

Corticoterapia no trauma raquimedular: controvérsias

Use of steroids in spinal cord injury: controversies

Guilherme Teixeira Pereira¹, Marcella Menezes Andrade¹, Mariana Campos Palma¹, Paula Athayde Braga Machado¹, Paula Carvalho Pinto Guimarães¹, Piero Menotti Orlandi¹, Rafaela Drumond Araújo¹, Talles Guilherme Almeida Castro¹, Alexandre Varella Giannetti²

RESUMO

Os acidentes traumáticos representam as principais causas de morte em pessoas entre 19 e 39 anos. O trauma raquimedular (TRM), em especial, é responsável por elevada morbimortalidade, principalmente em homens. Isso representa grande impacto econômico e social para o indivíduo e a sociedade. O mecanismo primário de insulto à medula espinhal no TRM é mecânico, causando concussão medular, em alguns casos, com breve e transitória sintomatologia neurológica; ou em casos mais graves, com perda completa e permanente. O uso de metilprednisolona em lesões medulares agudas é recomendado como opção de tratamento mas não como terapia padrão, devido esta opção ser discutida caso a caso. Este artigo revisa a abordagem em relação ao TRM em busca de consenso no tocante à sua abordagem.

Palavras-chave: Traumatismos da Medula Espinal; Quadriplegia; Emergências.

ABSTRACT

The spinal cord injury (SCI) is responsible for high morbidity and mortality, especially in young productive men. This creates a serious economic and social impact on the individual, and also on the society. The primary mechanism of injury in the SCI is mechanic, sometimes causing spinal cord concussion, with short and transitory neurological symptoms, or in worst cases causing complete and permanent damage. Since the 1960's, animal and human studies are being made to discover a drug that prevents or reduces the neurologic deficit in the SCI. The National Acute Spinal Cord Injury (NASCIS) is composed of three multicentric randomized studies which had high impact on the scientific literature. The NASCIS II defends that the use of high doses of metilprednisolone, if given inside eighth hours after the injury, could minimize the deficits associated with the SCI. However, there are many controversies and critics to the results. Although the evidences of important adverse effects are more reliable than the evidences which suggest clinical benefits, the use of metilprednisolone in the acute spinal cord injury is recommended as a treatment option, and not the standard treatment. In conclusion, the treatment decision to patients victims of SCI is up to the physician responsible for the case.

Key words: Spinal Cord Injuries; Quadriplegia; Emergencies.

INTRODUÇÃO

O traumatismo raquimedular (TRM) acomete cerca de 40 milhões de pessoas anualmente em todo o mundo. As vítimas são principalmente adultos jovens (20-35 anos de idade), sendo quatro vezes mais frequente em homens do que em mulheres.¹ As principais causas de TRM são acidentes automobilísticos, queda de altura,

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Professor, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Talles Guilherme Almeida Castro
Av. Professor Alfredo Balena, 190
Bairro: Santa Efigênia
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130-100
Email: tallescastro@uol.com.br

acidente por mergulho em água rasa e ferimentos por arma de fogo.²

O mecanismo primário de lesão à medula espinhal no TRM é mecânico, causando concussão medular, em alguns casos, com breve e transitória sintomatologia neurológica; ou, em casos mais graves, com lesão completa e permanente. A lesão primária é seguida por dano secundário ao tecido. Nesta situação, ocorrem alterações de perfusão microvascular. Petéquias e trombose intravascular em combinação com vasoespasmos de vasos intactos e edema no local da lesão causam hipoperfusão local e isquemia. Há formação de radicais livres que alteram o metabolismo celular, causando morte celular por necrose e apoptose. Ocorre após o trauma, em área próxima da lesão, aumento dos níveis extracelulares de glutamato e aminoácidos excitatórios que provocam excitotoxicidade e podem induzir a morte de neurônios.^{3,4} A lesão secundária à medula espinhal progride nas primeiras horas após o trauma. O tratamento durante essa “janela de tempo” tem o potencial de prevenir ou reduzir a lesão neurológica.⁵

Vários estudos em animais e humanos tentam descobrir alguma droga que previna ou reduza a lesão neurológica no TRM, entretanto, são controversos. O estudo *The National Acute Spinal Cord Injury* (NASCIS II) defende que a administração de altas doses de metilprednisolona até oito horas após o trauma pode minimizar os efeitos dessas lesões. Esta revisão objetiva avaliar esses estudos.¹⁻⁶

DISCUSSÃO

Os corticosteroides, principalmente a metilprednisolona, foram muito estudados em animais com lesões da medula espinhal. Embora o seu mecanismo de ação não seja completamente conhecido, sabe-se que eles têm o potencial de estabilizar a estrutura da membrana celular. Além disso, mantêm a barreira hematoencefálica íntegra, reduzindo o edema vasogênico, diminuem o fluxo sanguíneo medular, alteram as concentrações dos eletrólitos no local da lesão, inibem a liberação de endorfina, diminuem os danos causados pelos radicais livres e limitam a resposta inflamatória pós-traumática.⁷

O primeiro estudo feito em humanos foi o NASCIS I, publicado em 1984, nos Estados Unidos. Ele comparou a eficácia da administração de um *bolus* de 100 mg seguidos de 1.000 mg diários por 10 dias de metilprednisolona em 330 pacientes com

lesão aguda na medula espinhal. Os pacientes foram acompanhados por seis semanas e seis meses depois da lesão. Não houve grupo-controle. Os resultados mostraram ineficácia no tratamento, mas concluiu-se que as doses usadas foram baixas.⁷

Em 1990, um segundo estudo (NASCIS II) foi publicado. Nele, foi usada a dose protocolada de metilprednisolona (30 mg/kg, na primeira hora, e 5,4 mg/hora nas 23 horas restantes).^{7,8} Participaram desse estudo 487 pacientes: 162 receberam metilprednisolona, 154, naloxona (um antagonista opioide que mostrou resultados promissores em animais) e 171 formaram o grupo-controle, que recebeu placebo.⁵ A força muscular foi avaliada em sete grupos musculares numa escala de um a cinco e a função sensitiva por toque leve e agulhada nos dermatômos principais. O resultado obtido foi significativa melhora na função muscular (mudança na escala neurológica do lado direito do corpo apenas, $p=0,03$) e na sensação (agulhada, $p=0,02$; toque leve, $p=0,03$) nos pacientes que fizeram uso de metilprednisolona até oito horas após a lesão, comparado com aqueles que receberam o mesmo medicamento após oito horas da lesão, naloxona ou placebo. Estes resultados foram obtidos após seis meses de acompanhamento. Nenhuma diferença foi observada posteriormente às seis semanas de acompanhamento.⁸ Depois de um ano do estudo, foi feito acompanhamento dos pacientes que receberam metilprednisolona até oito horas após a lesão. Destes, 62 haviam obtido melhora na escala da avaliação motora do lado direito do corpo. A melhora foi obtida nos pacientes com plegia e perda sensitiva completa e naqueles com paresia e perda sensitiva variável. Os autores concluíram que o tratamento com metilprednisolona até oito horas após as lesões causa melhora na evolução neurológica e, por isso, indicam o tratamento com esse fármaco se iniciado até oito horas da lesão.⁸

Embora o NASCIS II tenha obtido resultado significativo, muitas críticas foram feitas a esse estudo: as análises estatísticas para a obtenção do resultado não foram divulgadas; não foi explicado como o valor de corte para o tempo após lesão (oito horas) foi estipulado; o estudo não levou em conta o tipo de tratamento que cada paciente recebeu, como medidas de profilaxia da trombose venosa profunda, controle da pressão arterial, cuidados com a função respiratória, bem como se fizeram cirurgia ou não.^{9,10} A falta de avaliação do lado esquerdo e de todo o corpo também não é entendida.⁸ Uma crítica importante feita ao NASCIS II é que esse trabalho não revela se

a melhora na função motora testada foi clinicamente significativa. Coleman WP *et al.*¹⁰ acrescentam que, dos pacientes que obtiveram melhora na função neurológica, 62 deles fizeram uso de metilprednisolona e 67 eram do grupo que fez uso do placebo. Além disso, o grupo que recebeu placebo antes de oito horas após o trauma obteve resultado ruim quanto à evolução neurológica, pior que o grupo que recebeu metilprednisolona até oito horas pós-lesão, mas esse resultado também foi pior do que o do grupo que recebeu placebo depois das oito horas do trauma. Logo, o resultado positivo obtido pelo grupo que recebeu o medicamento pode ter sido causado por uma fraqueza no grupo que recebeu placebo e não por uma vantagem no uso da metilprednisolona.¹⁰

Apesar das críticas, o NASCIS II é o estudo que mostra vantagens quanto ao uso de corticosteroides no tratamento das lesões medulares. Ele revela que é necessário o tratamento rápido e que é mais eficaz em lesões mais graves na medula espinhal.⁸

Tentando alcançar melhores resultados, em 1997 foi publicado o NASCIS III. Nesse estudo, foi feito o tratamento com metilprednisolona por 48 horas e comparado com um grupo de pacientes que recebeu o mesmo tratamento, mas por 24 horas (como foi feito no NASCIS II).^{7,8} Foi obtida melhora na função motora dos pacientes tratados por 48 horas, se o esquema era iniciado entre três e oito horas após a lesão. Os autores do NASCIS III recomendam que, se a lesão ocorrer até três horas, deve-se usar o esquema terapêutico por 24 horas; de três a oito horas, usar o esquema de 48 horas de duração.⁷ Apesar do benefício anunciado, aumento das complicações (duas vezes mais pneumonias e quatro vezes mais sepse) e da mortalidade (seis vezes superior, $p=0,056$) levou outros autores a desaconselhar o esquema terapêutico de 48 horas.^{7,8,11}

Um ponto forte dos estudos NASCIS foi a capacidade de recrutar centenas de pacientes, possível devido ao tamanho da população, à alta incidência de lesões agudas de medula espinhal e ao interesse por esse tipo de pesquisa nos Estados Unidos. Apesar de os resultados serem estatisticamente significantes, foram alvo de críticas em alto número de metanálises, revisões e comentários feitos por neurologistas e neurocirurgiões experientes. Estudos clínicos realizados em outras partes do mundo incluíram reduzido número de pacientes, o que limita sua comparabilidade com os NASCIS⁵.

Com isso, torna-se complicado não seguir os protocolos dos estudos NASCIS, apesar de seus resultados não serem tão reprodutíveis na prática

clínica. Em pesquisa realizada por Eck *et al.*, 90,5% dos neurocirurgiões utilizavam corticoides em lesões agudas de medula espinhal, mas apenas 24% acreditavam que tinha algum benefício clínico.¹² A questão principal é como não utilizar estes medicamentos à luz dos conhecimentos atuais sem que isso traga problemas médico-legais.

Em questionário realizado no Canadá verificou-se que do ano 2001 ao ano 2005 houve inversão do padrão de uso da metilprednisolona no trauma agudo da medula espinhal; 76% dos cirurgiões não prescrevem mais a metilprednisolona e 80% estavam confortáveis com a literatura disponível no momento para subsidiar sua prática médica.¹³

Embora as evidências de efeitos adversos importantes sejam mais consistentes que as que sugerem benefícios clínicos, o uso de metilprednisolona em lesões medulares agudas é recomendado como opção de tratamento, e não como tratamento padrão.⁸

CONCLUSÃO

Ainda não há consenso sobre o uso de corticosteroides no tratamento do TRM. Alguns autores recomendam o uso desses fármacos no máximo nas primeiras oito horas após a lesão. Os autores que defendem a não utilização dos corticoides também não provaram que o tratamento seria prejudicial aos doentes. Ademais, a utilização dessa terapia não é isenta de efeitos adversos, o que faz necessária a monitorização do paciente, alertando para os sinais de complicações, a fim de minimizar a morbimortalidade do trauma e de seu tratamento. Cabe aos médicos assistentes a decisão terapêutica para o paciente com trauma raquimedular, considerando os benefícios e riscos potenciais.

REFERÊNCIAS

1. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1):CD001145.
2. Delfino HLA. Trauma raquimedular. *Rev Med Ribeirão Preto.* 1999; 32:388-400.
3. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J.* 2004; 4(4):451-64.
4. Gebrin AS, Cristante AF, Marcon RM, Silva CF, Barros TEP. Intervenções farmacológicas no trauma raquimedular: uma nova visão terapêutica. *Acta Ortop Bras.* 1997; 5(3):123-36.

5. 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; 4:335-43.
6. Frampton AE, Eynon CA. High dose methylprednisolone in the immediate management of acute, blunt spinal cord injury: what is the current practice in emergency departments, spinal units, and neurosurgical units in the UK? *Emerg Med J.* 2006; 23:550-3.
7. Rodrigues EB, Duarte R, Maia R, Ribeiro J, Vaz H, Pereira E. Corticoterapia em altas doses no traumatizado medular – benefício ou prejuízo? *Rev Coluna.* 2010; 9(4):462-5.
8. Hadley MN, Walters BC, Grabb PA. Pharmacological therapy after acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 2002; 50(Suppl):63-72.
9. Hanigan WC, Anderson RJ. Commentary on NASCIS-2. *J Spinal Disord.* 1992; 5:125-31.
10. Coleman WP, Benzel D, Cahill DW, et al. A critical appraisal of the reporting of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *J Spinal Disord.* 2000; 13(3):185-99.
11. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriated standard of care. *J Neurosurg.* 2000; 93(Suppl 1):1-7.
12. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Questionnaire survey of spine surgeons on the use of methylprednisolone for acute spinal cord injury. *Spine.* 2006; 31(9):E250-3.
13. Hurlbert RJ, Hamilton MG. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: 5-year practice reversal. *Can J Neurol Sci.* 2008; 35(1):41-5.