

UTILIZAÇÃO DE METILPREDNISOLONA NO TRATAMENTO DO TRAUMA RAQUIMEDULAR

USE OF METHYLPREDNISOLONE IN THE TREATMENT OF RAQUIMEDULAR TRAUMA

Duan C. R. Ledo¹

Gabriel S. A. Jardim¹

Dâmaris Cabral¹

Daniel C. Machado¹

Daniel P. M. Dias¹

Deborah R. Salgado¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Anamarina C. B. Brito²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A lesão da medula espinhal traz consequências devastadoras para o paciente e para o sistema público de saúde. A principal ação da metilprednisolona (MP) na lesão medular é a inibição do radical de oxigênio e seu efeito anti-lipídico por oxidação. Tendo em vista que a utilização da MP na abordagem clínica, assim como seu mecanismo de ação, ainda é controversa, notamos a necessidade de realizar esta revisão literária para esclarecer se é ou não recomendável a sua utilização no trauma raquimedular.

Objetivo: Avaliar se o uso da metilprednisolona é benéfico no tratamento do trauma raquimedular.

Métodos: os artigos foram encontrados utilizando duas bases de dados, a EBSCOhost e PubMed, sendo utilizados ao todo 18 artigos que respondiam à pergunta "A metilpredinisona é benéfica para o tratamento do trauma raquimedular?"

Discussão: Um dos principais obstáculos dos estudos que apoiavam a utilização da metilpredinisona como terapêutica no trauma raquimedular era a dificuldade em dizer se o benefício clínico seria vantajoso, ou não, em relação as complicações decorrentes, seu risco e seu

baixo efeito terapêutico comprovado. Portanto, alguns artigos não apoiam a MP como opção para terapia, não sendo mais utilizada na lesão medular aguda em decorrência de seu baixo grau de recomendação, grau 1.

Conclusões: O uso de MP atualmente deve ser abolido até que apareçam estudos com bom grau de evidência comprovando sua eficácia.

Descritores: Prednisolona; Traumatismos da Medula Espinal; Tratamento Farmacológico

ABSTRACT

Background: Spinal cord injury has devastating consequences for the patient and for public health system. The main action of methylprednisone (MP) in the spinal cord injury is the inhibition of the oxygen radicals and its anti-lipid effect by oxidation. Considering the use of MP in the clinical approach, as well as its mechanism of action, is still controversial, we noted the need to carry out this literary review to clarify whether or not its use in spinal cord trauma is feasible.

Aims: Evaluate whether the use of methylprednisone is beneficial in the treatment of spinal cord trauma.

Methods: This research was made with articles from two databases, EBSCOhost and PubMed, with a total of 18 articles answering the following question: "Is Methylpredinisona beneficial to the treatment of spinal cord trauma?"

Discussion: One of the main obstacles of the studies that supported the use of methylprednisone as a therapy in spinal cord trauma was the difficulty in affirming its clinical benefit over its complications and risks. Therefore, some articles do not support MP as an option for therapy, and is no longer used in acute medullary injury due to its low degree of recommendation, grade 1.

Conclusions: The use of MP currently should be abolished until studies appear with a higher degree of evidence proving its effectiveness.

Keywords: Prednisolone; Spinal cord injuries; Drug therapy.

INTRODUÇÃO

A lesão da medula espinhal traz consequências devastadoras para o paciente e para o sistema público de saúde. Afeta cerca de 12.400 pessoas anualmente nos Estados Unidos e por consequência das graves deficiências causadas por esta lesão o custo para cada paciente ao longo da vida fica em torno de U\$ 1.100.000 a U\$ 4.500.000 1. A lesão medular aguda é caracterizada por duas fases patológicas, a primária e a secundária. A lesão primária é causada por trauma mecânico direto, já a lesão secundária é ocasionada por uma reação à lesão primária 2.

Diversos estudos demonstram as possíveis ações da metilprednisolona (MP) na lesão medular, tais como redução do nível de catecolaminas no tecido lesionado, melhora na condução do estímulo nervoso e na transmissão reflexa das sinapses espinais além de regular o fluxo sanguíneo na medula espinhal, expandindo os pequenos vasos e prevenindo a sua contração. Além disso, a principal ação da MP na lesão medular é a inibição do radical de oxigênio e seu efeito anti-lipídico por oxidação 3. Alguns efeitos colaterais da utilização da MP são infecção da ferida, hiperglicemia e hemorragia gastrointestinal. Somado a isto, a utilização da MP predispõe o paciente a infecções respiratórias e urinária, além de sepse e miopatia induzida por esteroides 4.

Vários métodos já foram propostos para o tratamento da lesão raquimedular, contudo somente a aplicação de altas doses de metilprednisolona foi introduzida na prática clínica. Os estudos nacionais sobre lesões na medula espinhal aguda (NASICIS) II e III nos anos 90 tornaram essa terapia amplamente conhecido pelo mundo, mas logo tornou-se alvo de controvérsias e críticas 5. Em 2002 a Joint Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves (AANS/CNS) comitê de Diretrizes relatou que o tratamento com MP por 24 ou 48 horas é uma opção de tratamento para lesão medular aguda, contudo em 2013 este comitê foi atualizado relatando que a administração de MP não seria mais viável como terapia na lesão medular aguda 1.

Dessa forma, atualmente algumas diretrizes não recomendam o uso rotineiro de metilprednisolona na lesão da medula espinhal, mas apesar disto pela variabilidade do nível da lesão e de sua gravidade, além do fato de que a maioria dos estudos tem deficiências metodológicas, alguns médicos não tem uma conclusão definitiva se deve ou não ser utilizada esta terapia 1.

Tendo em vista que a utilização da MP na abordagem clínica, assim como seu mecanismo de ação, ainda é controverso devido efeitos que contribuem para uma melhora da lesão aguda medular em comparação com seus efeitos colaterais, notamos a necessidade de realizar esta revisão literária para esclarecer se é ou não viável a sua utilização no trauma raquimedular.

OBJETIVO

Avaliar se o uso da metilprednisolona é benéfico no tratamento do trauma raquimedular.

MÉTODOS

Para construção dessa revisão de literatura foram escolhidos três descritores no DeCs: Prednisolone, Spinal cord injuries e Drug therapy. Estes descritores foram utilizados na plataforma PubMed no dia 24/04/2018 separados pelo operador booleano AND e com os filtros 5 years e humans, sendo encontrado ao total 28 artigos. Foi utilizada também nesta mesma data a plataforma EBSCO host, com os mesmos descritores e operador booleano, sendo encontrado 2 artigos. Na PubMed foram excluídos 11 artigos, e na EBSCO host 1, pois não respondiam à pergunta: A metilpredinisona é benéfica para o tratamento do trauma raquimedular? Sendo utilizado um total de 18 artigos

DISCUSSÃO

Avaliando os 20 artigos que foram selecionados, foi observado que um dos principais obstáculos dos estudos que apoiavam a utilização da metilpredinisona como terapêutica no trauma raquimedular era a dificuldade em dizer se o benefício clínico era vantajoso, ou não, em relação as complicações decorrentes de seu uso. Tendo em vista que a melhora neurológica demonstrada pelos pacientes, na maioria das vezes, foi acompanhada de efeitos colaterais graves, a comunidade médica permanece em dúvida quanto a utilização da MP, apesar de seu uso rotineiro 6.

Foi observado não haver melhora da função motora após a utilização da MP em bolus nos pacientes vítimas de trauma raquimedular agudo.6 Em outro estudo, no qual participaram 1260 pacientes, uma melhora sensorial, mas não motora, foi encontrada, contudo, isto foi atribuído a um possível efeito do acaso sobre o estudo, gerando controvérsias quanto ao real efeito terapêutico da MP 4.

Simultaneamente à realização de outros estudos, a MP não apresentou maiores riscos para úlcera de decúbito, sepse, trombose venosa, infecção do trato urinário e respiratório, apesar de aumentar as chances de ocorrer hemorragia gastrointestinal. Contudo, neste mesmo estudo, foi percebido um alto risco de viés e imprecisão em relação aos efeitos colaterais observados durante a internação dos pacientes acometidos 7.

Devido as controvérsias em relação a MP, alguns estudos tem buscado outras formas terapêuticas para o trauma medular agudo, tal como a utilização da Eritropoetina a qual foi comparada com a MP em pacientes com idade entre 18 e 65 anos após lesão de C5 a T12 estáveis hemodinamicamente, o qual mostrou que a eritropoetina é superior ao MP nos estudos primários, mas concluiu que ainda é preciso estudos mais aprofundados sobre o tema 8. Além deste estudo, o NASCIS II comparou o uso da MP em altas doses com o antagonista opioide nalaxona e com placebo, contudo foi encontrada eficácia limitada dentre estes fármacos 9. Já o NASCIS III avaliou a eficácia do mesilato de tirilazad em relação à MP, não sendo encontrada diferenças entre ambas as drogas 9.

Diversas pesquisas tem demonstrado que o MP seria capaz de retardar o dano secundário na lesão raquimedular aguda por meio da inibição da peroxidação, inflamação e isquemia 10. É dito que após 1 hora da aplicação da MP, há redução considerável dos núcleos picnóticos, associado a aumento da quantidade de astrócitos e oligodendrócticos sobreviventes na região ventrolateral da matéria branca 6.

Em um dos estudos, a idade dos pacientes utilizados estava entre 0 e 17 anos, sendo a maioria homens e brancos. Tendo como tempo de observação o período de 51 dias. Foi observada mínima diferença entre o grupo tratado com esteroides e aquele sem o medicamento sugerido. Por outro lado, os pacientes em uso de esteróides, com ou sem lesão medular, obtiveram um menor tempo de internação e menor escore de gravidade de lesão quando comparados ao grupo sem esteroides 11. Além disso, ao se comparar a evolução clínica de pacientes tratados com MP e pacientes sem esta terapia, observou-se uma melhora considerável no grupo tratado com o medicamento, evidenciando uma melhora na força motora e de contração esfíncteriana em contradição ao grupo sem o tratamento, no qual não houve uma melhora tão pronunciada. No relatório da associação americana de lesão medular aguda citado pelo estudo, o uso de MP em altas dosagens seria de grande valia para a melhora das funções da coluna vertebral e seria, ainda, a primeira escolha no tratamento de danos medulares 3.

Em uma das pesquisas, cirurgiões ortopédicos e neurocirurgiões foram entrevistados quanto a sua crença na eficácia da MP e também nos seus benefícios neurológicos. Os resultados mostrados foram que 30,4% destes médicos utilizam a MP como padrão institucional e 36,7% utilizam por motivos médico-legais. Além disso, foi observado que cerca de 40% dos usuários de MP tem efeito benéfico clínico segundo os ortopedistas 12. Um questionário entregue a cirurgiões de coluna (ortopedistas e neurocirurgiões) sobre a utilização de esteroides na lesão da medula espinhal observou que não houve diferenças entre o uso de esteroides na lesão espinhal cervical completa e incompleta, tendo os mesmos resultados a nível de coluna toracolombar. Contudo, aproximadamente 50% dos cirurgiões utilizaram o protocolo NASCIS II, que indica a utilização de 30 mg/kg de MP em bolus, seguida de uma infusão de 5,4mg/kg/h durante 24 horas. Foi observado também que alguns cirurgiões não acreditam na eficácia deste tratamento 5.

Em estudo realizado em pacientes com trauma de medula espinhal aguda, enquanto eram ajustados fatores de confusão potenciais, não foi observado associação entre a exposição ao MP e melhora no escore motor da Associação Americana de Lesões Medulares (ASIA) ou no escore motor da medida de independência funcional (MIF). Também não foi observada resposta diferencial à terapia com MP entre os pacientes estudados neste coorte. Além disso, nenhuma associação com risco aumentado de infecção ou complicações GI no período de 30 dias foi observada entre os receptores de MP e os não-receptores 1.

Relatório publicado no The Lancet afirma que há consequências inesperadas e potencialmente prejudiciais quanto ao uso empírico de altas doses de metilprednisona 13. Efeitos colaterais nocivos foram notados tais como infecção da ferida, hiperglicemia que requer a administração de insulina e hemorragia gastrointestinal. Além disso foi observado que em pacientes com trauma de cabeça que recebem altas doses de MP tem aumento da mortalidade independente da gravidade da lesão 4. Outro estudo relatou não haver diferenças de evolução para melhora nas etapas iniciais entre os grupos tratados com MP (pacientes com NASCIS - II) e aqueles sem a terapia com esteróides (grupo controle). Os pacientes com NASCIS - II que não receberam a terapia com MP apresentaram tempo consideravelmente maior de lesão até sua primeira avaliação 14-15.

A terapia com MP por 1 ou dois dias seria uma opção, porém evidências encontradas demonstram que os efeitos colaterais seriam mais frequentes e confiáveis quanto a sua ocorrência do que o próprio suposto efeito benéfico do medicamento. no entanto, o mesmo estudo afirma a existência de um efeito positivo quanto ao uso da MP na lesão de medula espinhal para a descompressão desta em pacientes com lesão de coluna cervical. Portanto, o estudo não contraindica nem indica seu uso, deixando ainda mais dúvidas a serem esclarecidas 16.

O tratamento com metilprednisolona para lesão medular aguda foi introduzido como tratamento para lesões medulares agudas (LMA) na década de 1980. Na época, o tratamento não demonstrou melhora neurológica em comparação com o grupo controle e complicações infecciosas foram documentadas 17.

Em 2002, a terapia com MP em altas doses no período inicial de um ou dois dias era recomendada para o tratamento de lesões medulares agudas, sendo utilizado mesmo com os efeitos colaterais já então relatados, devido seu alto benefício clínico descrito. No entanto, em uma atualização de 2013 a MP já não é mais uma opção para terapia, não sendo mais utilizada na lesão medular aguda em decorrência de seu baixo grau de recomendação, grau 1 18.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos abordados nesse artigo, podemos concluir que o uso de MP atualmente deve ser abolido até que apareçam estudos com bom grau de evidência comprovando sua eficácia. Isto dado ao fato de que os poucos estudos relatando seu benefício são de baixo grau de confiabilidade e estão relacionados com o acaso, enquanto aqueles que o contraindicam o associam a grandes complicações que sobrepujam seu benefício. Dessa forma, é necessário a realização de mais estudos quanto seu real efeito terapêutico, correta utilização e terapias substitutas.

REFERÊNCIAS

1. Sunshine JE, Dagal A, Burns SP, Bransford RJ, Zhang F, Newman SF, et al. Methylprednisolone Therapy in Acute Traumatic Spinal Cord Injury: Analysis of a Regional Spinal Cord Model Systems Database. *Anesth Analg*. April 2017. 124(4): 1200-1205.
2. Kamiya K. Koda M. Furuya T. Kato K. Takahashi H. Sakuma T. et al. Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control. *Eur Spine J*. 2015. 24(5), 963-967.
3. Dayong X, Libin Y, Yunpeng L, Yongqiang S. Clinical study of ganglioside (gm) combined with methylprednisolone (mp) for early acute spinal injury. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 2015 março, 28(2):701-704.
4. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE. Et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2015. 76(suppl_1), S71-S83.
5. Miekisiak G, Kloc W, Janusz W, Kaczmarczyk J, Latka, D, Zarzycki D. Current use of methylprednisolone for acute spinal cord injury in Poland: survey study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. February 2014. 24(1): 269-273.

6. Sámano C, Nistri A. Mechanism of neuroprotection against experimental spinal cord injury by riluzole or methylprednisolone. *Neurochemical research*. 2019. 44(1), 200-213.
7. Evaniew N, Belley-Côté EP, Fallah N, Noonan VK, Rivers CS, Dvorak MF. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurotrauma*. 2016. 33(5), 468-481.
8. Dalla Costa D, Beghi E, Carignano P, Pagliacci C, Faccioli F, Pupillo E, et al. Tolerability and efficacy of erythropoietin (EPO) treatment in traumatic spinal cord injury: a preliminary randomized comparative trial vs. methylprednisolone (MP). *Neurol Sci*. 2015. 36(9), 1567-1574.
9. Karsy M, & Hawryluk G. Pharmacologic management of acute spinal cord injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2017. 28 (1), 49-62.
10. Bydon M, Lin J, Macki M, Gokaslan ZL, & Bydon A. The current role of steroids in acute spinal cord injury. *World Neurosurg*. 2014. 82(5), 848-854.
11. Caruso MC, Daugherty MC, Moody SM, Falcone RA, Bierbrauer KS, & Geis, et al. Lessons learned from administration of high-dose methylprednisolone sodium succinate for acute pediatric spinal cord injuries. *J Neurosurg Pediatr*. Outubro 2017. 567-574.
12. Schroeder, G. D., Kwon, B. K., Eck, J. C., Savage, J. W., Hsu, W. K., & Patel, A. A. (2014). Survey of cervical spine research society members on the use of high-dose steroids for acute spinal cord injuries. *Spine*, 39(12), 971-977.
13. Stahel PF. The inherent dangers of high-dose steroids for acute inflammatory conditions. *Lancet*. 388(10039), 102.
14. Hurlbert RJ, Hamilton MG. Methylprednisolone for Acute Spinal Cord Injury: 5-Year Practice Reversal. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 35 (1), Canada. 2008, 41-45.
15. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for the Treatment of Acute Spinal Cord Injury: Point. *Neurosurgery*. August 2014. 61(1): 32-35.
16. Harrop JS. Spinal cord injury: debating the efficacy of methylprednisolone. *Neurosurgery*. 2014. 61(CN_suppl_1), 30-31.
17. Jahromi BR, Frösen J, Hernesniemi J. The Impact of Guidelines on Clinical Practice: Survey of the Use of Methylprednisolone for Acute Spinal Cord Injury. *J Neurosurg*. 2016 set, 79(3):E516-E520
18. Fehlings MG, Wilson RJ. Methylprednisolone for the Treatment of Acute Spinal Cord Injury: Counterpoint. Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting presentation on which this article is based is available, 2014, 61:36-42