

ESTUDO EXPERIMENTAL DA AÇÃO DA METILPREDNISOLONA UTILIZADA ANTES DO TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR EM RATOS WISTAR

EXPERIMENTAL STUDY ON THE ACTION OF METHYLPREDNISOLONE ON WISTAR RATS BEFORE SPINAL CORD INJURY

RAPHAEL MARTUS MARCON, TARCÍSIO ELOY PESSOA DE BARROS FILHO, REGINALDO PERILO OLIVEIRA, ALEXANDRE FOGAÇA CRISTANTE, MÁRIO AUGUSTO TARICCO, GUILHERME COLARES, ALMIR FERNANDO BARBARINI, WILLIAM GEMIO JACOBSEN TEIXEIRA, FABIANO INÁCIO DE SOUZA

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da metilprednisolona empregada previamente ao traumatismo medular, tanto em relação aos possíveis efeitos benéficos quanto às possíveis complicações associadas. Materiais e Métodos: Foram utilizados 32 ratos Wistar, divididos em 4 grupos. Dois grupos receberam as drogas A (placebo) e B (metilprednisolona) imediatamente após a lesão. Outros 2 grupos receberam as mesmas drogas 4 horas antes da lesão. Todos foram avaliados por um período de 28 dias quanto à função locomotora e complicações associadas. Resultados: Os 4 grupos foram comparados quanto ao peso e idade. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudos quanto às médias de peso e de idade. Na comparação entre os 4 grupos quanto às intercorrências foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos óbitos ($p = 0,047$), onde o grupo Droga B T0 apresentou proporção de óbitos (0%) significativamente menor do que a encontrada no grupo Droga B T-4 (55,6%). Não houve diferença estatística entre estes grupos quanto aos índices motores e quanto às complicações ($p > 0,05$ em todas as comparações). Conclusões: os animais tratados com metilprednisolona quatro horas antes do trauma apresentaram um número de óbitos significativamente maior quando comparados aos ratos tratados com a mesma droga após o trauma.

Descritores: Medula espinhal. Metilprednisolona. Ratos Wistar.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of methylprednisolone used prior to spinal injury, both in relation to possible beneficial effects and to possible associated complications. Materials and methods: The study subjects were 32 Wistar rats, divided into 4 groups. Two groups received drugs A (placebo) and B (methylprednisolone) immediately after the injury. Another 2 groups received the same drugs 4 hours before the injury. They were all evaluated over a period of 28 days to verify locomotor function and associated complications. Results: The 4 groups were compared in terms of weight and age. No statistically significant difference was found between the study groups in relation to mean weight and age. In the comparison of intercurrents among the 4 groups a statistically significant difference was found in deaths ($p = 0.047$), where the Drug B T-0 group exhibited a significantly lower proportion of deaths (0%) than that found in the Drug B T-4 group (55.6%). There was no statistical difference among these groups in terms of motor and complication rates ($p > 0.05$ in all the comparisons). Conclusions: the animals treated with methylprednisolone four hours before the injury trauma presented a significantly higher number of deaths than the rats treated with the same drug after the injury.

Keywords: Spinal cord. Methylprednisolone. Rats Wistar.

Citação: Marcon RM, Barros Filho TEP, Oliveira RP, Cristante AF, Taricco MA, Colares G, Barbarini AF, Teixeira WGJ, Souza FI. Estudo experimental da ação da metilprednisolona utilizada antes do traumatismo raquimedular em ratos Wistar. *Acta Ortop Bras.* [periódico na Internet]. 2010; 18(1):26-30. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>

Citation: Marcon RM, Barros Filho TEP, Oliveira RP, Cristante AF, Taricco MA, Colares G, Barbarini AF, Teixeira WGJ, Souza FI. Experimental study on the action of methylprednisolone on Wistar rats before spinal cord injury. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2010; 18(1):26-30. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>

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

LIM 41 – Laboratório de Investigação Médica do Sistema Músculo-Esquelético do Departamento de Ortopedia e Traumatologia HC/FMUSP

Trabalho realizado no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Endereço de Correspondência: Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP, Rua Dr Ovídio Pires de Campos, 333, 8º andar, Cerqueira César, CEP 05403-010. São Paulo-SP. Brasil: fabianoinacio@hotmail.com

Trabalho recebido em 03/11/08 aprovado em 04/06/09

INTRODUÇÃO

A lesão medular é incapacitante, irreversível e de custo econômico e social alto. Apresenta um efeito devastador na qualidade de vida da vítima, com alterações fisiopatológicas nos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, urogenital, neurológico e músculo-esquelético. A extensão destas alterações está relacionada à gravidade do dano neurológico. Tem como causa mais frequente o traumatismo, mas também é produzida por tumores, infecção, lesão vascular ou mesmo como complicação de procedimentos terapêuticos.

Os mecanismos que provocam a lesão medular aguda podem ser separados em primários e secundários.¹ O mecanismo de lesão primário consiste da interrupção fisiológica e estrutural aguda dos axônios. A lesão secundária resulta do dano tecidual adicional, mediado pela resposta inflamatória, que resulta em morte celular.

O tratamento farmacológico após a ocorrência da lesão medular pode contribuir efetivamente para a redução da lesão medular secundária. Entre as drogas em estudo estão os corticoesteróides, os bloqueadores dos canais de cálcio, a naloxona, os gangliosídeos, os lazaróides, o dimetil-sulfoxido e a alfa-metil-paratiroxina. Os corticoesteróides e os gangliosídeos já são usados na prática clínica.

Entre os corticoesteróides, a metilprednisolona teve sua eficácia clínica comprovada em estudos clínicos randomizados, prospectivos e duplo-cegos.² O tratamento com corticoesteróides baseia-se na sua ação antiinflamatória e na sua efetividade no tratamento do edema cerebral. Acredita-se também que a metilprednisolona atua no aumento do fluxo sanguíneo, na estabilização da membrana celular e na inibição da peroxidação lipídica com redução da formação de radicais livres.

Em algumas situações clínicas, a lesão medular pode ser prevista, como no tratamento cirúrgico dos tumores intra-espinais. Muitos cirurgiões têm empregado metilprednisolona previamente aos procedimentos cirúrgicos com risco elevado de lesão medular, apesar de não haver estudos na literatura que justifiquem esta indicação. Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da metilprednisolona administrada previamente ao traumatismo medular com relação aos efeitos benéficos e complicações em um modelo experimental padronizado.

MATERIAL E MÉTODO

Trinta e seis ratos Wistar, machos, com idade de 20 semanas, peso médio 350g foram utilizados no estudo. Os ratos foram divididos aleatoriamente em quatro grupos, de acordo com a droga administrada e o tempo do início do tratamento com relação ao momento da lesão medular.

Dois grupos de ratos receberam solução fisiológica intraperitoneal e dois grupos de ratos foram medicados com metilprednisolona na dose de 30 mg/Kg por via intraperitoneal. As drogas foram rotuladas como A ou B para que os pesquisadores não soubessem qual substância estava sendo administrada.

Dos grupos que receberam a droga rotulada como A, em um foi administrada no momento da lesão (Grupo A-T0) e no outro, quatro horas antes (Grupo A-T-4). Dos grupos que receberam a droga rotulada como B, em um foi administrada no momento da lesão (Grupo B-T0) e no outro, quatro horas antes (Grupo B-T-4). (Tabela 1)

Tabela 1 – Descrição dos grupos experimentais.

Grupo	Droga	Tempo do início do tratamento
Grupo A, T0	Droga A	Imediatamente após a lesão
Grupo A, T-4	Droga A	Quatro horas antes da lesão
Grupo B, T0	Droga B	Imediatamente após a lesão
Grupo B, T-4	Droga B	Quatro horas antes da lesão

Fonte: IOT/HC/FMUSP

Os critérios de exclusão foram: óbito imediatamente após o procedimento cirúrgico, ratos com anomalias da medula na área de lesão à avaliação macroscópica ou que apresentaram movimentação normal na primeira avaliação após lesão.

Adotou-se o modelo experimental de lesão medular do Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study (MASCIS) padronizado para ratos Wistar.³ Para produzir a lesão medular, foi utilizado um equipamento computadorizado por queda de peso NYU Impactor[®] (New York University Spinal Cord Contusion System). (Figura 1) A lesão foi causada pela queda de uma haste de impacto de 10 g de uma altura pré-determinada de 25 mm com monitoramento da velocidade da haste, deformação absoluta e relativa da medula, instante de contato efetivo e tempo de contato.

Para o procedimento, todos os ratos foram submetidos a anestesia com 65 mg/Kg de pentobarbital intraperitoneal. Foi realizada laminectomia para a exposição da medula. Os ratos foram posicionados no NYU Impactor[®] de maneira a permitir o contato pleno da ponta da haste na superfície exposta da medula, na altura da 10^a vértebra torácica. Duas garras foram usadas para a fixação da coluna vertebral, presas aos processos espinhosos da 9^a e 11^a vértebras torácicas para reduzir a deformação do corpo do rato no momento do impacto e, conseqüentemente, o movimento da coluna. (Figura 2)

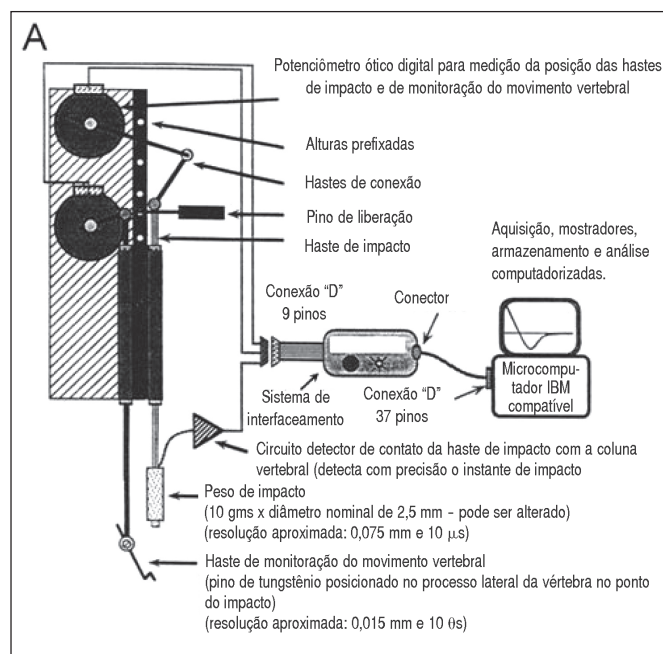


Figura 1 – Equipamento computadorizado para impacto medular por queda de peso - NYU Impactor[®]. A – diagrama esquemático sem escala e B – Microcomputador e dispositivo de impacto.

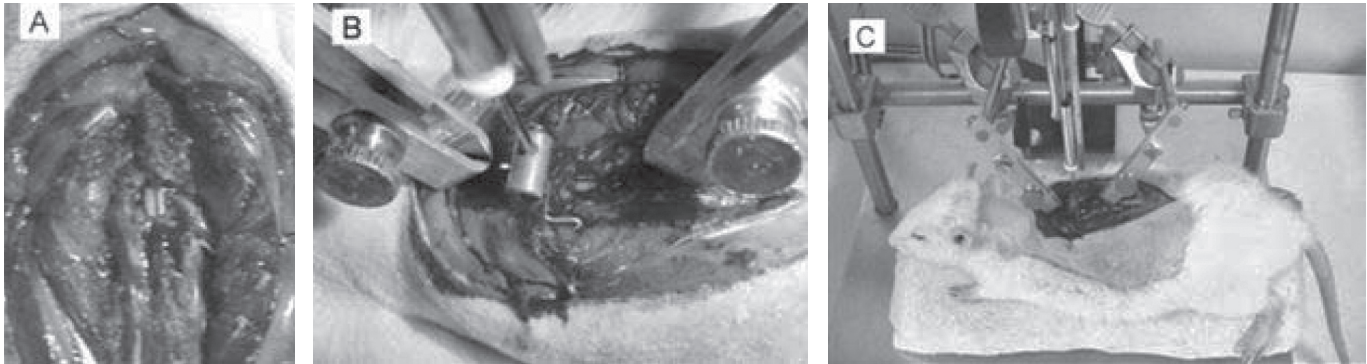


Figura 2 – A – Laminectomia, com exposição da medula espinal; B – Garras de fixação nos processos espinhosos e C – Posicionamento do animal no dispositivo de impacto.

Após a lesão foi feita a inspeção do local e hemostasia com bisturi elétrico bipolar nos casos em houve hemorragia. Em seguida, foi feito o fechamento por planos. Os ratos foram submetidos à antibioticoterapia para profilaxia de infecção na ferida cirúrgica com 25 mg/Kg de Cefalotina (Keflin Neutro® - Ely Lilly) subcutânea, imediatamente após a lesão e uma vez ao dia durante os 7 dias seguintes. Nos casos em que houve infecção, o tempo do antibiótico seria estendido até o 10º dia e esta foi considerada como complicação para fins estatísticos.

A recuperação da capacidade locomotora após lesão medular foi medida pela escala Basso, Beattie e Bresnahan (BBB).⁴ A escala BBB baseia-se em critérios observacionais específicos, definições simples e não ambíguas dos termos e permite uma descrição rápida e precisa do desempenho locomotor. (Tabela 2)

Durante o período de avaliação pela escala BBB, os ratos foram observados quanto a mutilações, infecções ou outras alterações. A avaliação foi conduzida por dois observadores treinados nos 2º, 7º, 14º, 21º e 28º dias de pós-operatório (PO). Avaliou-se a capacidade locomotora do rato. Foram feitas observações sobre o movimento das articulações da pata posterior (quadril, joelho e tornozelo), a posição do tronco, do abdome, o deslocamento da pata (balanço) e o modo de contato da pata com o solo, a coordenação, os dedos, o contato e a liberação da pata com o solo, a instabilidade do tronco e a posição relativa da cauda, em relação ao lado direito e esquerdo.

A avaliação da capacidade locomotora do rato durou de 4 a 5 minutos durante os quais extraiu-se as características do movimento executado. Anotaram-se as características de consenso entre os observadores. Caso houvesse discordância, decidiu-se pela anotação da menor pontuação.

Ao final do período de experimentação, todos os ratos foram submetidos à eutanásia conforme legislação em vigor e seguindo os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA.⁵ Os ratos foram submetidos a exame necroscópico com observação de lesões possivelmente associadas à autofagia ou mutilação, avaliação de anomalias macroscópicas da medula incluída nos critérios de exclusão, avaliação de alterações pulmonares como empiema ou condensação, avaliação da bexiga para sinais de bexiga neurogênica flácida ou alterações sugestivas de infecção.

Os grupos foram comparados quanto às variáveis qualitativas pelo Teste do Qui-quadrado. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para testar a presença de distribuição normal nos parâmetros quantitativos. Quando comparados os quatro grupos quanto às variáveis quantitativas foi utilizada a técnica de Análise de Variância (ANOVA) com um fator fixo na presença de distribuição normal das variáveis e a Prova não paramétrica de Kruskal-Wallis caso contrário. Quando comparados os dois grupos quanto às variáveis quantitativas foi uti-

Tabela 2 – Definições operacionais de categorias e atributos da escala BBB de avaliação funcional⁴

PONTUAÇÃO	DEFINIÇÕES OPERACIONAIS DE CATEGORIAS E ATRIBUTOS
0	Nenhum movimento observável do membro posterior.
1	Movimento discreto (limitado) de uma ou das duas articulações, geralmente, do quadril e/ou do joelho.
2	Movimento extenso de uma articulação ou movimento extenso de uma articulação e discreta de uma outra.
3	Movimento extenso de duas articulações.
4	Movimento discreto de todas as três articulações do membro posterior.
5	Movimento discreto de duas articulações e movimento extenso da terceira.
6	Movimento extenso de duas articulações e movimento discreto da terceira.
7	Movimento extenso das três articulações do membro posterior
8	Pedalada sem suporte de peso ou apoio plantar da pata sem suporte de peso.
9	Apoio plantar da pata com suporte de peso somente em fase de apoio (i.e., quando estático) ou passada dorsal ocasional, frequente ou consistente com suporte de peso e nenhuma passada plantar.
10	Passo plantar com suporte de peso ocasional e nenhuma coordenação dos membros anterior e posterior.
11	Passo plantar com suporte de peso frequente à consistente e nenhuma coordenação dos membros anterior e posterior
12	Passo plantar com suporte de peso frequente à consistente e coordenação ocasional dos membros anterior e posterior.
13	Passo plantar com suporte de peso frequente à consistente e coordenação frequente dos membros anterior e posterior.
14	Passo plantar com suporte de peso consistente, coordenação consistente dos membros anterior e posterior e posição predominante da pata rodada (interna ou externamente) durante a locomoção, no instante do contato inicial com a superfície (piso) bem como, antes de liberar os dedos no final da fase de apoio ou passada plantar frequente, coordenação consistente dos membros anterior e posterior e passada dorsal ocasional.
15	Passada plantar consistente e coordenação consistente dos membros anterior e posterior e nenhuma liberação dos dedos ou liberação ocasional durante o movimento do membro para frente, posição predominante da pata paralela ao corpo no instante do contato inicial.
16	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre frequentemente durante o movimento do membro para frente, a posição predominante da pata é paralela ao corpo no instante do contato inicial e rodada no instante da liberação.
17	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre frequentemente durante o movimento do membro para frente, a posição predominante da pata é paralela ao corpo nos instantes do contato inicial e da liberação dos dedos.
18	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre consistentemente durante o movimento do membro para frente, a posição predominante da pata é paralela ao corpo no instante do contato inicial e rodada na liberação dos dedos.
19	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre consistentemente durante o movimento do membro para frente; a posição predominante da pata é paralela ao corpo nos instantes do contato e da liberação dos dedos e apresenta a cauda para baixo parte do tempo ou por todo o tempo.
20	Passada plantar consistente e coordenação dos membros anterior e posterior durante a marcha e a liberação dos dedos ocorre consistentemente durante o movimento do membro para frente; a posição predominante da pata é paralela ao corpo nos instantes do contato e da liberação dos dedos e apresenta a cauda consistentemente elevada e instabilidade do tronco.
21	Passada plantar consistente e marcha coordenada, liberação consistente dos dedos, a posição predominante da pata é paralela ao corpo durante toda a fase de apoio, estabilidade consistente do tronco, cauda consistentemente elevada.

lizado o teste t de Student para amostras independentes na presença de distribuição normal das variáveis e a prova não paramétrica de Mann-Whitney caso contrário. Foi adotado o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes e representados por *.

RESULTADOS

Dos 36 ratos incluídos inicialmente, três foram excluídos por óbito imediatamente após a lesão.

Os 4 grupos foram comparados quanto ao peso e idade. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudos quanto às médias de peso e de idade.

Nos índices motores não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo em nenhuma das avaliações ($p > 0,05$). (Tabela 3)

Os 4 grupos foram comparados quanto às intercorrências. (Tabela 4)

Na comparação entre os 4 grupos quanto às intercorrências foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos óbitos ($p = 0,047$), onde o grupo Droga B T0 apresentou proporção de óbitos (0%) significativamente menor do que a encontrada no grupo Droga B T-4 (55,6%). (Figura 3)

Tabela 3 – Índices motores nos diferentes grupos.

Índice Motor – 28º PO – Lado esquerdo				
média ± dp	10,00 ± 6,35	13,50 ± 3,82	13,33 ± 2,25	10,00 ± 2,31
Mediana	11 (7)	12,5 (8)	14 (6)	10 (4)
mínimo – máximo	3 – 21	9 – 21	9 – 15	8 – 12
Prova de Kruskal-Wallis	p = 0,126			
Índice Motor – 28º PO – Lado direito				
média ± dp	10,43 ± 5,88	12,63 ± 3,78	13,83 ± 2,48	10,50 ± 2,38
Mediana	11 (7)	12 (8)	14,5 (6)	10,5 (4)
mínimo – máximo	3 – 21	9 – 21	9 – 16	8 – 13
Prova de Kruskal-Wallis	p = 0,148			

Fonte: IOT/HC/FMUSP

Tabela 4 – Frequência de intercorrência nos grupos

Variáveis	Grupo A T0	Grupo B T0	Grupo A T-4	Grupo B T-4
Óbito – n (%)				
Não	7 87,5%	8 100,0%	6 75,0%	4 44,4%
Sim	1 12,5%	0 0,0%	2 25,0%	5 55,6%
Teste do Qui-quadrado	p = 0,047 * Droga B T0 ≠ Droga B T-4			
Complicações – ITU – n (%)				
Não	6 75,0%	7 87,5%	7 87,5%	7 77,8%
Sim	2 25,0%	1 12,5%	1 12,5%	2 22,2%
Teste do Qui-quadrado	p = 0,874			
Variáveis	Grupo A T0	Grupo B T0	Grupo A T-4	Grupo B T-4
Complicações – n (%)				
Não	6 75,0%	7 87,5%	6 75,0%	7 77,8%
Sim	2 25,0%	1 12,5%	2 25,0%	2 22,2%
Teste do Qui-quadrado	p = 0,918			
Complicações e/ou Óbito – n (%)				
Não	6 75,0%	7 87,5%	4 50,0%	3 33,3%
Sim	2 25,0%	1 12,5%	4 50,0%	6 66,7%
Teste do Qui-quadrado	p = 0,098			
Achados relevantes de Necropsia – n (%)				
Não	6 75,0%	8 100,0%	7 87,5%	6 66,7%
Sim	2 25,0%	0 0,0%	1 12,5%	3 33,3%
Teste do Qui-quadrado	p = 0,309			

Fonte: IOT/HC/FMUSP

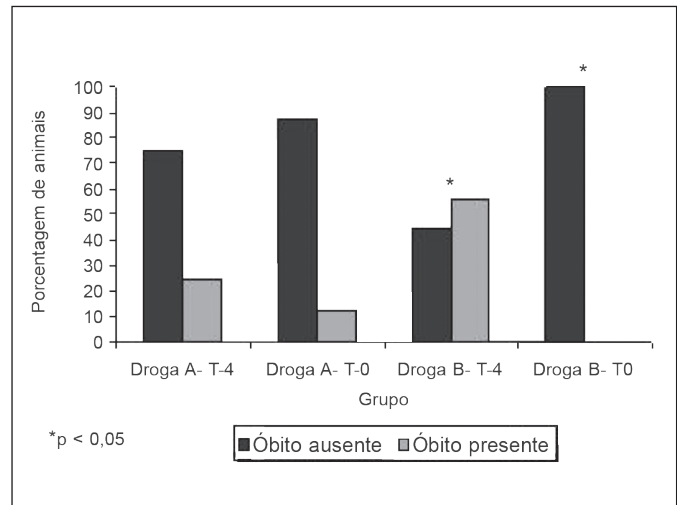


Figura 3 – Proporção de óbitos nos quatro grupos, onde o grupo B –T-4 apresentou proporção de óbitos significativamente maior do que a encontrada no grupo B – T0

Os animais foram reagrupados em dois novos grupos de acordo com a droga administrada, independentemente do tempo de aplicação da droga, em grupo A e B. Foram comparados quanto ao peso, idade e às medidas pós-operatórias. (Tabela 5) Não houve diferença estatística entre estes grupos quanto aos índices motores e quanto às complicações ($p > 0,05$ em todas as comparações).

Tabela 5 – Índice motor dos ratos submetidos à administração da droga A (Grupo A) e à droga B (Grupo B), independente do tempo de administração das drogas.

Índice Motor – PO28 E		
média ± dp	11,54 ± 5,03	12,33 ± 3,70
Variáveis	Droga A	Droga B
mediana (n)	13 (13)	12 (12)
mínimo – máximo	3 – 21	8 – 21
Prova de Mann-Whitney	p = 1,000	
Índice Motor – PO28 D		
média ± dp	12,00 ± 4,80	11,92 ± 3,42
mediana (n)	13 (13)	12 (12)
mínimo – máximo	3 – 21	8 – 21
Prova de Mann-Whitney	p = 0,585	

Fonte: IOT/HC/FMUSP

DISCUSSÃO

Modelos experimentais e observações clínicas da lesão medular aguda suportam o conceito da lesão medular secundária, na qual uma lesão mecânica é sucedida por uma série de eventos deletérios que promovem o dano tecidual progressivo e a isquemia.⁶⁻⁸ Assim, embora a lesão mecânica primária seja determinada pelas circunstâncias do trauma e geralmente irreversível, existe uma cascata de eventos biológicos que resultam na lesão medular secundária, que pode ser reduzida pela ação terapêutica de drogas neuroprotetoras.^{9,10}

Apesar de existirem várias substâncias utilizadas para a atenuação dos efeitos da lesão medular após um traumatismo agudo, escolhemos a metilprednisolona para realizar este estudo porque a metilprednisolona tem mostrado benefícios clínicos com melhora

da função neurológica como comprovado por vários autores.¹⁰⁻¹⁷ Muitos mecanismos relacionados ao efeito neuroprotetor da metilprednisolona são mencionados na literatura como a preservação do tecido medular,¹⁸ o aumento da microcirculação e a diminuição da quantidade de ATP,¹⁹ a diminuição do acúmulo de lactato e de piruvato,²⁰ a manutenção do fluxo sanguíneo medular dentro da normalidade,²¹ a capacidade de inibir os radicais livres de oxigênio induzidos pela peroxidação lipídica,^{22,23} a diminuição do volume da lesão,²⁴ a melhora da regeneração dos axônios,²⁵ a redução da cascata de efeitos secundários após o trauma agudo,²⁶ a diminuição da isquemia medular, inibindo o aumento da permeabilidade vascular no local lesado na medula²⁷ e a redução do edema grave, preservando a arquitetura da medula adjacente.²⁸ Yoon et al.²⁹ afirmam que o modelo de lesão medular, provocada pelo sistema NYU Impactor®, apresenta uma janela terapêutica muito curta e que os melhores resultados do uso da metilprednisolona se dão com dose de 30mg/kg, aplicada nos primeiros 30 minutos após a lesão. Baseados neste estudo, a dose de escolha para a utilização da metilprednisolona foi de 30mg/kg quatro horas antes da lesão medular e imediatamente após a lesão, como já descrito. A utilização da metilprednisolona antes do trauma não é descrita e os poucos estudos com drogas antes do trauma raquimedular são normalmente realizados para lesões isquêmicas, comumente encontradas nos tratamentos dos aneurismas de aorta.³⁰ Convencionou-se, neste estudo o uso da metilprednisolona quatro horas antes do traumatismo para que a droga obtivesse nível sérico adequado. Contrariando estudos anteriores, não houve diferença estatística-

mente significativa nas avaliações motoras entre os grupos estudados, em todas as análises. É importante ressaltar que a escala BBB utilizada contempla somente a avaliação motora dos ratos e muitos dos estudos, principalmente os grandes ensaios clínicos como o "National Acute Spinal Cord Injury Studies" (NASCIS),^{11,12,31} avaliaram não só a recuperação motora mas também a recuperação sensitiva e alterações da função vesical.

Quanto às complicações, quando se comparou a utilização da metilprednisolona em relação ao soro fisiológico, não se observou diferença estatisticamente significativa. Mas, ao se comparar a utilização da metilprednisolona quatro horas antes do trauma e a utilizada imediatamente após o trauma, observa-se que o uso da metilprednisolona quatro horas antes do traumatismo teve um número de óbitos significativamente maior. Uma explicação possível seria de que os ratos submetidos à aplicação da droga quatro horas antes do trauma estariam expostos ao um nível maior de estresse, com liberação de catecolaminas, as quais poderiam potencializar os efeitos prejudiciais da metilprednisolona, levando a um maior número de óbitos.

CONCLUSÕES

Não foi observado efeito benéfico do uso da metilprednisolona previamente ao traumatismo medular quanto aos índices motores. Quanto às complicações, os ratos tratados com metilprednisolona quatro horas antes do trauma apresentaram um número de óbitos significativamente maior do que quando comparados aos ratos tratados com a mesma droga imediatamente após o traumatismo.

REFERÊNCIAS

- Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL, Marcillo A, Quencer RM. Observations on the pathology of human spinal cord injury: a review and classification of 22 new cases with details in from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. *Adv Neurol.* 1993;59:75-89.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.* 1992;76:23-31.
- Rodrigues NR. Padronização da lesão medular espinal em ratos Wistar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.
- Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma.* 1995;12:1-21.
- Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. COBEA. Legislação e ética, 1999 [online]. Disponível em: <http://www.cobea.org.br>.
- Ducker TB, Salzman M, Perot PL, Ballantine D. Experimental spinal cord trauma. I. Correlation of blood flow, tissue oxygen and neurologic status in the dog. *Surg Neurol.* 1978;10:60-3.
- Tator CH, Rowed IW. Current concepts in the immediate management of acute spinal cord injuries. *Can Med Assoc J.* 1979;121:1453-64.
- Lohse DC, Senter HJ, Kauer IS. Spinal cord blood flow in experimental transient paraplegia. *J Neurosurg.* 1980;52:335-45.
- Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991;75:15-26.
- Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB et al. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:265-79.
- Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, Collins WF, Leo LS, Freeman DF et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury—Results of the national acute spinal cord injury study. *J Neurosurg.* 1985;63:704-13.
- Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J Neurosurg.* 1993;79:500-7.
- Gebrin AS, Cunha AS, Da-Silva CF, Barros Filho TEP. Intervenções farmacológicas no trauma raquimedular: uma nova terapêutica. *Acta Ortop Bras.* 1997;5:123-36.
- Delamarter RB, Coyle J. Acute management of spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999;7:166-75.
- Jeffery ND, Blakemore WF. Spinal cord injury in small animals 2. Current and future options for therapy. *Vet Rec.* 1999;144:407-13.
- Bracken MB. Pharmacological interventions for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001046.
- Bracken MB. Methylprednisolone and acute spinal cord injury: an update of the randomized evidence. *Spine.* 2001;26:47-54.
- Means ED, Anderson DK, Waters TR, Kal L. Effect of methylprednisolone in compression trauma the feline spinal cord. *J Neurosurg.* 1981;55:200-8.
- Anderson DK, Means ED, Waters TR, Green ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg.* 1982;56:106-13.
- Braughler JM, Hall ED. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. *J Neurosurg.* 1983;59:256-61.
- Hall ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental post traumatic spinal cord ischemia: dose response and time-action analysis. *J Neurosurg.* 1984;61:124-30.
- Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg.* 1992;76:13-22.
- Anderson DK, Saunders RD, Demediuk P, Dugan LL, Braughler JM, Hall ED et al. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1985;2:257-67.
- Constantini S, Young W. The effects of methylprednisolone and the ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. *J Neurosurg.* 1994;80:97-111.
- Chen A, Xu XM, Kleitman N, Bunge MB. Methylprednisolone administration improves axonal regeneration into Schwann cell grafts in transected adult rat thoracic spinal cord. *Exp Neurol.* 1996;138:261-76.
- Blight AR, Zimmer MP. Acute spinal cord injury: pharmacotherapy and drug development perspectives. *Curr Opin Investig Drugs.* 2001;2:801-8.
- Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, John M. Methylprednisolone reduces spinal cord injury in rats without affecting tumor necrosis factor-alpha production. *J Neurotrauma.* 2001;18:533-43.
- Merola A, O'Brien MF, Castro BA, Smith DA, Eule JM, Lowe TG et al. Histologic characterization of acute spinal cord injury treated with intravenous methylprednisolone. *J Orthop Trauma.* 2002;16:155-61.
- Yoon DH, Kim YS, Young W. Therapeutic time window for methylprednisolone in spinal cord injured rat. *Yonsei Med J.* 1999;40:313-20.
- Hsieh YC, Liang WY, Tsai SK, Wong CS. Intrathecal ketorolac pretreatment reduced spinal cord ischemic injury in rats. *Anesth Analg.* 2005;100:1134-9.
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow-up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 1998;89:699-706.