children, marriage and marital outcome in the spinally injured. *Paraplegia*, 25: 425-6, 1987. • 94. COOPER IS, RYNEARSON EH, MACCARTY CS, POWER MH – Metabolic consequences of spinal cord injury. *J Chir End*, 10: 858-70, 1950. • 95. BROECKER BH, KLEIN FA, HACKLER RH – Cancer of the bladder in spinal cord injury patients. *J Urol*, 125: 196-7, 1981. • 96. MELZAK J – The incidence of bladder cancer in paraplegia. *Paraplegia*, 4: 85-96, 1966. • 97. WILCOX NE, STAUFFER ES – Follow-up of 423 consecutive patients admitted to the spinal cord centre, Rancho Los Amigos Hospital, 1 January to 31 December 1967. *Paraplegia*, 10: 115-22, 1972. • 98. BELLAMY R, PITTS FW, STAUFFER ES – Respiratory complications in traumatic quadriplegia: analysis of 20 years' experience. *J Neurosurg*, 39: 596-600, 1973. • 99. MCHIGAN JC, MICHEL L, WESTBROOK PR – Pulmonary dysfunction following traumatic quadriplegia. Recognition, prevention and treatment. *JAMA*, 243: 528-31, 1980. • 100. SCHER AT – The radiology of pulmonary complications associated with spinal cord injury. *S Afr Med J*, 62: 321-4, 1982. • 101. NICHOLAS JJ – Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 54: 354-9, 1973. • 102. GRIFFITHS HJ, ZIMMERMAN RE – The use of photon densitometry to evaluate bone mineral in a group of patients with spinal cord injury. *Paraplegia*, 10: 279-84, 1973. • 103. SUGARMAN B – Osteomyelitis in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 65: 132-9, 1984. • 104. BIDART Y, MAURY M – The circulatory behaviour in complete chronic paraplegia. *Paraplegia*, 11: 1-24, 1973. • 105. GUTTMAN L, SILVER J, WYNDHAM CH – Thermoregulation in spinal man. *J Physiol (London)*, 142: 406-19, 1958. • 106. CLAUS-WALKER J, HALSTEAD LS – Autonomic drugs in spinal cord injury: temporal prescription profile. *Arch Phys Med Rehabil*, 59: 363-7, 1978. • 107. HALSTEAD LS, FELDMAN S, CLAUS-WALKER J, PATEL VC – Drug absorption in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 66: 298-301, 1985. • 108. CARDÚS D, TAGGART WG – Total body water and its distribution in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 65: 509-12, 1984. • 109. RAGNARSSON KT, GORDON WA – Rehabilitation after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am*, 23: 853-78, 1992. • 110. PATTERSON DR, MILLER-PERRIN C, MCCORMICK TR, HUDSON LD – *N Engl J Med*, 328: 506-9, 1993. • 111. FUHRER MJ, RINTALA DH, HART KA, CLEARMAN R, YOUNG ME – Depressive symptomatology in persons with spinal cord injury who reside in the community. *Arch Phys Med Rehabil*, 74: 255-60, 1993. • 112. DEVIVO MJ, BLACK EJ, STOVER SL – Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 74: 248-54, 1993. • 113. DEVIVO MJ, KARTUS PL, STOVER SL, RUTT RD, FINE PR – Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Int Med*, 149: 1761-66, 1989. • 114. GEISLER WO, JOUSSE AT, WYNNE-JONES M – Survival in traumatic transverse myelitis. *Paraplegia*, 14: 262-275, 1977. • 115. ANDRÉ JM, BRUGEROLLE B, BARMON H – Aides techniques chez les blessés médullaires. *La Revue du Practicien*, 45: 2040-46, 1995. • 116. FUHRER MJ, RINTALA DH, HART KA, CLEARMAN R, YOUNG ME – Relationship of life satisfaction to impairment, disability, and handicap among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 73: 552-7, 1992. • 117. WHITENECK GG, CHAIRLIFUE SW, FRANKEL HL et al – *Paraplegia*, 30: 617-30, 1992. • 118. DEVIVO MJ, KARTUS PL, RUTT RD, STOVER SL, FINE PR – The influence of age at time of spinal cord injury on rehabilitation outcome. *Arch Neurol*, 47: 687-91, 1990.

ecn

NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY



VOLUME 8 NUMBER 2 JUNE 1996

Abstracts for the 8th Symposium on Gastrointestinal Motility

3 JUNE 1996, COPENHAGEN, SWEDEN

ORGANIZING
MEMBERS

A. L. Blum	<i>Switzerland</i>
M. Bortolotti	<i>Italy</i>
S. Gustavsson	<i>Sweden</i>
S. Konturek	<i>Poland</i>
C. Roman	<i>France</i>
M. Wienbeck	<i>Germany</i>
D. L. Wingate	<i>UK</i>

ORGANIZING
COMMITTEE

P. Funch-Jensen (Chairman)	<i>Denmark</i>
G. Vantrappen (Secretary)	<i>Belgium</i>
F. Baldi	<i>Italy</i>
P. Enck	<i>Germany</i>
J. Janssens	<i>Belgium</i>
J. R. Malagelada	<i>Spain</i>
D. G. Thompson	<i>UK</i>
P. J. Thor	<i>Poland</i>
L. Akkermans	<i>the Netherlands</i>
L. Bueno	<i>France</i>

LOCAL
PLANNING
COMMITTEE

P. Funch-Jensen
L. Højgaard
L. Wallin
S. A. Pedersen
K. Kraglund
P. Thommesen

ADDRESS FOR
CORRESPONDENCE

Peter Funch-Jensen
Hvidovre Hospital
Kir. gas. afd. 235
Kettegard Allé 30
DK-2650 Hvidovre
Denmark

Dis Congress Service Copenhagen A/S
Herlev Ringvej 2C
DK-2730 Herlev
Denmark

Fax +45 3647 3311

Tel. +45 4492 4492
Fax +45 4492 5050

THE CHOLECYSTOKININ CCK_A-ANTAGONIST, SR 27897B, PROMOTES GASTRIC EMPTYING OF A CALORIC BUT NOT A NON-CALORIC MEAL IN RATS.

C. Croci¹, D. Gully², L.P. Maffrand², G. Le Fur³ and L. Manara¹. ¹Research Center SANOFI MIDY, via G.B. Piranesi 38, 20137 Milan (I), ²SANOFI RECHERCHE, 195 route d'Espagne, 31036 Toulouse, and ³32/34 rue Marbeuf, 75374 Paris (F).

We investigated the potent and selective cholecystokinin CCK_A-receptor antagonist, SR 27897B 2-[(4-(2-chlorophenyl)thiazol-2-yl)aminocarbonyl]indole-1-acetic acid, potassium salt, dihydrate (1) for its ability to promote gastric emptying of different test meals given to rats. Gastric emptying was assessed by weighing the stomach content of 24h fasted animals (male CD rats, 210±10 g) given a 3-ml bolus of either a 0.5% Na-carboxymethylcellulose (CMC) suspension i.e., a semisolid caloric (2 g standard chow 4RF21, Mucedola, Italy), or non-caloric (BaSO₄, 75% W/V) meal, or of a fat emulsion (Lipofundin S-20%, B. Braun, Melsungen, Germany); the semisolid meals had the same viscosity. SR 27897B suspended in CMC was given (2 ml/kg) by gavage 60 min before test meals and rats were killed by cervical dislocation at the times shown in the Table. Gastric emptying of chow, fat and BaSO₄ amounted to about 50% 60, 15 and <15 min respectively after the meals. SR 27897B dose-dependently increased gastric emptying of the caloric meals but had no effect on the non-caloric meal (BaSO₄).

		Gastric content (g) at different times (min) from test meal		
BaSO ₄		0	15	30
Vehicle		4.33±0.16	1.79±0.17	0.99±0.09
SR 27897B (mg/kg)	1	-	1.50±0.14	0.76±0.12
Fat		0	5	15
Vehicle		2.69±0.15	2.39±0.10	1.59±0.11
SR 27897B (mg/kg)	0.1	-	1.73±0.11**	-
	1	-	1.41±0.05**	1.06±0.08*
Chow		0	30	60
Vehicle		3.37±0.15	3.43±0.15	1.79±0.12
SR 27897B (mg/kg)	0.1	-	2.61±0.17**	1.83±0.12
	1	-	2.31±0.15**	1.36±0.16**

Data are mean ± SE of seven rats; - not determined; **p<0.01 vs vehicle (Dunnett's test)

Our results are consistent with slower gastric emptying of caloric than non-caloric meals and suggest that antagonism of endogenous cholecystokinin - possibly released by caloric meals - accounts for the promotion of gastric emptying by the cholecystokinin CCK_A-receptor antagonist, SR 27897B.

1 - D. Gully, D. Fréhel, C. Marcy et al., Eur. J. Pharmacol. 232, 13, 1993

GASTRIC EMPTYING DELAY AND GASTRIC DYSRHYTHMIAS IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS. S. Cucchiara, A. Franzese, G. Salvia, L. Alfonsi, N. Az-Zogheh, A. Argenziano, M. Emiliano. Dept. Pediatrics University of Naples, Italy.

Patients (pts) with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) can develop delayed gastric emptying (GE) that adversely affects glucose control. In 40 IDDM pts (age range: 6-19 yrs; median: 9 yrs), without autonomic nerve dysfunction, GE time (minutes) of a mixed solid-liquid meal and gastric electrical activity were measured by antral ultrasound and electrogastrography (EGG), respectively; 15 healthy children (age range 4-15 yrs) served as controls. Fasting and fed EGG was done by placing two pairs of electrodes on the epigastric skin area and analyzed by fast Fourier transformation. The EGG variables measured were: % of dysrhythmias, fed/fasting ratio of the dominant power (PR). A dominant frequency of 0.5-2 cpm was defined as bradygastria and 4-9 cpm as tachygastria, with absence of normal gastric rhythm (2-4 cpm), and for at least 2 minutes. Blood glucose (mg/dl) was measured at the start of the meal (T0) and 180 minutes later (T180); Hb1Ac was also determined. Results: GE time (median and ranges) was significantly delayed in 26 pts (Group I) (255; 195-285), whereas in 24 (Group II) (165; 135-180) it was in the range of control values (150; 110-180). Variables (mean ± DS) are reported:

	Group I	Group II	Controls
% tachygastria*	29.6 ± 5.0	13.6 ± 9.8	8.4 ± 6.6
fed/fasting PR**	0.9 ± 0.5	2.8 ± 0.8	3.0 ± 0.6
Hb1Ac**	11.2 ± 1.8	9.0 ± 1.8	
Blood glucose T0	232 ± 26	212 ± 28 (NS)	
Blood glucose T180**	270 ± 22	190 ± 25	

* p<0.01 groups I vs II and controls; ° group II vs controls: NS. ** p<0.05 between groups I and II. Conclusions: delay of GE and gastric electrical dysrhythmias are detected in a high proportion of IDDM children and can contribute to poor glycemic control, most likely, by causing a mismatch between the onset of insulin action and the delivery of nutrients into the small intestine. Children with IDDM and unexplained poor glycemic control should be screened for abnormalities in gastric motility.

CHILDREN WITH GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE EXHIBIT GASTRIC ELECTRICAL ABNORMALITIES.

S. Cucchiara, G. Salvia, S. Rapagiolo, O. Borrelli, E. Ciccimarra, R. Mimella, M. Emiliano, E. Alfieri. Dept Pediatrics, University of Naples, Naples, Italy

Gastric dysmotility and delayed gastric emptying (GE) are regarded as pathogenic components of gastro-oesophageal reflux disease (GORD). As gastric motility is related to electrical activity (EA) of the smooth muscle cells, we measured simultaneously EA and GE by electrogastrography (EGG) and antral ultrasound, respectively, in 42 patients (pts) with GORD (median age: 7.6 yrs, range: 3-13 yrs). GORD was moderate in 20 pts and severe in 22 on the basis of histology. EGG was recorded during fasting and fed state, by placing two pairs of electrodes on the epigastric skin; signals were analysed by fast Fourier transformation. The following EGG variables were measured: 1) % gastric dysrhythmias: tachygastria (frequency > 4 cpm), bradygastria (frequency < 2 cpm) with absence of normal gastric rhythm (2-4 cpm) and lasting at least 2 minutes; 2) fed/fasting dominant power (power ratio, PR); 3) fed/fasting instability coefficient of the dominant frequency (DFIC). Results: severe GORD pts had a more prolonged GE time of a mixed solid-liquid meal (minutes) (235; 180-270) as compared to moderate GORD (195; 150-240; p<0.05) and controls (150; 110-180; p<0.01). EGG analysis (mean ± SD) is reported as follows:

	severe GORD	moderate GORD	controls
% tachygastria*	19.2 ± 7.0	17.4 ± 11.8	8.4 ± 6.6
% bradygastria*	7.5 ± 2.7	6.5 ± 2.0	2.2 ± 0.9
fed/fasting PR**	0.8 ± 0.7	2.6 ± 0.9	3.0 ± 0.6
fed/fasting DFIC**	1.8 ± 0.4	0.6 ± 0.3	0.4 ± 0.1

*no difference between moderate and severe GORD; **severe GORD vs moderate GORD and controls p<0.01; moderate GORD vs controls: NS. A significant inverse correlation between reduced fed/fasting power ratio and degree of gastroparesis was found (r: -0.77; p<0.01). Conclusions: fed gastric electrical abnormalities (reduced amplitude and increased variability of the dominant frequency) are detected in pts with severe GORD and associated with delayed gastric emptying. We suggest that gastric electrical dysrhythmias are a potential component in the pathogenesis of GORD

COMPLETE SPINAL CORD TRANSECTION DECREASES GASTRIC EMPTYING AND INTESTINAL PROPULSION IN AWAKE RATS.

F. de A.A. Gondim, J.R.V. Graça, G.R. Oliveira, M.C.V. Rego, R.B.M. Gondim, R.P. Dantas, D.I.M. Cavalcante, A.T. Santiago Jr & F.H. Rola Department of Physiology and Pharmacology Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil.

Chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients are common, increase patient's morbidity and are potentially preventable. However, the spinal cord injury effect on gastric emptying and intestinal transit are still not completely established. This study evaluates the spinal cord injury effect on gastric emptying (GE) of liquid and intestinal propulsion. Male Wistar rats, 180-220 g were fasted for 16 h, with water *ad libitum* and after atropine administration (0.5 mg/kg, intra peritoneal), the animals were anaesthetized with ether and a complete spinal cord transection between C7 and T1 was performed (Osborn, J.W. et al., Am J Physiol 258: R169-174, 1990). After 6 h, 1.5 ml of a phenol red solution (0.05 g/ml with 5% glucose or 0.9% NaCl) was intubated to determine GE and intestinal propulsion. The animals were sacrificed by cervical dislocation after 10 min. Animals sacrificed immediately after meal served as standards (to determine GE rates). In a second set of experiments, animals were fasted for 8 h, bladder catheterization was performed before spinal cord transection and GE rates and intestinal propulsion determined 24 h after spinal cord transection. Data (mean ± SEM) were analyzed by One-Way ANOVA and Student Newman-Keuls test. Glucose and saline emptying rates were both decreased 6 or 24 h after spinal cord transection to a similar extent when compared to SHAM operated animals: 21 and 21.7% (6h) and 25.5% and 25.8% (24h), respectively (p<0.05). Intestinal propulsion was also decreased in both groups with the 2 different meals (glucose and NaCl): 27.2 and 31%, 29.3 and 30.2%, respectively (p<0.05). Mean arterial pressure levels decreased from 111.7 ± 3.3 to 66.6 ± 2.8 during the first 6 h and to 71.8 ± 2.2 mmHg after 1 day (p<0.05). Cardiac rates were also significantly decreased, from 302.1 ± 52 to 198 ± 9.8 in the first 6 h and to 212 ± 6.4 beats/min after 1 day. Breathing rate increased from 58.8 ± 3.2 to 106.6 ± 4.2 and 97 ± 2.1 breaths/min. Urinary volume collected via bladder catheterization was 1 ± 0.05 ml. Yohimbine i.v. infused (3 mg/kg) blocked spinal cord transection effect on GE. The results show that complete spinal cord transection delays GE and decreases intestinal propulsion, probably activating alpha-2 receptors. Since human studies determining GE and intestinal propulsion measurements in spinal cord injury patients are controversial and scarce, this study may help our understanding about gastrointestinal disturbances in spinal cord injury patients and may be utilized as an experimental model to test new therapeutic trials.

Research supported by: CAPES, CNPq, UFC and UNIMED.

Decreased gastric emptying and gastrointestinal and intestinal transits of liquid after complete spinal cord transection in awake rats

F. de-A.A. Gondim,
J.R.V. da-Graça,
G.R. de-Oliveira,
M.C.V. Rêgo,
R.B.M. Gondim
and F.H. Rola

Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Abstract

We studied the effect of complete spinal cord transection (SCT) on gastric emptying (GE) and on gastrointestinal (GI) and intestinal transits of liquid in awake rats using the phenol red method. Male Wistar rats (N = 65) weighing 180-200 g were fasted for 24 h and complete SCT was performed between C₇ and T₁ vertebrae after a careful midline dorsal incision. GE and GI and intestinal transits were measured 15 min, 6 h or 24 h after recovery from anesthesia. A test meal (0.5 mg/ml phenol red in 5% glucose solution) was administered intragastrically (1.5 ml) and the animals were sacrificed by an *in vivo* thiopental overdose 10 min later to evaluate GE and GI transit. For intestinal transit measurements, 1 ml of the test meal was administered into the proximal duodenum through a cannula inserted into a gastric fistula. GE was inhibited (P<0.05) by 34.3, 23.4 and 22.7%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. GI transit was inhibited (P<0.05) by 42.5, 19.8 and 18.4%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. Intestinal transit was also inhibited (P<0.05) by 48.8, 47.2 and 40.1%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. Mean arterial pressure was significantly decreased (P<0.05) by 48.5, 46.8 and 41.5%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. In summary, our report describes a decreased GE and GI and intestinal transits in awake rats within the first 24 h after high SCT.

Key words

- Gastric emptying
- Gastrointestinal motility
- Gastrointestinal transit
- Intestinal transit
- Rats
- Spinal cord transection

Correspondence

F. de-A.A. Gondim
Laboratório Escola
Dr. Luiz Capele
Departamento de Fisiologia e
Farmacologia, UFC
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127
630-270 Fortaleza, CE
Brasil
Tel: +55-85-243-9333
E-mail: meno@uic.br

Received in partial fulfillment of a Master's thesis presented by F. de-A.A. Gondim to the Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC, Fortaleza, CE. This work was presented at the 11th European Symposium on Gastrointestinal Motility, Copenhagen, Denmark, 1996, and reported in abstract form in *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 8: 1671. Research supported by CAPES, CNPq, FAPESP and UNIMED.

Received October 10, 1996
Accepted September 8, 1998

Spinal cord injury (SCI) determines severe disturbances in autoregulatory mechanisms. Gastrointestinal (GI) complications, previously underestimated, are becoming evident after the decrease in mortality resulting from the improvement in postinjury care and have been reported to account for 10% of fatalities in SCI patients (1).

Delayed large bowel transit (2) and co-

lon/anorectum functional alterations (3) have been reported. Reduced motility of the distal colon has also been demonstrated in rats (4). However, there are few and conflicting studies (in humans or experimental animals) reporting disturbances in upper GI tract motility (5-9). The effect of SCI on gastric emptying (GE) is controversial, since delayed GE in humans has been reported (5-7) but is also

questioned (8,9).

One of the major problems in human protocols is the time elapsed between SCI and the beginning of the studies (varying from a few months to decades), as well as the different patterns (complete or partial) and mechanisms of SCI induction. Thus, the aim of the present study was to investigate the disturbances in GE and GI and intestinal transits of liquid after a standard complete high spinal cord transection (SCT) in awake rats (Part of this work has been published in abstract form (10)).

Experiments were performed on 65 male Wistar rats weighing 180-220 g. All surgical procedures and animal treatments were conducted in accordance with the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals". DHEW Publication No. (NIH) 85-23, Bethesda, MD. The animals were fasted for 24 h but water was allowed *ad libitum*. They were anesthetized with ether and treated with atropine (0.5 mg/kg, *ip*), which appears to be essential to avoid respiratory complications in SCT animals (11). Two polyethylene cannulas (PE 50) filled with heparin solution (500 U/ml) were then inserted into the left external jugular vein for sacrifice and into the right carotid artery for mean arterial pressure (MAP) measurements. The distal end of the cannulas was tunneled subcutaneously to the scapular region and secured to the back with sutures after a dorsal skin incision.

After these initial procedures, the seventh cervical (C₇) and first thoracic (T₁) vertebrae were carefully exposed via a mid-line dorsal incision and SCT was performed using a microscissor. Bleeding was minimal and usually stopped in 10-15 s. The completeness of SCT was confirmed by careful inspection of the lesion with the aid of a 10X lens coupled to an optic light. This procedure resulted in the removal of a 1-2 mm segment of the spinal cord. Complete transection was confirmed in all cases. Immediately after SCT, the rats were allowed to

recover on a warm pad and closely monitored for signs of respiratory or circulatory distress. Usually, the rats were awake and mobile (using their forelimbs) 15 min after surgery. We considered healthy spinal rats those that exhibited grooming and exploratory behavior when removed from their cages, according to Osborn et al. (11).

SCT and sham-operated animals submitted to GE, GI or intestinal transit measurements 15 min after recovery from anesthesia did not receive the atropine pretreatment to avoid the immediate interference of atropine with gut motility.

For GE and GI transit measurements 24 h after recovery from anesthesia, a separate group of animals was submitted to additional surgical procedures. Because SCT impairs micturition reflexes (11), we catheterized the bladder with a (PE 50) catheter, through a small lateral abdominal incision before SCT. The bladder catheter was connected to a finger glove to avoid environmental exposure and to measure urinary volume. Animals from this group received an *ip* injection of procaine penicillin (30,000 IU/kg, *bid*).

Sham-operated animals were prepared as the SCT animals, including the same duration of anesthesia, length of surgical procedure, atropine administration (except for GE, GI and intestinal transit measurements 15 min after recovery from anesthesia) and laminectomy, according to Meshkinpour et al. (4). The time elapsed between recovery from anesthesia and GE, GI and intestinal transit measurements was also 15 min, 6 h or 24 h, and thus three different sham groups were prepared.

The methodology for GE measurement was a modification of Scarpignato's technique (12). First, 1.5 ml of the test meal containing a non-absorbable marker (0.5 mg/ml phenol red in 5% glucose solution) was administered by gavage into the stomach through a stainless steel tube that was removed immediately after delivering the so-

on. The animals were sacrificed by an *iv* pental overdose 10 min after test meal administration, the stomach was exposed by laparotomy, quickly clamped at the pylorus and cardia ends and then removed.

Stomachs were placed in 100 ml of 0.1 N NaOH, cut into small pieces and homogenized for 30 s. The suspension was allowed to settle for 20 min at room temperature and 1 ml of the supernatant was centrifuged for 5 min (2800 rpm). Proteins in 5 ml of supernatant were precipitated with 0.5 ml of chloroacetic acid (20%, w:v), centrifuged for 20 min (2800 rpm) and 4 ml of 0.5 N NaOH was added to 3 ml of the supernatant. The absorbance of the sample was read at 540 nm by spectrophotometry. Gastric volume was assumed to be equal to the volume of 0.1 N NaOH displaced after stomach immersion. The percent gastric emptying (%GE) for each rat was calculated according to the following formula: $\%GE = 1 - \frac{\text{amount of phenol red recovered from test stomach} \times 100}{\text{average amount of phenol red recovered from standard stomachs}}$.

Rats sacrificed immediately after test meal administration were used to establish the standard stomachs (100% phenol red in the stomach).

In order to exclude a possible modification of gastric acid secretory pattern induced by SCT, which could interfere with the measurement of the actual GE (12-14), we administered ranitidine (10 mg/kg, *ip*, Glaxo, Rio de Janeiro, Brazil) 30 min before the test meal to 2 separate groups of animals: the sham-operated and the SCT animals at 6 h after recovery from anesthesia.

GI transit measurements were performed according to a modification of the method of Rogers et al. (15). After quickly clamping the pylorus and cardia ends to perform GE measurements, the small intestine – from the gastroduodenal junction to the cecum – was carefully removed and lightly stretched using a meterstick on a flat table top. Tiny incision cuts were then performed along the

small intestine and 0.1 N NaOH solution was spilled over the luminal leaking phenol red solution to visualize the farthest point reached by the head of the test meal (i.e., pink color). The small intestine length and the distance travelled by the marker along the small intestine were measured. Since the intestines were all of quite similar length (mean 110.3 ± 4.1 cm), the GI transit index was defined as distance the marker traveled/total length of intestine $\times 100$.

For intestinal transit measurements of SCT or sham-operated animals, we used a modification of Summer's technique (16). The animals were anesthetized with ether, a midline abdominal incision was performed and a fistula was created in the gastric fundus. A polyethylene cannula (PE 50) was introduced into the fistula and then inserted and fixed into the duodenum. 2 cm after the pylorus. The gastric fistula was closed by a transverse suture (6.0 silk) which also kept the cannula positioned in the duodenum. The distal end of the cannula was subcutaneously tunneled to the scapular region, where it was secured to the back of the animals with sutures after a dorsal skin incision. Intestinal transit was measured 24 h after cannula insertion and 10 min after administration of 1 ml of the test meal into the duodenum. The same technique used for GI transit measurement was used for intestinal transit determination, i.e., distance the marker traveled/total length of intestine $\times 100$. SCT or sham-operation was also performed 15 min, and 6 h or 24 h before intestinal transit measurements.

Mean arterial pressure (MAP) in mmHg was recorded every 5 min from 10 min before SCT to 15 min after recovery from anesthesia. For this purpose, the catheter placed in the right carotid artery was connected to a mercury manometer.

Results are reported as means \pm SEM. Descriptive statistics were applied to each group of experiments. One-way analysis of variance (ANOVA), the Student-Newman-

Keuls test (to compare the GE and GI transit) and ANOVA on Ranks (to compare the gastric volumes) were then used to compare the differences between the various groups. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Figure 1 (A, B and C) shows that GE and GI and intestinal transits of liquid were significantly decreased 15 min, 6 h and 24 h after recovery from anesthesia in SCT animals ($P < 0.05$).

GE decreased from 37.9 ± 3.5 ($N = 4$) to $24.9 \pm 4\%$ ($N = 4$) ($P < 0.05$) 15 min after recovery from anesthesia, from 40.9 ± 4 ($N = 5$) to $31.3 \pm 2.2\%$ ($N = 5$) ($P < 0.05$) 6 h after recovery from anesthesia and from 39.7 ± 3.2 ($N = 5$) to $30.7 \pm 4.2\%$ ($N = 5$) ($P < 0.05$) 24 h after SCT.

GI transit was also decreased ($P < 0.05$) from 52 ± 2.7 to $29.9 \pm 4.9\%$, from 55 ± 3.8 to $44.1 \pm 3.1\%$ and from 51.5 ± 3.3 to $42.1 \pm 3.3\%$, respectively, at 15 min, and 6 h and 24 h after recovery from anesthesia.

Intestinal transit was decreased ($P < 0.05$) from 60.2 ± 3.7 ($N = 4$) to $30.8 \pm 3.9\%$ ($N = 4$), from 57.1 ± 8.7 ($N = 4$) to $30.1 \pm 2.7\%$ ($N = 4$) and from 53.6 ± 8.2 ($N = 5$) to $32.1 \pm 1.8\%$ ($N = 5$), respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after recovery from anesthesia.

We observed a trend for increased gastric volumes in animals submitted to the SCT. However, there was no statistical difference when comparing the mean gastric volume (2.4 ± 0.3 ml) in sham-operated with 3.1 ± 0.3 and 3.4 ± 0.2 ml, respectively, for 6 and 24 h SCT animals.

In animals pretreated with ranitidine, the SCT also decreased significantly ($P < 0.05$) the GE ($29.3 \pm 2.8\%$, $N = 4$ vs $38.9 \pm 3.0\%$, $N = 5$ in sham-operated) and the GI transit ($39.3 \pm 3.8\%$, $N = 4$ vs $53.5 \pm 3.7\%$, $N = 5$ in sham-operated).

SCT also decreased significantly ($P < 0.05$) MAP values from 111.7 ± 3.3 mmHg to 60.6 ± 3.8 , 62.6 ± 2.8 and 68.8 ± 2.2 mmHg, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after recovery from anesthesia.

To the best of our knowledge, this is the first report describing a delay of GE and GI and intestinal transits of liquid after standard SCT between C_7 and T_1 vertebrae in experimental animals. In fact, only few and conflicting data about this subject are available: a delayed GE in SCI patients has been reported (5-7) but subsequently questioned (8,9). This controversy may be explained by the variation in the time elapsed between SCI and the beginning of the studies and the different patterns and mechanisms of SCI induction. These problems are minimized in experimental animals, since the pattern of the lesions can be precise and easily reproducible.

The effect described here appears to be related to gut motility rather than to modifi-

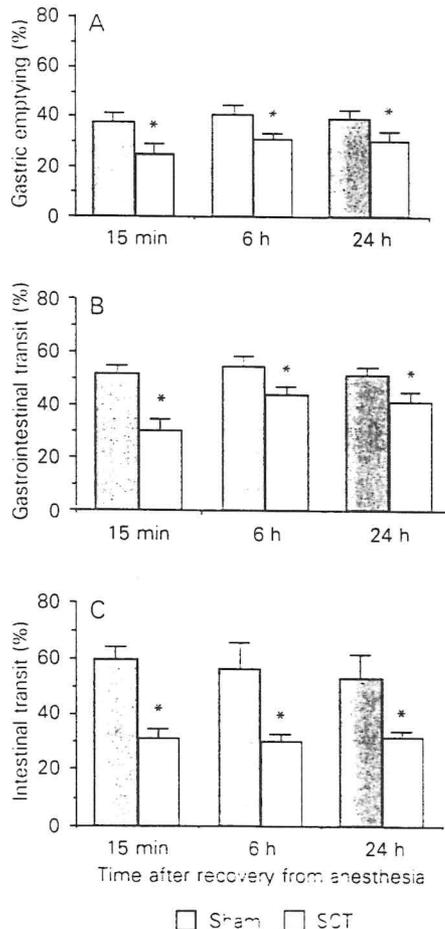


Figure 1 - Gastric emptying and gastrointestinal and intestinal transits of a liquid meal in awake rats. Under ethereal anesthesia the animals were randomly submitted to laminectomy (sham-operation) or to complete spinal cord transection (SCT) between C_7 and T_1 vertebrae. GE and GI and intestinal transit measurements were performed 15 min, 6 h or 24 h after recovery from anesthesia. After receiving a test meal (0.5 mg/ml of phenol red in 10% glucose solution), the animals were sacrificed 10 min later. A and B, GE and GI transit percentages, respectively, in sham-operated or in SCT animals after 1.5 ml test meal gavage. C, Small intestinal transit percentages in sham-operated or in SCT animals after intraduodenal administration of 1.0 ml of the test meal. * $P < 0.05$, SCT vs paired sham-operated group (Student-Newman-Keuls test).

Decreased gastric emptying and gastrointestinal and intestinal transits of liquid after complete spinal cord transection in awake rats

F. de-A.A. Gondim,
J.R.V. da-Graça,
G.R. de-Oliveira,
M.C.V. Rêgo,
R.B.M. Gondim
and F.H. Rola

Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Abstract

We studied the effect of complete spinal cord transection (SCT) on gastric emptying (GE) and on gastrointestinal (GI) and intestinal transits of liquid in awake rats using the phenol red method. Male Wistar rats (N = 65) weighing 180-200 g were fasted for 24 h and complete SCT was performed between C₇ and T₁ vertebrae after a careful midline dorsal incision. GE and GI and intestinal transits were measured 15 min, 6 h or 24 h after recovery from anesthesia. A test meal (0.5 mg/ml phenol red in 5% glucose solution) was administered intragastrically (1.5 ml) and the animals were sacrificed by an *iv* thiopental overdose 10 min later to evaluate GE and GI transit. For intestinal transit measurements, 1 ml of the test meal was administered into the proximal duodenum through a cannula inserted into a gastric fistula. GE was inhibited (P<0.05) by 34.3, 23.4 and 22.7%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. GI transit was inhibited (P<0.05) by 42.5, 19.8 and 18.4%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. Intestinal transit was also inhibited (P<0.05) by 48.8, 47.2 and 40.1%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. Mean arterial pressure was significantly decreased (P<0.05) by 48.5, 46.8 and 41.5%, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after SCT. In summary, our report describes a decreased GE and GI and intestinal transits in awake rats within the first 24 h after high SCT.

Key words

- Gastric emptying
- Gastrointestinal motility
- Gastrointestinal transit
- Intestinal transit
- Rats
- Spinal cord transection

Correspondence

F.H. Rola
Laboratório Escola
Prof. Luiz Capelo
Departamento de Fisiologia e
Farmacologia, UFC
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127
60430-270 Fortaleza, CE
Brasil
Fax: +55-85-243-9333
E-mail: meno@uic.br

Part of a Master's thesis
presented by F. de-A.A. Gondim to
the Departamento de Fisiologia e
Farmacologia, UFC, Fortaleza, CE.
This work was presented at the
8th European Symposium on
Gastrointestinal Motility,
Copenhagen, Denmark, 1996, and
reported in abstract form
*Neurogastroenterology and
Motility*, 8: 167. Research
supported by CAPES, CNPq,
UFC and UNIMED.

Received October 10, 1996
Accepted September 8, 1998

Spinal cord injury (SCI) determines severe disturbances in autoregulatory mechanisms. Gastrointestinal (GI) complications, previously underestimated, are becoming evident after the decrease in mortality resulting from the improvement in postinjury care and have been reported to account for 10% of fatalities in SCI patients (1).

Delayed large bowel transit (2) and co-

lon/anorectum functional alterations (3) have been reported. Reduced motility of the distal colon has also been demonstrated in rats (4). However, there are few and conflicting studies (in humans or experimental animals) reporting disturbances in upper GI tract motility (5-9). The effect of SCI on gastric emptying (GE) is controversial, since delayed GE in humans has been reported (5-7) but is also

questioned (8,9).

One of the major problems in human protocols is the time elapsed between SCI and the beginning of the studies (varying from a few months to decades), as well as the different patterns (complete or partial) and mechanisms of SCI induction. Thus, the aim of the present study was to investigate the disturbances in GE and GI and intestinal transits of liquid after a standard complete high spinal cord transection (SCT) in awake rats (Part of this work has been published in abstract form (10)).

Experiments were performed on 65 male Wistar rats weighing 180-220 g. All surgical procedures and animal treatments were conducted in accordance with the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals". DHEW Publication No. (NIH) 85-23, Bethesda, MD. The animals were fasted for 24 h but water was allowed *ad libitum*. They were anesthetized with ether and treated with atropine (0.5 mg/kg, *ip*), which appears to be essential to avoid respiratory complications in SCT animals (11). Two polyethylene cannulas (PE 50) filled with heparin solution (500 U/ml) were then inserted into the left external jugular vein for sacrifice and into the right carotid artery for mean arterial pressure (MAP) measurements. The distal end of the cannulas was tunneled subcutaneously to the scapular region and secured to the back with sutures after a dorsal skin incision.

After these initial procedures, the seventh cervical (C₇) and first thoracic (T₁) vertebrae were carefully exposed via a midline dorsal incision and SCT was performed using a microscissor. Bleeding was minimal and usually stopped in 10-15 s. The completeness of SCT was confirmed by careful inspection of the lesion with the aid of a 10X lens coupled to an optic light. This procedure resulted in the removal of a 1-2 mm segment of the spinal cord. Complete transection was confirmed in all cases. Immediately after SCT, the rats were allowed to

recover on a warm pad and closely monitored for signs of respiratory or circulatory distress. Usually, the rats were awake and mobile (using their forelimbs) 15 min after surgery. We considered healthy spinal rats those that exhibited grooming and exploratory behavior when removed from their cages, according to Osborn et al. (11).

SCT and sham-operated animals submitted to GE, GI or intestinal transit measurements 15 min after recovery from anesthesia did not receive the atropine pretreatment to avoid the immediate interference of atropine with gut motility.

For GE and GI transit measurements 24 h after recovery from anesthesia, a separate group of animals was submitted to additional surgical procedures. Because SCT impairs micturition reflexes (11), we catheterized the bladder with a (PE 50) catheter, through a small lateral abdominal incision before SCT. The bladder catheter was connected to a finger glove to avoid environmental exposure and to measure urinary volume. Animals from this group received an *ip* injection of procaine penicillin (30,000 IU/kg, *bid*).

Sham-operated animals were prepared as the SCT animals, including the same duration of anesthesia, length of surgical procedure, atropine administration (except for GE, GI and intestinal transit measurements 15 min after recovery from anesthesia) and laminectomy, according to Meshkinpour et al. (4). The time elapsed between recovery from anesthesia and GE, GI and intestinal transit measurements was also 15 min, 6 h or 24 h, and thus three different sham groups were prepared.

The methodology for GE measurement was a modification of Scarpignato's technique (12). First, 1.5 ml of the test meal containing a non-absorbable marker (0.5 mg/ml phenol red in 5% glucose solution) was administered by gavage into the stomach through a stainless steel tube that was removed immediately after delivering the so-

lution. The animals were sacrificed by an *iv* thiopental overdose 10 min after test meal administration, the stomach was exposed by laparotomy, quickly clamped at the pylorus and cardia ends and then removed.

Stomachs were placed in 100 ml of 0.1 N NaOH, cut into small pieces and homogenized for 30 s. The suspension was allowed to settle for 20 min at room temperature and 10 ml of the supernatant was centrifuged for 10 min (2800 rpm). Proteins in 5 ml of homogenate were precipitated with 0.5 ml of trichloroacetic acid (20%, w:v), centrifuged for 20 min (2800 rpm) and 4 ml of 0.5 N NaOH was added to 3 ml of the supernatant. The absorbance of the sample was read at 560 nm by spectrophotometry. Gastric volume was assumed to be equal to the volume (in ml) of 0.1 N NaOH displaced after stomach immersion. The percent gastric emptying (%GE) for each rat was calculated according to the following formula: %GE = 1 - amount of phenol red recovered from test stomach x 100/average amount of phenol red recovered from standard stomachs.

Rats sacrificed immediately after test meal administration were used to establish the standard stomachs (100% phenol red in the stomach).

In order to exclude a possible modification of gastric acid secretory pattern induced by SCT, which could interfere with the measurement of the actual GE (12-14), we administered ranitidine (10 mg/kg, *ip*, Glaxo, Rio de Janeiro, Brazil) 30 min before the test meal to 2 separate groups of animals: the sham-operated and the SCT animals at 6 h after recovery from anesthesia.

GI transit measurements were performed according to a modification of the method of Megens et al. (15). After quickly clamping the pylorus and cardia ends to perform GE measurements, the small intestine – from the gastroduodenal junction to the cecum – was carefully removed and lightly stretched along a meterstick on a flat table top. Tiny scissor cuts were then performed along the

small intestine and 0.1 N NaOH solution was spilled over the luminal leaking phenol red solution to visualize the farthest point reached by the head of the test meal (i.e., pink color). The small intestine length and the distance travelled by the marker along the small intestine were measured. Since the intestines were all of quite similar length (mean 110.3 ± 4.1 cm), the GI transit index was defined as distance the marker traveled/total length of intestine x 100.

For intestinal transit measurements of SCT or sham-operated animals, we used a modification of Summer's technique (16). The animals were anesthetized with ether, a midline abdominal incision was performed and a fistula was created in the gastric fundus. A polyethylene cannula (PE 50) was introduced into the fistula and then inserted and fixed into the duodenum, 2 cm after the pylorus. The gastric fistula was closed by a transverse suture (6.0 silk) which also kept the cannula positioned in the duodenum. The distal end of the cannula was subcutaneously tunneled to the scapular region, where it was secured to the back of the animals with sutures after a dorsal skin incision. Intestinal transit was measured 24 h after cannula insertion and 10 min after administration of 1 ml of the test meal into the duodenum. The same technique used for GI transit measurement was used for intestinal transit determination, i.e., distance the marker traveled/total length of intestine x 100. SCT or sham-operation was also performed 15 min, and 6 h or 24 h before intestinal transit measurements.

Mean arterial pressure (MAP) in mmHg was recorded every 5 min from 10 min before SCT to 15 min after recovery from anesthesia. For this purpose, the catheter placed in the right carotid artery was connected to a mercury manometer.

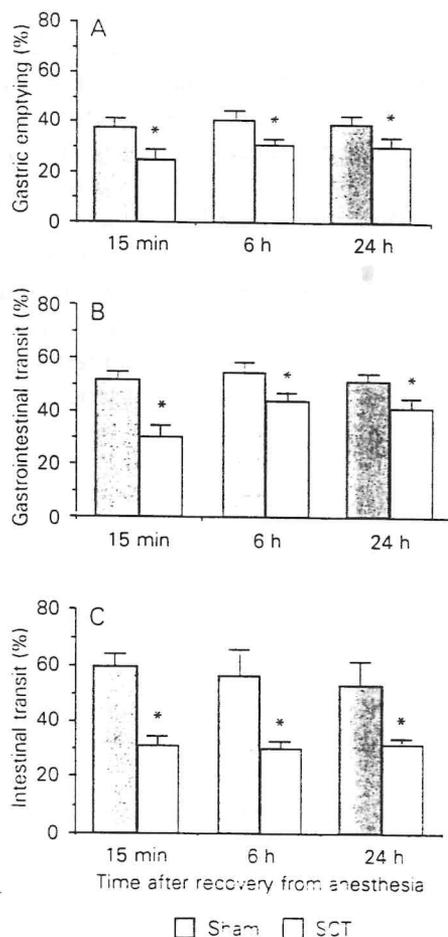
Results are reported as means \pm SEM. Descriptive statistics were applied to each group of experiments. One-way analysis of variance (ANOVA), the Student-Newman-

Keuls test (to compare the GE and GI transit) and ANOVA on Ranks (to compare the gastric volumes) were then used to compare the differences between the various groups. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Figure 1 (A, B and C) shows that GE and GI and intestinal transits of liquid were significantly decreased 15 min, 6 h and 24 h after recovery from anesthesia in SCT animals ($P < 0.05$).

GE decreased from 37.9 ± 3.5 ($N = 4$) to $24.9 \pm 4\%$ ($N = 4$) ($P < 0.05$) 15 min after recovery from anesthesia, from 40.9 ± 4 ($N = 5$) to $31.3 \pm 2.2\%$ ($N = 5$) ($P < 0.05$) 6 h after recovery from anesthesia and from 39.7 ± 3.2 ($N = 5$) to $30.7 \pm 4.2\%$ ($N = 5$) ($P < 0.05$) 24 h after SCT.

Figure 1 - Gastric emptying and gastrointestinal and intestinal transits of a liquid meal in awake rats. Under ethereal anesthesia the animals were randomly submitted to laminectomy (sham-operation) or to complete spinal cord transection (SCT) between C₇ and T₁ vertebrae. GE and GI and intestinal transit measurements were performed 15 min, 6 h or 24 h after recovery from anesthesia. After receiving a test meal (0.5 mg/ml of phenol red in 5% glucose solution), the animals were sacrificed 10 min later. A and B, GE and GI transit percentages, respectively, in sham-operated or in SCT animals after 1.5 ml test meal gavage. C, Small intestinal transit percentages in sham-operated or in SCT animals after intraduodenal administration of 1.0 ml of the test meal. * $P < 0.05$, SCT vs paired sham-operated group (Student-Newman-Keuls test).



GI transit was also decreased ($P < 0.05$) from 52 ± 2.7 to $29.9 \pm 4.9\%$, from 55 ± 3.8 to $44.1 \pm 3.1\%$ and from 51.5 ± 3.3 to $42.1 \pm 3.3\%$, respectively, at 15 min, and 6 h and 24 h after recovery from anesthesia.

Intestinal transit was decreased ($P < 0.05$) from 60.2 ± 3.7 ($N = 4$) to $30.8 \pm 3.9\%$ ($N = 4$), from 57.1 ± 8.7 ($N = 4$) to $30.1 \pm 2.7\%$ ($N = 4$) and from 53.6 ± 8.2 ($N = 5$) to $32.1 \pm 1.8\%$ ($N = 5$), respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after recovery from anesthesia.

We observed a trend for increased gastric volumes in animals submitted to the SCT. However, there was no statistical difference when comparing the mean gastric volume (2.4 ± 0.3 ml) in sham-operated with 3.1 ± 0.3 and 3.4 ± 0.2 ml, respectively, for 6 and 24 h SCT animals.

In animals pretreated with ranitidine, the SCT also decreased significantly ($P < 0.05$) the GE ($29.3 \pm 2.8\%$, $N = 4$ vs $38.9 \pm 3.0\%$, $N = 5$ in sham-operated) and the GI transit ($39.3 \pm 3.8\%$, $N = 4$ vs $53.5 \pm 3.7\%$, $N = 5$ in sham-operated).

SCT also decreased significantly ($P < 0.05$) MAP values from 111.7 ± 3.3 mmHg to 60.6 ± 3.8 , 62.6 ± 2.8 and 68.8 ± 2.2 mmHg, respectively, at 15 min, 6 h and 24 h after recovery from anesthesia.

To the best of our knowledge, this is the first report describing a delay of GE and GI and intestinal transits of liquid after standard SCT between C₇ and T₁ vertebrae in experimental animals. In fact, only few and conflicting data about this subject are available: a delayed GE in SCI patients has been reported (5-7) but subsequently questioned (8,9). This controversy may be explained by the variation in the time elapsed between SCI and the beginning of the studies and the different patterns and mechanisms of SCI induction. These problems are minimized in experimental animals, since the pattern of the lesions can be precise and easily reproducible.

The effect described here appears to be related to gut motility rather than to modifi-

cations in gastric secretory pattern – which could interfere with the measurement of actual GE (12) – since GE and GI transit delays were also observed after ranitidine administration and no major differences in gastric volume were verified when we compared the different SCT groups.

The GI motility changes verified within the first day after SCT could be related to the sudden changes in autonomic nervous system activity elicited by SCT. This spinal shock phase is not fully understood yet, despite more than a century of intense work in clinical and laboratory settings (14). However, the spinal systems appear to be active minutes after transection in rats following the spinal shock phase and autonomic hyperreflexia is completely established within 1 day after SCT (11).

In the present experiments, we also observed a significant decrease in MAP values which is in agreement with a previous study (17). It should be stressed that persistent arterial hypotension verified up to 10 days after high SCT in rats (17) has led to the notion that SCT decreases the activity of all sympathetic nerves. However, some investigators have reported that such high transection may even increase the sympathetic activity of some organs (16-18), suggesting different degrees of supraspinal excitatory

dependence. Colon or urinary distention can also elicit sudden and exaggerated sympathetic reflexes, resulting in arterial hypertension (16). This is a very controversial subject, since there is conflicting evidence in the literature about the effect of SCT on sympathetic activity. Recent studies on awake rats have suggested that the spinal cord cannot generate significant sympathetic activity after SCT (13). This contrasts with other reports of enhanced or unchanged peripheral sympathetic activity of some organs, i.e., heart, kidney and spleen (17). Another plausible explanation for our results is the facilitation of the enterogastric (19) and intestino-intestinal reflexes (20), which could occur after the acute split of spinal centers from supraspinal modulation.

In summary, our results indicate that GE and GI and intestinal transits of liquid were inhibited after complete SCT between C₇ and T₁ vertebrae. Additional studies are necessary to determine the mechanisms involved in this phenomenon.

Acknowledgments

We thank Dr. Armenio Aguiar dos Santos for his comments and help in revising the manuscript.

References

1. Miller LS, Staas WE & Herbison GJ (1978). Abdominal problems in patients with spinal cord lesions. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 56: 405-408.
2. Menardo G, Bausano G, Corazziari E, Fazio A, Marangi A, Genta V & Marengo G (1987). Large-bowel transit in paraplegic patients. *Disease of the Colon and Rectum*, 30: 924-928.
3. Longo WE, Ballantyne GB & Modlin IM (1989). The colon, anorectum, and spinal patient. *Disease of the Colon and Rectum*, 32: 261-267.
4. Meshkinpour H, Harmon D, Thompson R & Yu J (1985). Effects of thoracic spinal cord transection on colonic motor activity in rats. *Paraplegia*, 23: 272-276.
5. Fealey RD, Szurszewski JH, Merritt JL & DiMugno EP (1984). Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterology*, 87: 69-75.
6. Segal JL, Milne N, Brunemann SR & Lyons KP (1987). Metoclopramide-induced normalization of impaired gastric emptying in spinal cord injury. *American Journal of Gastroenterology*, 82: 1143-1148.
7. Segal JL, Milne N & Brunemann SR (1995). Gastric emptying is impaired in patients with spinal cord injury. *American Journal of Gastroenterology*, 90: 466-470.
8. Rajendran SK, Reiser JR, Bauman W, Zhang RL, Gordon SK & Korsten MA (1992). Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride. *American Journal of Gastroenterology*, 87: 1614-1617.
9. Zhang RL, Chayes Z, Korsten MA & Bauman WA (1994). Gastric emptying rates to liquid and solid meals appear to be unaffected by spinal cord injury. *American Journal of Gastroenterology*, 89: 1856-1858.
10. Gondim F de AA, Graça JRV, Oliveira GR.

- Rego MCV, Gondim RBM, Dantas RP, Cavalcante DIM, Santiago AT & Rola FH (1996). Complete spinal cord transection decreases gastric emptying and intestinal propulsion in awake rats. *Neurogastroenterology and Motility*, 8: 167 (Abstract).
11. Osborn JW, Taylor RF & Schramm LP (1990). Chronic cervical spinal cord injury and autonomic hyperreflexia in rats. *American Journal of Physiology*, 258: R169-R174.
 12. Scarpignato C, Capovilla T & Bertaccini G (1980). Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 246: 286-293.
 13. Trostel K & Osborn JW (1994). Does the spinal cord generate functionally significant sympathetic activity in the awake rat? *American Journal of Physiology*, 266: R1102-R1110.
 14. Atkinson PP & Atkinson JLD (1996). Spinal shock. *Mayo Clinic Proceedings*, 71: 384-389.
 15. Megens AA, Canters LL, Awouters FH & Niemegeers CJ (1990). Normalization of small intestinal propulsion with loperamide-like antidiarrheals in rats. *European Journal of Pharmacology*, 178: 357-364.
 16. Summers RW, Thomas TH & Osborne JW (1970). Effects of drugs, ileal obstruction, and irradiation on rat gastrointestinal propulsion. *Gastroenterology*, 59: 731-739.
 17. Osborn JW, Taylor RF & Schramm LP (1989). Determinants of arterial pressure after chronic spinal transection in rats. *American Journal of Physiology*, 256: R666-R673.
 18. Trostel KA, Kata SA & Osborn JW (1991). Functional evidence for sympathetic nerve activity in conscious cervical rats. *American Journal of Physiology*, 261: R434-R441.
 19. Schapiro H & Woodward ER (1955). Inhibition of gastric motility by acid in the duodenum. *Journal of Applied Physiology*, 8: 21.
 20. Johansson B, Jonsson O & Ljung B (1968). Tonic supraspinal mechanisms influencing the intestino-intestinal inhibitory reflex. *Acta Physiologica Scandinavica*, 72: 200-204.

ISSN 1350-1925 CODEN NMOTEK

Neurogastroenterology & Motility

Volume 10, Number 5
October 1998



The Official Journal of the European Society
of Neurogastroenterology and Motility



Blackwell
Science

Abstracts of papers accepted for presentation at the 9th European Symposium on Neurogastroenterology and Motility

28-31 OCTOBER 1998, MAASTRICHT, THE NETHERLANDS

INTERNATIONAL STEERING COMMITTEE (1996-1998)

L. M. A. Akkermans (Chair)
G. Vantrappen (Secretary)
F. Baldi (Chair elect 1998)
D. G. Thompson
P. Enck
J. Fioramonti
J. Janssens
E. Husebye
F. Azpiroz
P. J. Thor

The Netherlands
Belgium
Italy
United Kingdom
Germany
France
Belgium
Norway
Spain
Poland

LOCAL ORGANIZING COMMITTEE

L. M. A. Akkermans (Chair)
G. Boeckxstaens
R.-J. M. Brummer
H. G. Gooszen
J. Janssens
A. B. A. Kroese
A. M. Masclee
T. L. Peeters
M. Samsom
J. A. J. Schuurkes
A. J. P. M. Smout

The Netherlands
The Netherlands
The Netherlands
The Netherlands
Belgium
The Netherlands
The Netherlands
Belgium
The Netherlands
Belgium
The Netherlands

45

LEPTIN RECEPTOR IMMUNOREACTIVITY IN COLONIC MYENTERIC NEURONS AND IN SYMPATHETIC NEURONS TO THE INTESTINE.

S. M. Miller*, J. D. Schmelzer*, E. E. Benarroch* and J. H. Szurszewski*. Department of Physiology and Biophysics* and Department of Neurology*, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN 55905 USA.

Leptin, a peptide secreted by adipocytes, is thought to play an important role in body weight control. Released in the periphery, it circulates to the brain and binds to receptors in the hypothalamus, a structure that regulates appetite, body weight and energy balance. Previous studies showed an effect of leptin on sympathetic and parasympathetic nerve activities, but there are few studies to determine whether these nerves contain leptin receptors. Given the pivotal role of myenteric ganglia and sympathetic prevertebral ganglia (PG) in regulating intestinal function, we thought it important to examine these structures for the presence of leptin receptors. Pieces of colon, and whole PG (superior mesenteric and celiac ganglia), and hypothalamus were removed from 4 adult mice and 1 rat and fixed overnight in 4% paraformaldehyde. Following fixation, tissues were rinsed in phosphate buffer, cryoprotected with 30% sucrose and sectioned with a cryostat. Some mouse tissues were processed as whole mounts. Tissues were immunostained with a goat anti-leptin receptor antibody (diluted 1:100; RDI, Flanders, N.J., USA) raised against a peptide corresponding to amino acid residues 877 to 894 of the carboxy terminus of the mouse leptin receptor. Leptin receptor-like immunoreactivity (LR-IR) was visualized using a rhodamine-conjugated secondary antibody. Double immunolabeling with PGP 9.5 antibody and a conjugated-fluorescein secondary antibody were used to localize myenteric neurons. Immunolabeled tissues were examined by epifluorescence and laser scanning confocal microscopy. Negative controls, omitting the leptin-receptor antibody or preabsorbing it with leptin antigen, gave no immunolabeling. Positive controls were sections of the hypothalamus which is known to have leptin receptors. The results showed that a population of myenteric neurons in rat and mouse colon contained LR-IR as did nearly all PG neurons examined. The staining pattern in the myenteric neurons was similar to that seen in sympathetic prevertebral ganglion neurons where LR-IR was mostly intracellular having a pattern resembling the distribution of the Golgi apparatus. However, an extracellular location of some of the LR-IR in myenteric ganglia cannot be ruled out. These results suggest a possible role for myenteric and prevertebral ganglia in mediating the effects of leptin on energy balance and homeostasis, although the mechanisms involved require further study. Supported by DK 17632 and PO2 NS32352.

47

INTESTINAL ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF TYPE 4 PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS (PDE4) IN RATS.

E. Chevalier, M. Choivet and A. Langlois. Jouveinal, Parke-Davis, Fresnes, France

Intestinal anti-inflammatory activity of Rolipram has recently been demonstrated (1). The aim of this study was to compare its activity with those of new PDE4 inhibitors on Lipopolysaccharide (LPS)-induced intestinal inflammation in rats.

Methods: At $t=0$ min., LPS (E.Coli) was intravenously (40 mg/kg) administered to male Wistar rats (220-260g). At $t=+2$ hours, the number of diarrhetic rats were counted and a distal jejunal segment was removed to measure macroscopic damage (0= no, 1= light, 2= moderate and 3= severe) and tissue hemoglobin (Hb) content. Rolipram, RP73401 and CDP840 (3-30 mg/kg) were administered by oral route at $t=-24$ and -3 hours.

Results: LPS significantly increased both macroscopic damage (2.5 ± 0.1 vs 0 ± 0 ; $p<0.05$) and Hb content (15.7 ± 0.9 vs 8.5 ± 0.3 mg Hb/g tissue; $p<0.05$) and induced diarrhea in 85% of the animals. After oral administration, Rolipram, RP73401 and CDP840 produced a significant dose-related inhibition of jejunal macroscopic damage and hemoglobin content. Only Rolipram decreased the number of diarrhetic rats.

The ED₅₀ values of PDE4 inhibitors are summarized in the following table:

Treatment	ED ₅₀ (confidence limits) mg/kg p.o.		
	Macroscopic damage	Hemoglobin content	Diarrhea
ROLIPRAM	6.5 (1.5-28.5)	7.1 (1.7-29.8)	19.7 (9.0-43)
RP73401	7.0 (2.1-23.1)	2.4 (0.7-8.6)	no effect
CDP840	13.5 (7.2-25.1)	13.5 (5.3-34.4)	no effect

Conclusion: RP73401 and CDP840, were equipotent to Rolipram for reducing LPS-induced jejunal inflammation in rats. However, only Rolipram presented an anti-diarrhetic activity. This divergence could be explained by their different actions on high affinity Rolipram binding site (HARBS) and catalytic activities. In conclusion, PDE4 inhibitors, active on lung inflammation (2), also reduce visceral inflammation.

(1) Cardelus et al. Eur.J. Pharmacol. 229 (1996): 153-59.
(2) Hollbrook et al. Br.J.Pharmacol. 118(5) (1996): 1192-1200.

46

CERVICAL AND THORACIC COMPLETE SPINAL CORD TRANSECTIONS DELAY GASTRIC EMPTYING AND GASTROINTESTINAL TRANSIT OF LIQUID IN AWAKE RATS.

F de AA Gondim, HMP de Alencar, CL Rodrigues, JRV da Graca, RP Dantas, IC Ramos, AA Santos & FH Rola. Dep Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil.

Gastrointestinal (GI) problems in spinal cord injury patients are common, increase morbidity and are potentially preventable. However, the spinal cord injury effect on GI motility is still not fully understood. This study evaluates the effect of spinal cord transection (SCT) on gastric emptying (GE) and GI transit of liquid in awake rats, using a modification of Reynell & Spray's technique (*J Physiol*, 131: 452, 1956). Male Wistar rats, N=113, 150-200 g were fasted for 16 h, with water *ad libitum*. The animals were anaesthetized with ether and submitted to laminectomy (SHAM operation) or complete SCT between C7 and T1 or between T4 and T5. After 30 min, 6 h, 1 or 7 days, 1.5 ml of a phenol red solution (0.05 g/ml in 5% glucose) was administered into the stomach and the animals sacrificed by cervical dislocation 10 min later. Data (mean \pm SEM) were analyzed by One-Way ANOVA and Bonferroni test. Cervical SCT increased gastric retention by 41.2, 44, 25.5 and 33.8 % ($P<0.05$) and decreased medial intestinal retention by 87.1, 85.1, 74.8 and 80.1 % ($P<0.05$), respectively 30 min, 6h, 1 and 7 days after SCT. Thoracic SCT increased gastric retention by 28.4, 42.1, 43.8 and 27.1 % ($P<0.05$) and decreased medial intestinal retention by 100, 100, 100 and 65.3 % ($P<0.05$), respectively 30 min, 6h, 1 and 7 days after SCT. Concerning the delay of GE and GI transit 1 day after thoracic SCT, subdiaphragmatic vagotomy or hexamethonium (20 mg/kg, *iv*) prevented the effect of thoracic SCT on GE and GI transit. Bilateral adrenalectomy or L-NAME (3 mg/kg, *iv*) were ineffective. Blood pressure and heart rates were decreased within the first day after thoracic and cervical SCT ($P<0.05$). The results suggest that cervical and thoracic SCT delay GE and GI transit of liquid. The effect of thoracic SCT 1 day after surgery was sensitive to subdiaphragmatic vagotomy and hexamethonium.

Supported by: CAPES, CNPq, UFC and UNIMED.

48

IGMESINE INHIBITION OF VIP-INDUCED JEJUNAL HYPERSECRETION IN RATS: INVOLVEMENT OF ENDOGENOUS SOMATOSTATIN AND NERVOUS PATHWAYS.

H. Fargeau, P.J.M. Rivière**, J.L. Junien*, M. Choivet. Jouveinal Parke-Davis, Fresnes, FRANCE.

The sigma ligand igmesine (JO 1784) has been shown to act on nerves to inhibit intestinal ion transport in the isolated mouse jejunum¹. The present study evaluates the ability of igmesine to inhibit the VIP-induced jejunal hypersecretion in rats and investigates the possibility of the involvement of endogenous somatostatin in the response to igmesine.

Methods: In anesthetized (pentobarbital, 60 mg/kg *i.p.*) fasted Sprague-Dawley rats (160-180 g), a jejunal loop was isolated by two ligations at 5 and 25 cm distal to the ligament of Treitz. The loop was filled with saline (2 ml, 37°C). Jejunal secretion was stimulated by a 30 min intraarterial infusion of VIP. At the end of the VIP infusion, the loop was collected, measured and weighed before and after fluid removal to determine water net flux (mg/cm). Intravenous (*i.v.*) bolus injections of igmesine or octreotide were performed 15 min before starting VIP infusion. Tetrodotoxin (TTX) at 5 mg/kg, the somatostatin antagonist, cyclosomatostatin (CSS) at 1 mg/kg, or the sigma antagonist, BMY-14802 (BMY) at 1 mg/kg were given by *i.v.* route 5 min before igmesine or octreotide.

Results: In the basal state the net water flux was positive ($+3.13 \pm 3.9$ mg/cm). VIP ($0.03-0.33$ mg.min⁻¹) induced a dose-related inversion of net flux. The submaximal effect (-34.1 ± 7.1 mg/cm) was obtained at the dose of 0.1 mg.min⁻¹. VIP (0.1 mg.min⁻¹) induced jejunal hypersecretion was inhibited in a dose-related manner by igmesine and octreotide (ED₅₀: 178 and 0.132 mg/kg *i.v.*, respectively). Igmesine (1 mg/kg) and octreotide (1 mg/kg) responses were inhibited by TTX (-96% and -45%, respectively) and CSS (-88% and -100%, respectively). BMY abolished the igmesine response but did not alter the octreotide response. TTX, CSS and BMY did not alter *per se* the VIP response.

Conclusion: The VIP response was blocked by igmesine in a TTX-, CSS- and BMY-sensitive manner, suggesting an indirect action on the enterocyte through sigma receptors, nerve- and somatostatin-pathways. Octreotide response was BMY-insensitive indicating that somatostatin receptors activated during the igmesine response are likely to be distal to the sigma receptors.

(1) Rivière et al. *J Pharm Exp Ther* 1993; 264: 1268.

*Present address: Laboratoire Ferring, Gentilly, France

**Present address: Ferring Research Institute Inc, San Diego, USA

Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats

F. DE A. A. GONDIM,* G. R. OLIVEIRA, J. R. V. GRAÇA, R. B. M. GONDIM, H. M. P. ALENCAR, R. P. DANTAS, A. A. SANTOS & F. H. ROLA

Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

Abstract We have previously reported that acute blood volume expansion in awake rats delays the gastric emptying of a liquid meal, using the phenol red method. In this study we attempted to investigate the neural mechanisms involved in this phenomenon. Blood volume expansion, due to Ringer-bicarbonate infusion up to a volume equivalent to 5% of body weight, decreased the gastric emptying of a liquid meal by half (38.2 ± 1.8 vs $18.7 \pm 3.2\%$, $P < 0.05$). The blood volume expansion effect on gastric emptying of liquid was prevented by separate pretreatments, consisting of subdiaphragmatic vagotomy or i.v. injection of hexamethonium (20 mg kg^{-1}) or yohimbine (3 mg kg^{-1}). Intravenous injection of atropine (0.5 mg kg^{-1}), guanethidine (10 mg kg^{-1}), L-NAME (3 mg kg^{-1}), prazosin (1 mg kg^{-1}) or propranolol (2 mg kg^{-1}) did not prevent the blood volume expansion effect on gastric emptying. Bilateral adrenalectomy or coeliac ganglionectomy were also ineffective. The results indicate that blood volume expansion decreases gastric emptying of liquid through vagal-dependent pathways, sensitive to hexamethonium and yohimbine. Evidence for the participation of the peripheral sympathetic nervous system was not found.

Keywords gastric emptying, hexamethonium, hypervolaemia, rats, vagus, yohimbine.

Address for correspondence

Professor F. H. Rola, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, CP 3157, 60.430-270. Fortaleza, Ce, Brasil.

Fax: +55 852439333; e-mail: meno@ufc.br

Received: 11 November 1997

Accepted for publication: 11 November 1998

*This work is part of an MSc thesis in Pharmacology from the Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Brazil.

INTRODUCTION

The gut seems to react to acute blood volume (BV) imbalances by adjusting the gastrointestinal (GI) motility^{1–10} as well as its permeability to fluid and electrolytes.¹¹

Acute BV overload is followed by a significant decrease in the intestinal absorption of salt and water and this epithelium could be turned to secretion.^{12,13} On the other hand, acute BV retraction maximizes intestinal absorption of fluid and electrolytes.^{14,15}

The physiological relevance of acute BV imbalance effects on the intestinal sorption process could be evaluated from the work of Lundgren and colleagues.¹⁶ In humans, passive postural changes modify the absorption/secretion ratio of the intestinal epithelium: orthostasis maximizes jejunal absorption of salt and water in healthy volunteers while tilting minimizes it and secretion could supervene. Adjustments in the bowel handling of fluids and electrolytes could be essential to haemodynamic stability during acute BV changes in animals: the immediate survival and volaemic normalization after bleeding became jeopardized if rats had been previously submitted to fasting.^{17,18}

Concerning the effects of acute BV imbalances on gut motility, we observed that BV expansion by isotonic saline infusion in anaesthetized dogs decreased gastric and jejunal compliances while, conversely, BV retraction, due to haemorrhage, increased them.^{1,2} We have also reported that the gastroduodenal segment, *in vivo* perfused under constant pressure, became more resistant to saline flow after BV expansion and contrarily less resistant after BV retraction in anaesthetized dogs and rats.^{3,4} Recently, we have verified that BV expansion in anaesthetized dogs increased both frequency and amplitude of duodenal contractions while BV retraction decreased them.⁷

Since these variations on the gastroduodenal flow were verified in anaesthetized animals after invasive surgical procedures, we decided to study the effect of acute BV changes on the GI motility of awake rats: BV expansion delays the gastric emptying (GE) and GI transit of liquid meals while BV retraction accelerates GE rates.^{9,10}

BV expansion can modulate vagal, sympathetic neural activities and release several hormones and autacoids, which could interfere with gut motility.¹⁹ However, the exact mechanisms involved in GI motility changes due to BV expansion are still not completely established. In this study, we attempted to identify the neural mechanisms involved in the GE delay elicited by acute BV expansion in awake rats. Part of this work has been published in abstract form elsewhere.⁵

MATERIALS AND METHODS

Animals and surgical procedures

Male Wistar rats (180–220 g, $N = 136$), from our University's breeding station were housed under standardized conditions. The animals were anaesthetized with ether and polyethylene cannulas (PE 50), filled with saline (500 U heparin mL⁻¹), were inserted into their left external jugular veins. The distal end of the cannula was subcutaneously tunnelled to the scapular region and it was secured to the back of the animal by sutures after a dorsal skin incision. Rats were allowed to recover for 16–24 h in individual standard raised mesh-bottom cages (Bollman's) to prevent coprophagy and were deprived of food with water available *ad libitum* until 2 h before the experiment. All surgical procedures and animal treatments were conducted in accordance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (DHEW Publication, Bethesda, MD, USA).

Drugs

The following drugs were used: atropine sulphate (0.5 mg kg⁻¹), guanethidine sulphate (10 mg kg⁻¹), hexamethonium bromide (20 mg kg⁻¹), N^o-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, 3 mg kg⁻¹), propranolol hydrochloride (2 mg kg⁻¹), yohimbine hydrochloride (3 mg kg⁻¹), all from Sigma Chemical Co, St Louis, MO, USA, and prazosin chloride (1 mg kg⁻¹, Pfizer, Guarulhos, SP, Brazil). Drugs were dissolved in physiological saline (0.2–0.3 mL) and injected intravenously.

GE measurements

The methodology used to measure the GE of liquid is essentially that described by Scarpignato *et al.*²⁰ Firstly, 1.5 mL of the test meal (0.5 mg mL⁻¹ phenol red in 5% glucose solution) was given orally into the stomach through a stainless steel tube that was removed immediately after delivering the solution intragastrically. The animals were killed by an i.v. thiopental overdose at 0 ('standards') or 10 min after the test meal. The stomach was exposed by laparotomy, quickly clamped at the pylorus and cardia ends and excised. Removed stomach was then placed in 100 mL of 0.1 N NaOH, cut into small pieces and homogenized for 30 sec. The suspension was allowed to settle for 30 min at room temperature and 10 mL of the resultant supernatant centrifuged for 10 min (2800 r.p.m.). Proteins in 5 mL of this supernatant were precipitated with 0.5 mL trichloroacetic acid (20% w/v), centrifuged for 20 min (2800 r.p.m.) and 3 mL of the supernatant was added to 4 mL of 0.5 N NaOH. The absorbance of the sample was read at a wavelength of 560 nm by spectrophotometry. Individual GE values were calculated according to the following formula:

$$\%GE = 1 - \left[\frac{\text{amount of phenol red recovered from test stomach}}{\text{average amount of phenol red recovered from standard stomachs}} \right] \times 100.$$

Rats killed immediately after gavage were used to establish the standard stomachs (i.e. 100% phenol red in the stomach).

Study design

Animals were randomly assigned to one of the following protocols: *normovolaemia* or *BV expansion*. The normovolaemic animals remained with their blood volume untouched throughout the experiments while BV expansion was obtained by an i.v. infusion (Fars 600 pump, Lifemed, São Paulo, SP, Brazil) of Ringer-bicarbonate solution ($\text{Na}^+ = 140$, $\text{K}^+ = 4$, $\text{Cl}^- = 124$, $\text{HCO}_3^- = 20$ mmol.l⁻¹, 1 mL.min⁻¹, volume of 5% of body weight). This BV overload protocol has been extensively utilized in our previous studies, both in anaesthetized rats and in awake rats.^{6,8–10} For investigating neural mechanisms, separate groups of rats were previously submitted to a drug pretreatment or a surgical procedure. In all protocols, the animals were killed at a fixed time interval (10 min) after liquid meal gavage. Each experimental subset consisted of 4–6 animals.

Firstly, we evaluated the GE of liquid at 10 min after test meal administration in normovolaemic animals

($n = 5$) or in animals previously submitted to BV expansion ($n = 5$).

In the pharmacological experiments, the animals were submitted to a drug pretreatment, that was randomly followed or not (normovolaemic *drug controls*) by a BV expansion. The time elapsed between drug pretreatment and test meal administration was ≈ 15 min (hexamethonium, L-NAME, prazosin, yohimbine), 30 min (atropine, propranolol) or 1 h (guanethidine).

After anaesthesia with ether, other sets of animals was submitted to a laparotomy. Next, a *subdiaphragmatic vagotomy* (consisting of circular seromuscular myotomy of the oesophagus at 2 cm from the gastro-oesophageal junction) or manipulation of the distal oesophagus (*sham vagotomy*) was performed by chance 24 h prior to motility studies.²¹

In another set of experiments, animals under ether anaesthesia were submitted to dorsal lumbar incisions, randomly followed or not (*sham adrenalectomy*) by bilateral *adrenalectomy* and the motility studies performed 3 h later.²¹

In the last set of experiments, animals under ether anaesthesia were also submitted to a laparotomy. Next, a visceral manipulation (*sham ganglionectomy*) or a *coeliac ganglionectomy* with section of the splanchnic nerves was randomly performed 5 days prior to motility studies.²²

Cardiovascular parameters

Mean arterial pressure (MAP) as well as heart rate (HR) were monitored before and after administration of the

different drugs as well as before, during and after BV expansion. For this purpose, a cannula previously inserted into the right carotid artery was connected to a Narco pressure transducer (P1000B), which was connected to a Mark IV Physiograph (Narco Byo-Systems, Houston, TX, USA).

Statistical analysis

The results are expressed as mean \pm SEM. The One-way analysis of variance (ANOVA) and the Student-Newman-Keuls test were used to compare the differences in GE rates between the various groups. One-way ANOVA for repeated measures followed by the Dunnett's test were used to compare differences in MAP and HR values between the different treatments. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

RESULTS

Figure 1(A) shows that acute BV expansion significantly delayed GE of liquid by half (38.2 ± 1.8 vs $18.7 \pm 3.2\%$, $n = 5$, $P < 0.05$).

Table 1 shows rates of GE at 10 min after liquid meal gavage, according to the different drug pretreatments. Intravenous administration of atropine or L-NAME decreased GE values in drug control animals but did not prevent the BV expansion effect. Prazosin i.v. injection was also ineffective. Propranolol or guanethidine pretreatments accelerated GE by itself but also failed to prevent the BV expansion effect on GE of liquid.

As can be seen in Fig. 1(B), there is no significant statistical difference between GE values in hexa-

Figure 1 Effect of drug pretreatments on gastric emptying (GE) delay due to acute blood volume (BV) expansion in awake rats. GE data were obtained at 10 min after gavage of a test meal, phenol red (0.5 mg mL^{-1}) in 5% glucose solution. (A) Effect of Ringer-bicarbonate infusion (1 mL min^{-1} , up to a volume of 5% b.w.) on the GE of test meal. (B) Effect of hexamethonium (20 mg kg^{-1} , i.v.) or yohimbine (3 mg kg^{-1} , i.v.) pretreatment on the BV expansion effect on the GE delay. CONT, normovolaemic control animals; EXP, animals submitted to BV expansion without drug pretreatment; HEX and HEX + EXP to hexamethonium pretreated animals, further submitted or not to BV expansion; YOH and YOH + EXP yohimbine-pretreated animals, further submitted or not to BV expansion. * $P < 0.05$ vs CONT, Student-Newman-Keuls test. N.S., not statistically significant.

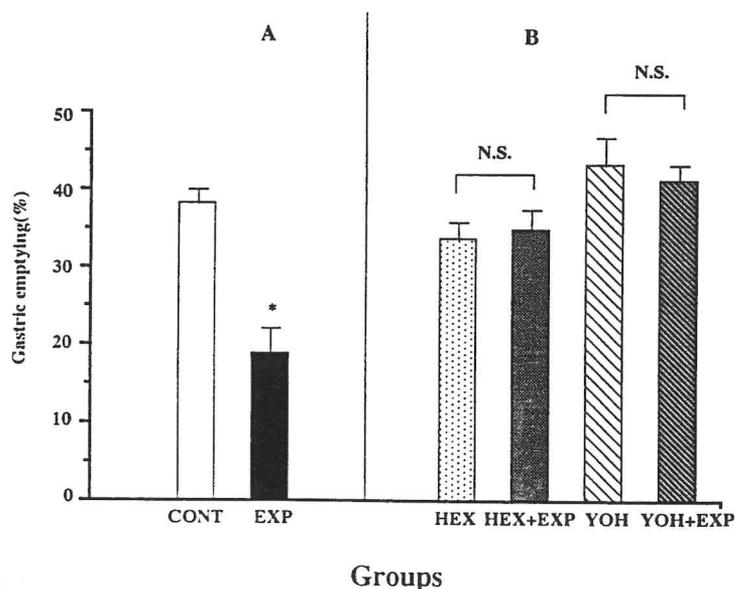


Table 1 Effect of different drug pretreatments on the gastric emptying (GE) delay due to blood volume (BV) expansion in awake rats. % GE was measured at 10 min after test meal gavage, 0.5 mg mL⁻¹ of phenol red in 5% glucose solution. Drug-pretreated animals were then randomly submitted (DREXP) or not (drug controls, DRCONT) to a Ringer-bicarbonate infusion, 1 mL min⁻¹ up to a volume equivalent to 5% b.w. The number of animals (*n*) in each experimental subset consisted of five animals, except for DRCONT + PROP group in which *n* = 4.

Volaeamic status	NONE	HEX	AT	L-NAME	PRAZ	YOH	PROP	GUAN
DRCONT	38.2 ± 1.8	33.5 ± 2.3	29.2 ± 2.3§	31.1 ± 1.8§	34.7 ± 2.1	43.3 ± 3.5	45.8 ± 3.1 ₍₄₎	50.2 ± 3.7§
DREXP	18.7 ± 3.2*	34.9 ± 2.4	18.2 ± 2.1§*	19.7 ± 2.6§*	25.1 ± 3.4§*	41.2 ± 1.9	24.3 ± 1.6§*	26.9 ± 4.2§*

HEX refers to hexamethonium-pretreated animals (20 mg kg⁻¹), AT to atropine (0.5 mg kg⁻¹), PRAZ to prazosin (1 mg kg⁻¹), YOH to yohimbine (3 mg kg⁻¹), PROP to propranolol (2 mg kg⁻¹), GUAN to guanethidine (10 mg kg⁻¹), and L-NAME to N^ω-nitro-L-arginine methylester (3 mg kg⁻¹). § *P* < 0.05 vs NONE DRCONT, Student–Newman–Keuls test. **P* < 0.05 vs respective DRCONT, Student–Newman–Keuls test.

methonium-pretreated animals, submitted or not to BV expansion. The same was observed after yohimbine administration (Fig. 1B). Thus, hexamethonium and yohimbine pretreatments separately prevented the effect of BV expansion on GE of liquid.

Figure 2 shows no significant statistical difference between GE values in vagotomized animals, submitted or not to BV expansion (53.5 ± 2.5 vs 54.7 ± 4.9%, *n* = 5, *P* > 0.05). In contrast, BV expansion decreased GE values in sham vagotomy animals (40.7 ± 2.6, *n* = 5 vs 19.9 ± 2.8%, *n* = 4, *P* < 0.05). Thus, subdiaphragmatic vagotomy increased GE rates *per se* and prevented the BV expansion effect on GE of liquid.

Neither bilateral adrenalectomy nor ganglionectomy prevented the BV expansion effect on GE of liquid. In sham adrenalectomy animals, BV expansion decreased GE rates (35.2 ± 2.8 vs 22.7 ± 3.5%, *n* = 4, *P* < 0.05). Animals submitted to bilateral adrenalectomy exhibited higher GE values that were significantly decreased after BV expansion (63.1 ± 6.3, *n* = 6 vs 41.2 ± 4.2%, *n* = 5, *P* < 0.05). In sham ganglionectomy animals, BV expansion decreased GE rates (40.4 ± 2.8, *n* = 5 vs 20.7 ± 3.5%, *n* = 4, *P* < 0.05). Animals submitted to ganglionectomy also exhibited higher GE values that were significantly decreased after BV expansion (59.6 ± 7 vs 37.4 ± 6%, *n* = 5, *P* < 0.05).

Tables 2 and 3 show haemodynamic parameters of animals submitted to different drug pretreatments, before and after BV expansion. BV expansion did not change MAP levels significantly. Intravenous injection of atropine slightly decreased MAP values, while L-NAME and propranolol significantly increased them. In contrast, hexamethonium, yohimbine, prazosin and guanethidine significantly decreased MAP values (*P* < 0.05). HR was not significantly modified by BV expansion. Administration of yohimbine increased HR, while propranolol and L-NAME significantly decreased it (*P* < 0.05).

DISCUSSION

We have previously reported that acute BV expansion significantly delays the GE of liquid as well as the gastrointestinal transit in awake rats^{5,8-10} – an effect which varied according to the amount of infused volume. Since the greatest GE delay we observed in our previous studies was obtained in rats submitted to a BV

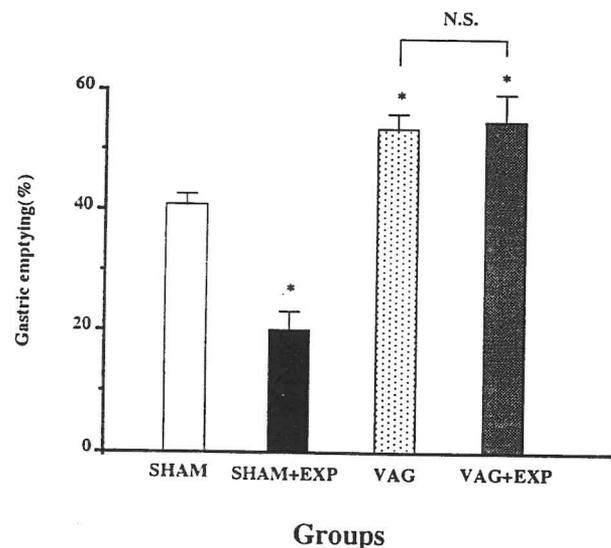


Figure 2 Effect of subdiaphragmatic vagotomy on gastric emptying (GE) delay due to acute blood volume (BV) expansion in awake rats. Hypervolaemia was induced by Ringer-bicarbonate infusion, 1 mL min⁻¹, up to a volume of 5% b.w. % GE data were obtained at 10 min after test meal gavage of phenol red (0.5 mg mL⁻¹) in 5% glucose solution. SHAM and SHAM + EXP refer to animals from the sham vagotomy group, further submitted or not to BV expansion; VAG and VAG + EXP refer to animals from the vagotomy group, further submitted or not to BV expansion. **P* < 0.05 vs SHAM, Student–Newman–Keuls test. N.S., not statistically significant.

Table 2 Effect of different drug pretreatments on the mean arterial pressure (MAP, in mmHg) in animals further submitted to blood volume (BV) expansion. Basal refers to MAP values prior to drug pretreatment, Drug to MAP values after drug administration, Expansion to MAP values during Ringer-bicarbonate infusion, 1 mL.min⁻¹ up to a volume of 5% b.w. and Expanded to MAP values after BV expansion. The number of animals (*n*) in each experimental subset varied from 4 to 6.

Drug	Basal	Drug	Expansion	Expanded
None (6)	108.1 ± 6.6	113.1 ± 6.5		112.6 ± 8.4
AT (5)	97.7 ± 2.1	88.1 ± 4.2	92.6 ± 3	95.2 ± 1.8
L-NAME (4)	105.3 ± 7.7	122.8 ± 8.8*	126.4 ± 10.3*	126.3 ± 9.8*
HEX (4)	114.1 ± 2.5	62.4 ± 2.4*	70.6 ± 2.7*	76.2 ± 4.7*
YOH (5)	102 ± 2	74.8 ± 8*	79.4 ± 9.5*	84 ± 9.2*
PRAZ (4)	105.7 ± 2.9	50.8 ± 1*	66.3 ± 6.5*	67.3 ± 4.1*
PROP (4)	103.3 ± 1.6	116.4 ± 1.7*	116 ± 1.5*	114.7 ± 1.5*
GUAN (4)	103 ± 2.4	61.9 ± 2.5*	66 ± 2.8*	67.6 ± 0.9*

HEX refers to hexamethonium-pretreated animals (20 mg kg⁻¹), AT to atropine (0.5 mg kg⁻¹), PRAZ to prazosin (1 mg kg⁻¹), YOH to yohimbine (3 mg kg⁻¹), PROP to propranolol (2 mg kg⁻¹), GUAN to guanethidine (10 mg kg⁻¹) and L-NAME to N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (3 mg kg⁻¹). **P* < 0.05 vs MAP basal values, Dunnett's test.

expansion equivalent to 5% body weight,⁹ we fixed this level of BV expansion in the present study in order to investigate the neural mechanisms involved in the GE delay elicited by acute BV expansion. This protocol has been extensively utilized in previous studies^{6,8-10} and did not increase immediate mortality.

It is now well established that BV expansion acts on sensory nerve endings in the heart and lungs, whose afferents travel to the central nervous system through vagal and spinal sympathetic nerve pathways.¹⁹ These cardiopulmonary receptors appear to be important for blood volume homeostasis, since they can influence renal sympathetic activity.¹⁹

Our results indicated that subdiaphragmatic vagotomy prevented the BV expansion effect on GE of liquid. These findings suggest that in addition to possible cardiopulmonary receptor activation, with a vagal afferent pathway to the brain stem, a vagal descending pathway modulates the effect of BV expansion on GE of

liquid. In fact, this idea is consistent with a previous study, which reported a pattern of gastric relaxation after cardiac sensory fibre stimulation, which was also blocked by vagotomy.²³ However, since vagotomy increased GE values, we cannot rule out a vagotomy effect *per se* on gastric relaxation.²⁴

In spite of a role for acetylcholine in the parasympathetic nervous activity, cholinergic pathways appear not to be involved in this phenomenon since atropine pretreatment did not prevent the expansion effect on GE.

Anatomical and physiological evidence indicate that nitric oxide (NO) is an important mediator in vagal nonadrenergic, noncholinergic (NANC) neurotransmission.²⁵ Our results showed that L-NAME did not block the expansion effect on GE of liquid. However, we cannot rule out NANC mediation, since other probable NANC neurotransmitters, such as vasoactive intestinal peptide (VIP), were not investigated in this study.²⁶

Table 3 Effect of different drug pretreatments on the heart rate (HR, in beats.min⁻¹) in animals further submitted to blood volume (BV) expansion. Basal refers to MAP values prior to the drug pretreatment, Drug to HR values after drug administration, Expansion to MAP values during Ringer-bicarbonate infusion, 1 mL.min⁻¹ up to a volume of 5% b.w. and Expanded to HR values after BV expansion. The number of animals (*n*) in each experimental subset varied from 4 to 6.

Drug	Basal	Drug	Expansion	Expanded
None (6)	404.4 ± 25.8	392.8 ± 22.4		1392 ± 23.3
AT (5)	403 ± 24.8	430 ± 52.7	425.8 ± 44.7	430.5 ± 37.4
L-NAME (4)	414 ± 17.3	306 ± 24.2*	305 ± 11*	294 ± 10.4*
HEX (4)	389.5 ± 10.1	392 ± 14.9	390 ± 17.4	390.5 ± 26.6
YOH (5)	385 ± 12.6	420 ± 7*	421 ± 20.9	428 ± 11.5
PRAZ (4)	404 ± 10.4	414 ± 3.5	396 ± 6.9	408 ± 13.9
PROP (4)	420.8	342.8 ± 24.2*	355.2 ± 32.3*	352.8 ± 36.5*
GUAN (4)	355.2 ± 27.5	374.4 ± 25.9	369.6 ± 14.4	367.2 ± 8.1

HEX refers to hexamethonium-pretreated animals (20 mg kg⁻¹), AT to atropine (0.5 mg kg⁻¹), PRAZ to prazosin (1 mg kg⁻¹), YOH to yohimbine (3 mg kg⁻¹), PROP to propranolol (2 mg kg⁻¹), GUAN to guanethidine (10 mg kg⁻¹) and L-NAME to N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (3 mg kg⁻¹). **P* < 0.05 vs HR basal values, Dunnett's test.

Concerning adrenergic mediation of GE delay due to BV expansion, activation of peripheral adrenergic pathways does not appear to be involved, since bilateral adrenalectomy, coeliac ganglionectomy as well as propranolol and prazosin pretreatments did not block the BV expansion effect. However, yohimbine injection was effective. Since yohimbine can cross the blood-brain barrier, this may indicate that the BV expansion effect on GE of liquid may involve central modulation of α_2 adrenoreceptors. In fact, central α_2 adrenoreceptor activation is known to decrease sympathetic activity²⁷ and mediate GI motility inhibition,²⁸ a similar effect observed after BV expansion.²⁹ Another possibility may be related to a yohimbine modulation of vagal activity or to its action on gastric tonus.²⁴

We have also observed that hexamethonium prevented the BV expansion effect on GE of liquid. This emphasizes the view that a neural pathway is involved in GE delay elicited by BV expansion, since hexamethonium prevents ganglionic neural transmission. It is known that in addition to a possible neural mechanism, BV expansion also releases several hormones and autacoids, which could interfere with GI motility and absorption. For example, atrial natriuretic peptide (ANP) can increase the magnitude of duodenal spontaneous contractions³⁰ and also reduce fluid and electrolyte absorption.³¹

GE may be roughly described as the end result of the motor coordination of the stomach and proximal intestine. One of our previous observations in awake rats suggested that the gastric fundus (but not the pylorus) is important for the BV expansion effect on GE of liquid.⁸ This may be in agreement with our present results, since yohimbine and vagotomy prevented the BV expansion effect on GE and it has been reported that they both affect gastric tonus similarly.²⁴ However, our observations also suggest that BV expansion increases the frequency and amplitude of duodenal contractions in anaesthetized animals⁷ and that the pylorus may be a site of resistance to gastroduodenal flow of liquid activated by BV expansion.⁶

In summary, our findings suggest that peripheral adrenergic pathways are not involved in the GE delay elicited by acute BV expansion and that this phenomenon is probably mediated through vagal-dependent pathways, sensitive to yohimbine and hexamethonium.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Biotério Central, Universidade Federal do Ceará for providing the experimental animals. We also acknowledge Dr Francisco Rui Capaz and Dr Glauc

Barros Viana for providing research facilities. This work was supported with research scholarships by CAPES, CNPq, FUNCAP and UNIMED-Ce.

REFERENCES

- 1 Capelo LR, Cavalcante DM, Leitão IA, Cristino Filho G, Silva EAT. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes of extracellular fluid volume. *Braz J Med Biol Res* 1983; 16: 73–6.
- 2 Rola FH, Santos AA, Xavier-Neto J, *et al.* Effects of acute volaemic changes on the jejunal compliance in dogs. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22: 523–31.
- 3 Xavier-Neto J, Santos AA, Rola FH. Acute hypervolemia increases the gastroduodenal resistance to the flow of saline in rats. *Gut* 1990; 31: 1006–10.
- 4 Santos AA, Xavier-Neto J, Santiago Junior AT, *et al.* Acute volaemic changes modify the gastroduodenal resistance to the flow of saline in anaesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 261–8.
- 5 de Gondim FAA, Oliveira GR, Graça JRV, *et al.* Gastrointestinal motor reflexes elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Neurogastroenterol and Motil* 1996; 8: 166.
- 6 Graça JRV, de Gondim FAA, Cavalcante DIM, *et al.* Gastroduodenal resistance and neural mechanisms involved in saline flow decrease elicited by acute blood volume expansion in anesthetized rats. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 1257–66.
- 7 Santos AA, Oliveira RB. Acute blood volume changes modify the duodenal motility in anaesthetized dogs. *Digestion* 1998; 59 (Suppl. 3): 657.
- 8 Rêgo MCV, Graça JRV, de Gondim FAA, de Gondim RBM, Dantas RP, Rola FH. Effect of pyloroplasty and fundectomy on the delay of gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 431–7.
- 9 de Gondim FAA, Oliveira GR, da Graça JRV, Cavalcante DIM, Santos AA, Rola FH. Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume changes in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 967–73.
- 10 Oliveira GR, de Gondim FAA, da Graça JRV, Xavier-Neto J, Santos AA, Rola FH. Acute blood volume expansion delays the gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 835–40.
- 11 Chang EB, Rao MC. Intestinal water and electrolyte transport: mechanisms of physiological and adaptive responses In., Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 3rd edn. New York: Raven Press, 1994: 2027–81.
- 12 Richet G, Hornych A. The effect of an expansion of extracellular fluid on the net sodium flux in the jejunum of rats. *Nephron* 1969; 6: 365–8.
- 13 Duffy PA, Granger DN, Taylor AE. Intestinal secretion induced by volume expansion in the dog. *Gastroenterology* 1978; 75: 413–8.
- 14 Fromm D. Intestinal absorption during hypovolemic shock. *Ann Surg* 1973; 177: 448–52.
- 15 Miller WL, Dale HE. Restoration of hemorrhaged plasma volume by gastrointestinal fluid in the dog. *Am J Physiol* 1978; 234: H80–H87.

- 16 Sjövall H, Abrahamsson H, Westlander G, *et al.* Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. *Gut* 1986; 27: 913-8.
- 17 Darlington DN, Jones RO, Marzella L, Gann DS. Changes in regional vascular resistance and blood volume after hemorrhage in fed and fasted awake rats. *J Appl Physiol* 1995; 78: 2025-32.
- 18 Redfors S. Small intestinal fluid absorption in the rat during haemorrhage and its importance for plasma refill. *Acta Physiol Scand* 1987; 131: 429-37.
- 19 Ricktsen SE, Noresson E, Thoren P. Inhibition of renal sympathetic nerve traffic from cardiac receptors in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand* 1979; 106: 17-22.
- 20 Scarpignato C, Capovilla T, Bertacini G. Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat. *Arch Int Pharmacodyn Therapie* 1980; 246: 286-193.
- 21 Taché Y, Maeda-Hagiwara M, Turkelson CM. Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats. *Am J Physiol* 1987; 253: G241-5.
- 22 Forster ER, Green T, Dockray GJ. Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats. *Am J Physiol* 1991; 260: G499-504.
- 23 Johannsen UJ, Summers R, Mark AL. Gastric dilation during stimulation of cardiac sensory receptors. *Circulation* 1981; 63: 960-4.
- 24 Bojo L, Cassuto J, Nelligard P. Pain-induced inhibition of gastric motility is mediated by adrenergic and vagal non-adrenergic reflexes in rat. *Acta Physiol Scand* 1992; 146: 377-83.
- 25 Sanders KM, Ward. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *Am J Physiol* 1992; 262: G379-92.
- 26 Rao SSC, Schulze-Delrieu K. The stomach, pylorus and duodenum. In: Kumar D, Wingate D, eds. *An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility*, 2nd edn. London: Churchill Livingstone, 1993: 373-92.
- 27 Klangkalya B, Sriparojthikoon W, Oparil S, Wyss JM. High NaCl diet increases anterior hypothalamic alpha-2 adrenoceptors in SHR. *Brain Res* 1988; 451: 77-84.
- 28 Fargeas MJ, Fioramonti J, Bueno L. Central alpha-2 adrenergic control of the pattern of small intestinal motility in rats. *Gastroenterol* 1986; 91: 1470-5.
- 29 Ricktsen SE, Thoren P. Reflex inhibition of sympathetic activity during volume load in awake normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand* 1980; 110: 77-82.
- 30 Bayens DA, Walters JM, Vesely DL. Atrial natriuretic factor increases the magnitude of duodenal spontaneous phasic contractions. *Bioch Biophys Res Commun* 1988; 155: 1437-43.
- 31 Matsushita K, Nishida Y, Hosomi H, Tanaka S. Effects of atrial natriuretic peptide on water and NaCl absorption across the intestine. *Am J Physiol* 1991; 260: R6-12.

Complete cervical or thoracic spinal cord transections delay gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats.

Francisco de Assis Aquino Gondim MD, MSc; Hamilton Menezes Piancó Alencar; Gleonísio Leite Rodrigues; José Ronaldo Vasconcelos da Graça MD, MSc; Armenio Aguiar dos Santos MD, MSc, PhD & Francisco Hélio Rola MD, PhD.



Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

Correspondence: F. H. Rola, Laboratório Escola Prof. Luís Capelo, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, CEP 60.430-270, Caixa Postal 3157, FAX (085) 243-9333, Fortaleza, CE, Brasil.

* This work is part of a MSc thesis on Pharmacology presented by Francisco de Assis Aquino Gondim to the Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. It has been presented at the 9th European Symposium on Neurogastroenterology and Motility (Maastricht, Holland, October 28-31, 1998).

Running title: Spinal cord injury and gastrointestinal motility

We have previously observed that acute cervical spinal cord transection (SCT) inhibits gastrointestinal motility in awake rats. This study evaluates the changes on gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid throughout the first week after SCT. Male Wistar rats (N = 121) were fasted for 16 hr and a complete SCT or laminectomy was performed between C₇ and T₁ (cervical group) or between T₄ and T₅ (thoracic group). Dye recovery in the stomach, proximal, mid and distal small intestine was determined 30 min, 6 hr, 1, 3 or 7 days after surgery. The test meal (1.5 ml of a phenol red solution, 0.5 mg/ml in 5% glucose) was intragastrically administered and the animals sacrificed by cervical dislocation 10 min later. Cervical SCT increased dye recovery in the stomach (P<0.05) by 70.1, 78.7, 34.2, 41.3 and 50.9 % while decreased recovery in the mid small intestine (P<0.05) by 87.1, 85.1, 74.8, 59.5 and 80.1 %, respectively 30 min, 6 hr, 1, 3 and 7 days after SCT. Thoracic SCT increased gastric recovery (P<0.05) by 43.5, 67.6, 51.2, 75.4 and 38.9 % while decreased recovery in the mid small intestine (P<0.05) by 100, 100, 45.6, 100 and 66.6 %, respectively 30 min, 6 hr, 1, 3 and 7d after SCT. A separate group was submitted to laminectomy+bilateral sciatic nerve transection (paraplegic sham). Gastric emptying and gastrointestinal transit were not inhibited in this group. In summary, gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid are inhibited throughout the first week after high SCT in awake rats.

Key words: spinal cord injury; gastrointestinal motility; gastric emptying; gastrointestinal transit; rats;

Introduction

Spinal cord injury (SCI) determines severe disturbances in homeostatic mechanisms. Gastrointestinal (GI) complications, previously underestimated, are becoming more evident as a result of the improvement in postinjury care and respiratory / genitourinary management ¹ and have been reported to account for 10 % of fatalities in SCI patients. ²

Delayed large bowel transit ³, colon and anorectal functional alterations ⁴ have been described and large bowel dysfunction is burdensome for SCI patients. ⁵ Reduced motility of the distal colon has also been observed in rats. ⁶ However, there are few and yet conflicting studies (both in humans or experimental animals) addressing the disturbances on upper GI tract motility. ⁷⁻¹⁶

In humans, the SCI effect on gastric emptying (GE) is still controversial, since delayed GE has been reported ^{8-10, 14, 16} but subsequently questioned. ^{11, 12} A possible explanation for such discrepancies is the fact that human studies included patients with important differences in age, sex, interval after injury, pattern (complete or partial) and injury mechanism.

In a preliminary study, we have observed that acute cervical spinal cord transection (SCT) decreases GE, intestinal and GI transit of liquid in awake rats. ¹³ The aim of this study is thus to investigate the disturbances of GE and GI transit of liquid in awake rats, throughout the first week after complete, standard high SCT, between T₄ and T₅ or between C₇ and T₁. Part of this work has been reported in abstract form. ¹⁷

Materials and methods

Surgical procedures, study design and daily care.

Experiments were performed on 121 male Wistar rats, weighing 160-210 g. All surgical procedures and animal treatments were conducted in accordance with the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" DHEW Publication No (NIH) 85-23, Bethesda, MD. GE and GI transit were measured 30 minutes, 6 hr, 1, 3 and 7 days after surgery. The animals were deprived of food 16 hr before surgery but water was allowed *ad libitum*. They were anaesthetized with ether and after laminectomy, the seventh cervical (C₇) and first thoracic (T₁) or the fourth (T₄) and fifth thoracic (T₅) vertebrae were carefully exposed via a midline dorsal incision and the SCT performed, using a fine cut scissor. Sham-operated animals also underwent laminectomy but without subsequent cord transection. ⁶ Bleeding was minimal and usually stopped in 10-15 s. The completeness of the SCT was verified by careful inspection of the lesion with the aid of a 10 x lens coupled to an optic light. A complete transection was confirmed in all cases and the other clinical parameters (paraplegia, lack of nociception and somatic reflexes below the lesion, as well as urinary retention) indicating completeness of the SCT were observed after anaesthesia recovery. ¹⁸ Immediately after SCT, the rats were allowed to recover on a warm pad and were closely monitored for signs of respiratory or circulatory distress. Typically, the rats were awake and mobile (moving forelimbs) approximately 20 minutes after surgery. We considered healthy spinal rats those animals that exhibited grooming and exploratory behaviour when removed from their cage, according to Osborn *et al.* ¹⁸

For the long term studies (1 to 7 days after surgery) animals received an *ip* antibiotic injection (procain penicilin, 30.000 UI/kg) once a day. Animals were also placed on separate cages and maintained on rat laboratory chow and water *ad libitum*. Laboratory chow was broken into small pieces during the first few days to help the animals during feeding. Animals started spontaneous oral intake (food and water ingestion) on the first day after surgery. The spinal-cord transected animals received regular skin and bladder care. Bladder emptying was accomplished by manual compression three to four times a day.¹⁹ Animals also received a *sc* saline injection (5 ml) 6 hr after surgery to provide initial hydration. At noon time, we daily weighed the animals submitted to the 7-day study.

To evaluate the effects of paraplegia *per se* (without the presence of spinal shock due to spinal cord transection), a separate group of sham operated animals was prepared (paraplegic sham operated animals). After performing bilateral lumbar incisions, these animals were submitted to bilateral sciatic nerve section followed by thoracic laminectomy.

Measurement of GE and GI transit.

For GE and GI transit measurements, we used a modification of the technique described by Reynell & Spray.²⁰ Animals were deprived of food 24 hr before GE and GI transit measurements but water was allowed *ad libitum* until 2 hours before to the measurements.

First, 1.5 ml of the test meal containing a non-absorbable marker (0.5 mg/ml phenol red solution in 5% glucose) was given orally into the stomach through a stainless steel tube that was removed immediately after delivering

the solution intragastrically. The animals were sacrificed by cervical dislocation 10 minutes after test meal administration. The stomach and small intestine were exposed by laparotomy, quickly clamped at the pylorus, cardia and terminal ileum and then removed. The stomach and small intestine from the gastroduodenal junction to the cecum were carefully stretched along a meterstick on a table plain top and divided into the following segments: 1- stomach 2- proximal 40% of small intestine 3- mid 30 % of small intestine and 4- distal 30 % of small intestine.

Each segment was placed in a measuring cylinder and the volume measured by adding 100 ml of 0.1 N NaOH. They were cut in small pieces and homogenized for 30 s. The suspension was allowed to settle for 20 min at room temperature and 10 ml of the supernatant was centrifuged for 10 min (2800 rpm). Proteins in 5 ml of homogenate were precipitated with 0.5 ml of trichloroacetic acid (20% wt:vol), centrifuged for 20 min (2800 rpm) and 3 ml from the supernatant was added to 4 ml of 0.5 N NaOH. The absorbance of the sample was read at a wave length of 560 nm and expressed in optic densities (O.D.). In each experiment, a standard dilution curve was obtained relating the concentration of phenol red to the optical density of the solution in 0.1 N NaOH solution. The linear coefficient of the standard dilution curve (α) was established and used to determine the concentration (C) of the solution read at 560 nm ($C=O.D.$) and subsequently the amount of phenol red (m) recovered from each segment ($m= C \times \text{volume}$).

The fractional recovery of phenol red in each segment (x) was expressed as % according to the following formula:

Recovery in the segment x = (amount of phenol red recovered in the segment x / total amount of phenol red recovered from all four segments).

Cardiovascular parameters.

Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were monitored before, during and after cervical or thoracic SCT. For this purpose, in a separate group, the right carotid artery was cannulated. The carotid cannula was connected to a Narco pressure transducer (P1000B) which was coupled to a Mark IV Physiograph (Narco Byo-Systems, Houston, TX, USA).

Statistical analysis.

The results are expressed as mean \pm SEM. The 1-way analysis of variance (ANOVA) and the Bonferroni's test were used to compare the differences in GE rates between the various groups. The ANOVA analysis of variance for repeated measures followed by the Dunnett's test were used to compare differences in MAP, HR and weight before and after cervical or thoracic SCT. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results

Figures 1 and 2 show that GE and GI transit of liquid at 10 minutes after test meal administration were significantly decreased 30 min, 6 hr and 1, 3 and 7 days after surgery in cervical or thoracic spinal cord transected animals ($P < 0.05$).

Recovery of phenol red in the stomach increased by 70.1, 78.7, 34.2, 41.3 and 50.9 % in cervical spinal cord transected animals, respectively 30

min, 6 hr, 1, 3 and 7 days after cervical SCT: from 50.5 ± 4.3 , 40.4 ± 3.5 , 43.8 ± 1.4 , 40.9 ± 3.2 and 42.4 ± 4.3 % in sham-operated rats (N = 5, 6, 5, 4 and 5) versus 85.9 ± 6.2 , 72.2 ± 2.5 , 58.8 ± 3.3 , 57.8 ± 4.3 and 64 ± 7.6 % in cervical spinal transected animals (N = 5, 6, 6, 5 and 6, $P < 0.05$). However, recovery in the proximal small intestine segment after cervical SCT was not significantly modified: from 30.9 ± 2.2 , 40.2 ± 7.4 , 31.2 ± 1 , 37.6 ± 2.7 and 28.6 ± 1.6 %, in sham-operated animals versus 11.7 ± 4.9 , 24.9 ± 3.6 , 34.9 ± 3.9 , 33.5 ± 1.3 and 30.2 ± 6.9 % in cervical spinal transected rats ($P > 0.05$). In contrast to the stomach, we observed decreased recovery in the mid small intestine by 87.1, 85.1, 74.8, 59.5 and 80.1 % ($P < 0.05$), respectively 30 min, 6 hr, 1, 3 and 7 days after SCT: 18.6 ± 4.7 , 19.4 ± 4.6 , 25 ± 2.4 , 21.5 ± 3.2 and 29.1 ± 4.2 % in sham-operated animals versus 2.4 ± 2.4 , 2.9 ± 1.8 , 6.3 ± 3.1 , 8.7 ± 5.4 and 5.8 ± 2.7 % in cervical spinal transected rats ($P < 0.05$).

Recovery of phenol red in the stomach increased by 43.5, 67.6, 51.2, 75.4 e 38.9 % in thoracic spinal cord transected animals, respectively 30 min, 6 hr, 1, 3 and 7 days after thoracic SCT: from 51 ± 4.4 , 40.1 ± 4.2 , 38.9 ± 3.8 , 41.5 ± 3.8 and 41.9 ± 2.9 % in sham-operated rats (N = 5, 6, 5, 4 and 5) versus 73.2 ± 2.3 , 67.2 ± 4.3 , 58.8 ± 3.3 , 72.8 ± 5.5 and 58.2 ± 7.6 % in thoracic spinal transected animals (N = 5, 6, 6, 5 and 6, $P < 0.05$). However, recovery in the proximal small intestine segment after thoracic SCT was not significantly modified: 31.1 ± 2.1 , 42.7 ± 8.6 , 42 ± 8.8 , 32.2 ± 3.1 and 27.9 ± 1.5 % in sham-operated animals versus 26.8 ± 3 , 32.7 ± 8.6 , 30.8 ± 6.3 , 27.3 ± 5.5 and 31.7 ± 1.7 % in thoracic spinal transected rats ($P > 0.05$). In contrast to the stomach, we observed decreased recovery in the mid small intestine by 100, 100, 45.6, 100 and 66.6 % ($P < 0.05$), respectively 30 min, 6 hr, 1, 3 and 7 days after SCT: 17.9 ± 4.6 , 17.2 ± 5 , 19.1 ± 5.6 , 26.3 ± 1.9 and 30.2 ± 2.9 % in

sham-operated animals versus 0 ± 0 , 0 ± 0 , 10.4 ± 2.4 , 0 ± 0 and 10.1 ± 4.4 % in thoracic spinal transected rats ($P < 0.05$).

Gastric recovery in paraplegic sham operated animals (bilateral sciatic nerve section) was not statistically different from gastric recovery in cervical or thoracic sham operated animals: 51.0 ± 4.4 , 42.5 ± 5.6 , 51.8 ± 4.4 , 35.2 ± 2.6 and 30.4 ± 2.1 %, respectively for 30 min, 6h, 1, 3 and 7 days after surgery ($N = 4, 4, 4, 4$ and 4). Recovery in the proximal and mid small intestine was also not statistically significant: 31.3 ± 5.3 , 37.4 ± 2.2 , 31.4 ± 5.3 , 42.1 ± 3.2 and 31 ± 2.4 (proximal small intestine) and 17.2 ± 1.8 , 20.8 ± 7.6 , 17.3 ± 1.7 , 22.8 ± 5.4 and 38.6 ± 4.3 % (mid small intestine).

Figure 3 shows the daily weight variations in sham-operated animals and cervical and thoracic spinal transected animals during the 7-day observation period. As can be observed, there was a significant decrease in mean weight in spinal transected animals during the initial days after SCT. However, the weight was subsequently stable, until the animals were deprived of food for GE and GI transit measurements. Sham-operated animals gained weight from the second to the sixth day. The weight decrease in sham-operated animals from the first to the second day because we deprived these animals of food for 12 hr to simulate the decrease in food intake in spinal transected animals following surgery.

Cervical SCT significantly decreased MAP values from 106.3 ± 3.9 (pre-injury levels) to 69.6 ± 2.8 , 64.9 ± 2.8 , 68.8 ± 2.2 and 75.9 ± 4.1 mmHg ($P < 0.05$), respectively 30 min, 6 hr, 1 and 3 days after anesthesia recovering. MAP levels were also decreased after thoracic SCT: from 104.7 ± 3.6 mmHg (pre-injury levels) to 71.3 ± 2.4 , 65.1 ± 2.7 , 69.5 ± 2.3 and 76.4 ± 3.7 mmHg ($P < 0.05$), respectively 30 min, 6 hr, 1 and 3 days after anesthesia recovering.

However, MAP levels returned to pre-injury levels 7 days after cervical and thoracic SCT: 95.9 ± 4.2 and 97.9 ± 3.1 mmHg ($P > 0.05$). Heart rate was also decreased after cervical and thoracic SCT from 417.9 ± 9.5 to 347.8 ± 9.2 , 354.5 ± 6.9 , 359 ± 7.8 , 368.4 ± 7.3 and 376.5 ± 5.8 beats/min ($P < 0.05$) and from 432.9 ± 9.8 to 353.9 ± 7.2 , 349.7 ± 6.9 , 358.2 ± 9.2 , 363.5 ± 6.3 and 379.5 ± 6.5 beats/min ($P < 0.05$), respectively for 30 min, 6 hr, 1, 3 and 7 days after SCT.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first report in experimental animals describing inhibition of both GE and GI transit of liquid throughout the first week after standard high cervical or thoracic spinal cord transections, between C₇ and T₁ or T₄ and T₅.

The protocol of SCT we utilized seems to be suitable to study the subacute effects of SCT on GI motility, since during the first week, the animals were stable, spontaneously ingested food and water, were active, mobile and used their forelimbs. This is in agreement with previous studies in thoracic and cervical spinal rats, which demonstrated that thoracic and cervical spinal transected animals can be studied for prolonged periods of time in healthy conditions. 18, 19

In a preliminary study, we have observed that acute cervical spinal cord transection (SCT) decreases GE, intestinal and GI transit of liquid in awake rats. 17 However, the animals were studied only during the first day after SCT and were also submitted to bladder catheterization. 17 Afterwards, we have observed, in agreement with previous studies, 19 that bladder

catheterization is not essential for the daily management of spinal animals, since bladder care can be easily accomplished by expression of urine by abdominal compression three to four times a day. ¹⁹

In humans, scarce and conflicting data about the effects of SCT on the motility of the upper portions of the GI tract are available: delayed GE of liquids or solids has been reported in SCI patients ^{8-10, 14, 16} and subsequently questioned. ^{11, 12} A possible explanation for these discrepancies is the significant variation in age, sex, interval after injury, pattern and injury mechanism in human studies. These variations were minimized in the present study since we utilized male rats with similar age and weight and the pattern of spinal cord injury can be easily reproduced and standardized in rats.

During the interdigestive state, the stomach as well as the small intestine exhibit cyclic periods of quiescence followed by intense motor activity. ²¹ However, the meal administration causes a rapid and marked change in the motility of the upper GI tract. Reduction in fundic tone is started and the small intestine develops patterns of irregular motor activity, resembling the phase II of the migrating myoelectric complex (MMC), which is known as fed or digestive pattern. ²¹ The disruption of the MMC by gavage has been reported to last between 105.6 to 110.1 min after the administration of a meal containing glucose, fat and proteins. ²² In rats, irregular spiking in the small intestine can be obtained after feeding with hyperosmolar saline, amino acids, oleic acid and glucose. ²³ The technique chosen for GE and GI transit measurements based on the recovery of phenol red, has been extensively employed in the medical literature. ¹⁹ The phenol red itself appears to have a limited effect on GI motility ²³ and thus the technique allows the study of the

motility of the GI tract during the fed state (gastric emptying and gastrointestinal transit).

The inhibition of the GE and GI transit we observed after cervical or thoracic SCT was evident not only during the first few hours (30 min and 6h after SCT) but also throughout the first week after SCT. During the spinal shock phase, these modifications have been ascribed to the sudden autonomic modifications elicited by SCT, which to date are not fully understood.²⁴ Facilitation of the enterogastric²⁵ and intestino-intestinal reflexes^{26, 27} is a possibility since there is a sudden lack of modulation from the CNS above the level of the spinal cord injury. It is still a reasonable explanation for the inhibition after the first day post-injury since the lack of supraspinal modulation persists after the recovery from the spinal shock phase.

After the first day, the development of autonomic hyperreflexia after gavage could cause inhibition of GI transit and GE of liquid. This could be a reasonable explanation since spinal systems appear to be very active minutes after transection in rats²⁸ and autonomic hyperreflexia is completely established within 1 day after SCT.¹⁸ In fact, this possibility has been previously proposed,⁸ although it was never fully evaluated.

The decreased physical activity after spinal cord transection could also contribute to the inhibition of the GI motility we have observed throughout the first week after SCT. However, this does not appear to explain our results, since the animals from our paraplegic sham group (bilateral sciatic nerve section) did not exhibit the marked GE and GI transit changes observed after complete spinal cord transection.

We have also observed that MAP levels were significantly decreased right after cervical or thoracic SCT, and this fall persisted in the first 3 days

after SCT, in agreement with previous results.¹⁸ However, MAP levels were not statistically different from pre-injury levels 7 days after SCT. In contrast, heart rate was significantly decreased immediately after the lesion and bradycardia persisted 7 days after SCT.

In summary, our results indicated that GE and GI transit of liquid were both inhibited during the first week after complete SCT between C₇ and T₁ or T₄ and T₅. This inhibition does not appear to be determined by decreased physical activity following SCT. Further studies are necessary to outline the mechanisms involved in this phenomenon.

Acknowledgements

We thank Dr. Glauce Barros Viana and Dr. Marcus Raimundo Vale for kindly providing access to laboratory facilities. This study was supported with scientific research scholarships by CAPES, CNPq, FUNCAP and UFC.

References

- 1- Gore RM, Mintzer RA & L Calenoff. Gastrointestinal complications of spinal cord injury. *Spine* 1981; 6 (6): 538-544.
- 2- Miller, LS, Staas WE & GJ Herbison. Abdominal problems in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 1978; 56: 405-408.
- 3- Menardo G, Bausano G, Corazziari E, Fazio A, Marangi A, Genta V & G Marengo. Large-bowel transit in paraplegic patients. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 924-928.
- 4- Longo WE, Ballantyne GB & IM Modlin. The colon, anorectum, and spinal cord patient. A review of the functional alterations of the denervated hindgut. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 261-267.
- 5- Glickman S & MA Kamm. Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet* 1996; 347: 1651-53.
- 6- Meshkinpour H, Harmon D, Thompson R & J. Yu. Effects of thoracic spinal cord transection on colonic motor activity in rats. *Paraplegia* 1985; 23: 272-276.
- 7- Bueno, L, Ferre J & Y Ruckebusch. Effect of anaesthesia and surgical procedures on intestinal myoelectric activity in rats. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 690-95.
- 8- Fealey, RD, Szurszewski JH, Merritt JL & EP DiMagno. Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterol* 1984; 87: 69-75.
- 9- Segal JL, Milne N, Brunemann SR, Gordon SK *et al.* Metoclopramide-induced normalization of impaired gastric emptying in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(11): 1143-8.
- 10- Segal JL, Milne N & SR Brunemann. Gastric emptying is impaired in patients with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(3): 466-470.

- 11- Rajendran SK, Reiser JR, Bauman W *et al.* Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride. *Am J Gastroenterol* 1992; **87**(11): 1614-17.
- 12- Zhang RL, Chayes Z, Korsten MA & WA Bauman. Gastric emptying rates to liquid and solids meals appear to be unaffected by spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1994; **89**(10), 1856-8.
- 13- Gondim F de-A A, Graça JRV, Oliveira GR, Rego MCV, Gondim RBM & FH Rola. Decreased gastric emptying, intestinal and gastrointestinal transit of liquid after complete spinal cord transection. *Braz J Med Biol Res* 1998; **31**: 1605-10.
- 14- Kao C, Chang-Lai S, Chieng P & T Yen. Gastric emptying in male neurologic trauma.-*J Nuclear Medicine* 1998; **39**: 1798-1801.
- 15- Lu C, Montgomery P, Zou X, Orr W & Chen JDZ. Gastric myoelectrical activity in patients with cervical spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1998, **93**: 2391-96.
- 16- Yamada S. Effect of chronic cervical spinal cord injuries on gastric emptying. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1987; **84**(11): 2504-12.
- 17- Gondim F de AA, Alencar HMP, Rodrigues CL *et al.* Cervical and thoracic complete spinal cord transections delay gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Neurogastroenterol Motility* 1998, **10**(5): 443.
- 18- Osborn JW, Taylor RF & LP Schramm. Chronic cervical spinal cord injury and autonomic hyperreflexia in rats. *Am J Physiol* 1990; **258**: R169-174.
- 19- Maiorov DN, Weaver LC & AV Krassioukov. Relationship between sympathetic activity and arterial pressure in conscious spinal rats. *Am J Physiol* 1997; **272**: H625-31.
- 20- Reynell PC & GH Spray. A technique for simultaneous measurement of absorption and transit of the gastrointestinal tract of the rat. *J Physiol (London)* 1956, **131**: 452-62.

- 20- Ruckebusch M & J Fioramonti. Electrical activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats. *Gastroenterol* 1975, **68**: 1500-8.
- 21- Mayer EA. The physiology of gastric storage and emptying. In: LR Johnson (ed). *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Third Edition. Raven Press, New York 1994, pp 929-76.
- 22- Rivi`ere PJM, Liberge M, Murillo-Lopez D & L Bueno. Opposite central and peripheral control by endogenous opioids of intestinal motility in rats. *Br J Pharmacol* 1989, **98**: 236-42.
- 24- Atkinson PP & JLD Atkinson. Spinal shock. *Mayo Clin Proc* 1996, **71**: 384-389. -
- 25- Taylor RF & LP Schramm. Differential effects of spinal cord transection on sympathetic nerve activities in rats. *Am J Physiol* 1987; **253**: R611-618.
- 26- Krassioukov, AV & LC Weaver. Episodic hypertension due to autonomic dysreflexia in acute and chronic spinal cord-injured rats. *Am J Physiol* 1995; **268**: H2077-2083.
- 27- Schapiro H & ER Woodward. Inhibition of gastric motility by acid in the duodenum. *J Appl Physiol* 1955; **8**:21.
- 28- Johansson B & J Langston. Reflex influence of mesenteric afferents on renal, intestinal and muscle blood flow and on intestinal motility. *Acta Physiol Scand* 1964; **61**: 400-12.
- 29- Johansson B, Jonsson O & B Ljung. Tonic supraspinal mechanisms influencing the intestino-intestinal inhibitory reflex. *Acta Physiol Scand* 1968; **72**: 200-4.

FIGURE 1: Comparison of the effects of cervical spinal cord transection (SCT) between C₇ and T₁ and sham laminectomy (Sham) on the fractional (%) dye recovery from the stomach, proximal and mid small intestine segments in awake rats. The animals were studied 30 min, 6h, 1, 3 and 7 days after surgery and sacrificed 10 minutes after test meal administration (1.5 ml of a 0.5 mg/ml phenol red solution in 5% glucose).

* P<0.05 Bonferroni's test

FIGURE 2: Comparison of the effects of thoracic spinal cord transection (SCT) between T₄ and T₅ and sham laminectomy (Sham) on the fractional (%) dye recovery from the stomach, proximal and mid small intestine segments in awake rats. The animals were studied 30 min, 6h, 1, 3 and 7 days after surgery and sacrificed 10 minutes after test meal administration (1.5 ml of a 0.5 mg/ml phenol red solution in 5% glucose).

* P<0.05 Bonferroni's test

FIGURE 3: Daily weight changes 7 days after cervical (CERV) or thoracic (THOR) spinal cord transections as well as after thoracic or cervical sham laminectomy (THOR SHAM and CERV SHAM respectively).

* $P < 0.05$ Dunnett's test CERV vs. CERV SHAM and THOR vs. THOR SHAM

Figure 1

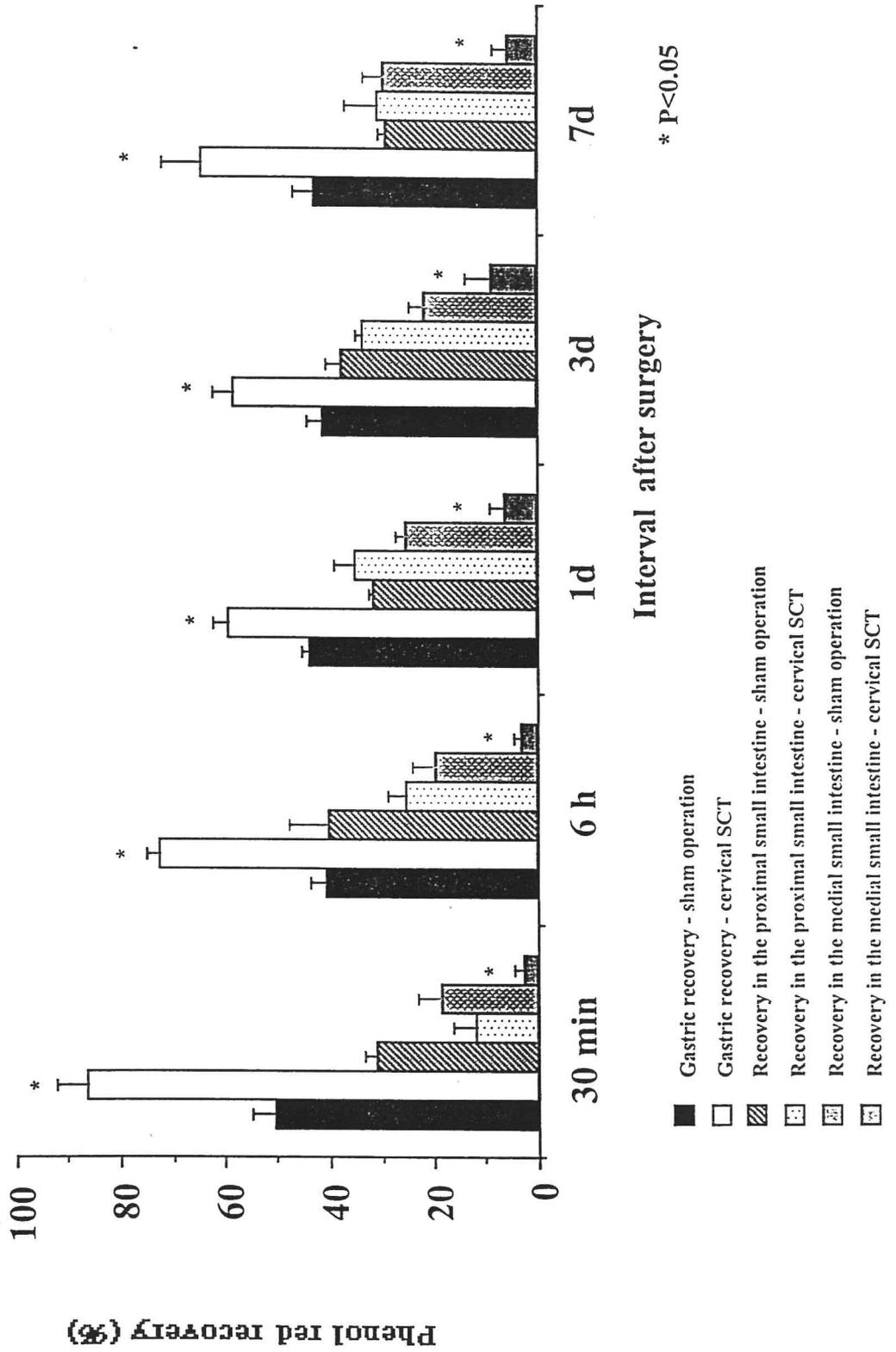


Figure 2

