

## Corticoterapia em altas doses no traumatizado medular – benefício ou prejuízo?

*High dose of corticotherapy for spinal cord injuries. Is it a benefit or not?*

*Altas dosis de corticoterapia para lesiones de la médula espinal. ¿Es un beneficio o no?*

**Eurico Bandeira Rodrigues<sup>1</sup>**

**Rui Duarte<sup>2</sup>**

**Ricardo Maia<sup>3</sup>**

**Juvenália Ribeiro<sup>4</sup>**

**Helena Vaz<sup>5</sup>**

**Elso Pereira<sup>6</sup>**

### RESUMO

As sequelas das lesões traumáticas da espinal medula representam um elevado prejuízo pessoal, familiar e social. Desde 1984, foi investigado e proposto o tratamento com succinato sódico metilprednisolona em altas doses, como forma de reverter ou prevenir o agravamento dessas lesões. Apresentamos uma revisão da literatura sobre essa temática. Sabe-se que essa terapêutica tem uma elevada taxa de complicações, mas, acerca das suas vantagens e real eficácia, não existe concordância entre autores de trabalhos. Enquanto uns a defendem, outros chegam a considerar provada a sua total contra-indicação nessa patologia. Já existem, em nível mundial, alguns centros que não fazem a sua administração. Em Portugal é prática generalizada a sua utilização. Não o fazer poderia mesmo ser difícil de defender em situação de litígio. Mas será que estamos mesmo a ajudar os nossos doentes?

### ABSTRACT

*Sequelae of the traumatic injuries to the spinal cord represent a high personal, family and social damage. Since 1984, it has been investigated and considered that the treatment with sodium succinate methylprednisolone in high doses was a solution to revert or to prevent the aggravation of such injuries. We present a revision of literature on this subject. It is well established that this therapeutic has a high rate of complications, but concerning its advantages and real effectiveness, there is no agreement between paper authors. While some defend it, others state that this is a total contraindication in this pathology. There are already some medical centers worldwide that do not use it. In Portugal, the practice of its administration is generalized. Not to do it could be difficult to defend in a litigation situation. But are we really helping our patients with it?*

### RESUMEN

*Las secuelas de las lesiones traumáticas de la médula espinal representan una gran pérdida personal, familiar y social. Desde el 1984, se investigó y se ofreció tratamiento con succinato sódico de metilprednisolona en altas dosis, como una forma de revertir o prevenir el empeoramiento de estas lesiones. Los autores presentan una revisión de la literatura sobre este tema. Se sabe que esta terapia tiene un alto índice de complicaciones. Sin embargo, sobre sus ventajas y eficacia real, no hay acuerdo entre las publicaciones. Mientras que algunas la defienden y otros llegan a tomar como prueba de su contraindicación total en esta patología. Ahora, existen en todo el mundo, algunos centros que no hacen su administración. En Portugal, se encuentra en uso generalizado. No hacerlo sería difícil de defender en situaciones de conflicto. ¿Pero, es esto una real ayuda a nuestros pacientes?*

Serviço de Ortopedia do Hospital de Braga – Portugal.

<sup>1</sup>Assistente Hospitalar de Ortopedia do Hospital de Braga – Portugal.

<sup>2</sup>Interno de Ortopedia do Hospital de Braga – Portugal.

<sup>3</sup>Interno de Ortopedia do Hospital de Braga – Portugal.

<sup>4</sup>Assistente Hospitalar do Hospital de Braga – Portugal.

<sup>5</sup>Assistente Graduada do Hospital de Braga – Portugal.

<sup>6</sup>Chefe de Serviço do Hospital de Braga – Portugal.

Recebido em: 13/10/2010

Aceito em: 31/10/2010

**DESCRITORES:** Traumatismos da medula espinal/quimioterapia; Metilprednisolona/uso terapêutico; Metilprednisolona/efeitos adversos; Eficácia; Morbidade

**KEYWORDS:** Spinal cord injuries/drug therapy; Methylprednisolone/therapeutic use; Methylprednisolone/adverse effects; Efficacy; Morbidity

**DESCRIPTORES:** Traumatismos de la médula espinal/quimioterapia; Metilprednisolona/uso terapêutico; Metilprednisolona/efectos adversos; Eficacia; Morbilidad

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência de traumatismos vertebromedulares está calculada em cerca de 40 casos por milhão de habitantes por ano nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Extrapolando esse número, conclui-se que existem cerca de 400 casos anuais em Portugal. Destes, 40% resultam em lesões completas de tetra ou paraplegia. O grupo mais atingido é o dos homens jovens, em 85%, por razões ligadas a acidentes desportivos, de viação e de trabalho. Topograficamente, a coluna cervical é a mais atingida (55%), seguida pela transição dorsolombar (15%) e a coluna lombar baixa (15%).

Essa patologia tem um custo pesado para a pessoa, a família e a sociedade, devido ao tratamento primário, reabilitação, incapacidade e mortalidade associados. A esperança média de vida decresce, face à restante população, para 84% no doente parapléxico e para 70% no tetrapléxico<sup>2</sup>.

Apesar de estar quase sempre associada a lesões osteoarticulares, a lesão medular pode ocorrer isoladamente (SCIWORA), sendo isso mais frequente em crianças devido à sua maior laxidez ligamentar. As lesões penetrantes são as menos frequentes.

Quando comparada à mortalidade dos doentes lesionados entre 1973 e 1977, ou entre 1993 e 1998, verifica-se uma diminuição da mortalidade no primeiro ano na ordem de 67%. Após o primeiro, inverte-se a tendência, com aumento de 33%, devido à doença respiratória<sup>3</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Na fisiopatologia da contusão medular, temos de considerar uma lesão primária, mecânica, e uma lesão secundária, que evolui nas horas e dias seguintes, levando ao aumento da lesão tecidual. Aqui se encontra a janela de oportunidade para, com algum tipo de tratamento, poder reverter, atenuar ou evitar a progressão da lesão.

A peroxidação de membranas é o elemento irreversível que leva à morte celular, com o aparecimento posterior das cavidades siringomiélicas. Mas existe uma causa multifatorial, de difícil compreensão, que leva à progressão e ao agravamento da lesão<sup>4</sup>.

É precisamente a falta de um conhecimento mais exaustivo em nível bioquímico acerca da fisiopatologia dessa lesão que explica a ausência de tratamentos adequados.

## OS ESTUDOS NASCIS

Com base no conhecimento do tratamento do edema peritumoral em nível cerebral, foi iniciado o estudo do efeito

dos corticoides e outros fármacos sobre a cascata de fenómenos que levam à lesão axonal. O fármaco ideal teria de ter um início de ação rápido e alta solubilidade nos lípidos de membrana, pelo que o succinato sódico de metilprednisolona (SSMP) foi considerado o fármaco de eleição.

Nos Estados Unidos, em 1984, foi levado a cabo um estudo prospectivo de âmbito nacional (NASCIS) para avaliação clínica dos efeitos da administração de SSMP, naloxona ou placebo, durante 24 horas, em doentes com traumatismo medular fechado. O resultados demonstraram uma ineficácia do tratamento, mas concluiu-se que a dose do fármaco era provavelmente baixa. Por isso, iniciou-se um segundo estudo (NASCIS II) com uma dose protocolada de SSMP de 30 mg/kg, na primeira hora, e de 5,4 mg/hora nas restantes 23 horas.

Os resultados obtidos foram considerados bons, e sua divulgação se fez mesmo antes da publicação por motivos alegadamente éticos. Demonstrou-se uma melhoria significativa apenas com a SSMP<sup>5</sup>. Verificou-se a necessidade de administrar a terapêutica antes de passarem oito horas após a lesão inicial, sob pena de agravamento da lesão, por inibição das enzimas que degradam os lípidos membranares peroxidados.

Numa tentativa de alcançar melhores resultados, testou-se a administração da corticoterapia durante 48 horas (NASCIS III). Apesar do benefício anunciado<sup>6</sup>, um aumento das complicações (duas vezes mais pneumonias e quatro vezes mais sépsis) e da mortalidade (seis vezes superior,  $p=0,056$ ) levou outros autores a desaconselharem desde cedo esse esquema terapêutico<sup>7,8</sup>.

## EFEITOS TERAPÊUTICOS E COLATERAIS

É atribuída à SSMP uma atuação na condução de potenciais nervosos. O efeito neuroprotetor seria o resultado das ações anti-inflamatórias, inibição da peroxidação de lípidos de membrana e inibição do influxo de cálcio.

Por outro lado, outros estudos afirmam que a SSMP tem efeitos negativos, tais como a inibição da sinaptogénese e a atenuação das respostas regenerativas neuroaxonais. Existem ainda dados que sugerem um efeito negativo na sobrevivência e plasticidade neuronais, claramente contraditórios com outros estudos que sugerem potencial inibição da activação da caspase-3 e melhoria do crescimento axonal em enxertos de células de Schwann *in vitro*<sup>9</sup>.

## COMPLICAÇÕES DA CORTICOTERAPIA

São bem conhecidas, não oferecem dúvidas nem discordância. Está claramente descrito um aumento da incidência de in-

fecções, sépsis, complicações respiratórias, tromboembolismo pulmonar, hemorragia digestiva e pancreatite, assim com um agravamento do prognóstico dos doentes com traumatismo craneoencefálico associado. Existe ainda a possibilidade de mascarar a clínica de um quadro de rotura de víscera oca.

Existem outros efeitos graves, dependentes da dose. A janela terapêutica é estreita, por isso deve haver rigor na dose administrada. Dose baixas não atuam e doses altas são prejudiciais, causando acumulação de lactatos por metabolismo anaeróbio, aumentando a lesão. Ora, num contexto de urgência, o peso é invariavelmente estimado, levando a erros.

Para a administração na grávida e no doente pediátrico, não existem estudos. Mas, paradoxalmente, existem recomendações da utilização das mesmas doses do adulto nas crianças.

## OS TRABALHOS A FAVOR

A maioria dos estudos conduzidos nessa área são de experimentação animal, testando fármacos, vias de administração e condições não aplicáveis à prática clínica. Dos 33 estudos publicados, apenas 4 são ensaios clínicos válidos<sup>10-13</sup>. Metade deles é do mesmo grupo de autores que publicaram os resultados dos estudos NASCIS. Existem outros autores que lhes teceram críticas fortes, por falhas na randomização e na análise dos dados.

## OS TRABALHOS CONTRA

Dos 22 estudos publicados, 8 são ensaios clínicos válidos<sup>14-17</sup>. Os autores declaram que não conseguem reproduzir os bons resultados anunciados originalmente e que as complicações têm uma expressão inaceitável face a uma aparente ausência de benefício.

Defendem que a melhoria do prognóstico alcançada nos últimos anos está única e exclusivamente relacionada com as melhorias do tratamento médico de suporte e nomeadamente com a antibioterapia.

Sayer et al.<sup>18</sup>, numa meta-análise, tecem duras considerações aos estudos NASCIS II:

- só incluídos scores motores do lado direito;
- apenas 30% (487) dos doentes foram incluídos na análise estatística;
- artefatos estatísticos (por exemplo: doentes tratados com placebo nas primeiras oito horas tiveram pior resultado que doentes tratados com placebo após as oito horas);

- tratamento médico e/ou cirúrgico variável consoante centros;
- benefício em doentes com lesão completa sem significado clínico;
- em relação a lesões incompletas, o benefício observado verificou-se numa amostra demasiado pequena (17 casos – 22 controle);
- sem critério mínimo de déficit motor (inclui doentes com função motora preservada);
- sem estratificação por nível lesional vertebral.

Por isso, várias instituições e países, à volta do mundo, não administram essa terapêutica, com exceção dos Estados Unidos, provavelmente por imperativos legais.

## O FUTURO

Algumas terapias estão a ser estudadas *in vitro*, com resultados promissores, e têm de ser estudadas *in vivo*, de modo a determinar a sua aplicabilidade na clínica. As principais vertentes atuais procuram a regeneração neuronal por meio de quatro áreas principais<sup>19</sup>: a remoção ou bloqueio de fatores inibidores; o uso de neurotrofinas e outros fatores de crescimento; o transplante de tecido neuronal; a terapia com células-mãe.

Atualmente, não existe nenhuma evidência comprovada do benefício da terapêutica com SSMP, pelo que está classificada no nível 3, como uma opção<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

Não existem trabalhos prospectivos mais recentes sobre essa matéria. É lícito pensar que não existem certezas sobre os reais benefícios que a terapêutica com SSMP traz aos nossos doentes. Pelo contrário, está bem definido o prejuízo adicional que daí pode advir.

Uma dúvida resta: estamos a ajudar ou a prejudicar o nosso doente com esse tratamento? Será que a sua administração não serve apenas para tranquilizar o médico quanto à sua incapacidade para o tratamento médico dessa patologia?

Em Portugal, em situação de litígio judicial, pode ser difícil justificar a não administração do fármaco. Uma opção dessas teria de ser assumida em nível institucional, pelos prováveis problemas associados a uma opção assumida individualmente. Felizmente, a nossa comunidade médica já começa a colocar essa questão, podendo daí resultar uma mudança.

## REFERÊNCIAS

1. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal Cord Injury Facts & Figures at a Glance 2008. 2008. [cited 2010 Oct 31]. Available from: <http://www.spinalcord.uab.edu/show.asp?durki=116979>
2. Yeo JD, Walsh J, Rutkowski S, Soden R, Craven M, Middleton J. Mortality following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998;36(5):329-36.
3. DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(11):1411-9.
4. Faden AI. Experimental neurobiology of central nervous system trauma. *Crit Rev Neurobiol*. 1993;7(3-4):175-86.
5. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med*. 1990;322(20):1405-11

6. Bracken MB. Pharmacological interventions for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001046.
7. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriated standard of care. *J Neurosurg*. 2000;93(Suppl 1):1-7.
8. Qian T, Campagnolo D, Kirshblum S. High-dose methylprednisolone may do more harm for spinal cord injury. *Med Hypotheses*. 2000;55(5):452-3.
9. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx*. 2004;1(1):80-100.
10. Tsutsumi S, Ueta T, Shiba K, Yamamoto S, Takagishi K. Effects of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study of high-dose methylprednisolone therapy on acute cervical spinal cord injury-results in spinal injuries center. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(26):2992-6, discussion 2997.
11. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD001046.
12. Bracken MB. Pharmacological intervention for acute spinal cord injury: Cochrane review. *The Cochrane Library*; 2001; Issue 1.
13. Otani K, Abe H, Kadoya S, Nakagawa H, Ikata T, Tominaga S, et al. Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury. *Sekitsui Sekizui J*. 1996 ;7:633-47.
14. Hurlbert RJ. The role of steroids in acute spinal cord injury: an evidence-based analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(24 Suppl):S39-46.
15. Hugenholtz H, Cass DE, Dvorak MF, Fewer DH, Fox RJ, Izukawa DM, et al. High-dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury – only a treatment option. *Can J Neurol Sci*. 2002;29(3):227-35.
16. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmerias F, Wiart L, Sztark F, Lassié P, et al. Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998;17(2):114-22.
17. American Spinal Cord Association. Standard for neurological classification of spinal cord patients. Chicago: The American Spinal Cord Association; 1992.
18. Sayer FT, Kronvall E, Nilsson OG. Methylprednisolone treatment in acute spinal cord injury: the myth challenged through a structured analysis of published literature. *Spine J*. 2006;6(3):335-43.
19. Yuan Q. Review: strategies for neuronal regeneration after spinal cord injury. *JYI*. 2005;13( 2). [cited 2010 Oct 31]. Available from: <http://www.jyi.org/research/re.php?id=336>
20. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: not a standard of care. *CMAJ*. 2003;168(9):1145-6.

---

### Correspondência

Eurico Bandeira Rodrigues

Serviço de Ortopedia do Hospital de Braga

Largo Carlos Amarante

Apartado 2.242

4700-308 – Braga, Portugal

E-mail: [eurico.bandeira@gmail.com](mailto:eurico.bandeira@gmail.com)

---