

EFETIVIDADE DA METILPREDNISOLONA NA FASE AGUDA DO TRAUMA RAQUIMEDULAR - REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

RICARDO VIEIRA BOTELHO^{1*}, JEFFERSON WALTER DANIEL², JOSÉ LUIS ROMEO BOULOSA³, BENEDICTO OSCAR COLLI⁴, RONALD DE LUCENA FARIAS⁵, OSMAR JOSÉ SANTOS MORAES⁶, WILSON ELOY PIMENTA JR.⁷, CARLOS HENRIQUE RIBEIRO⁸, FRANCISCO RICARDO BORGES RIBEIRO⁹, MARIO AUGUSTO TARICCO¹⁰, MARCIO VINHAL DE CARVALHO¹¹, WANDERLEY MARQUES BERNARDO¹²

Trabalho realizado sob o auspício do departamento de coluna da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, com o apoio da Associação Médica Brasileira (Projeto Diretrizes) e do Congresso de Cirurgia Espinhal, São Paulo, SP

RESUMO

A corticoterapia tem sido testada como protetor neuronal no trauma. Os estudos multicêntricos avaliando a metilprednisolona (MP) na recuperação neurológica após trauma revelaram-se promissores (NASCIS). Porém, várias, críticas às suas metodologias foram publicadas.

OBJETIVO. Revisar a literatura relacionada ao uso da metilprednisolona comparada com placebo.

MÉTODOS. A análise feita somou a média da melhora obtida nos grupos de pacientes que usaram MP e placebo (PL) à média dos escores dos grupos na linha de base, antes de tratamento, obtendo-se o resultado neurológico final de ambos os grupos.

RESULTADOS. O escore motor do grupo MP foi apenas 2,5 pontos maior que o PL em um ano de seguimento. O escore motor em indivíduos intactos é de 70 pontos. A melhora nos escores sensitivos foi igualmente discreta (1,1 e 1,7 pontos para sensibilidade a picadas e tato respectivamente). A taxa de complicações observada em grupo de pacientes em torno de 60 anos foi alta com o uso de MP.

CONCLUSÃO. As diferenças na magnitude do benefício clínico obtido (não confirmado por outros estudos) com o uso da MP e com o PL não são significativas em confronto com o potencial de complicações do uso da medicação.

UNITERMOS: Traumatismos da medula espinhal. Metilprednisolona. Hemissuccinato de metilprednisolona.

*Correspondência:

Rua Haberbeck Brandão, Nº
68 - apto 92 - Indianópolis
Tel.: (11) 8111-8157-Fax:
(11) 3276-2964
São Paulo- SP
CEP: 4027040

INTRODUÇÃO

O trauma raquimedular (TRM) é a maior causa de lesão medular em adultos jovens. O dano neurológico decorrente é causado por lesão mecânica primária e, secundariamente, por uma série de interações celulares e bioquímicas subsequentes que perpetuam e amplificam a lesão primária. O tratamento medicamentoso é geralmente dirigido a diminuir as lesões secundárias e constitui a proteção neuronal no trauma.

A corticoterapia tem sido testada como protetor neuronal

no trauma. Em 1984, foi publicado um estudo em sete Estados americanos comparando dois regimes diferentes de metilprednisolona (MP) na fase aguda do trauma: 100 mg em bolo seguidas de 100 mg diários por 10 dias comparado com 1000 mg em bolo com 1000 mg diários por 10 dias¹. O resultado em 12 meses de estudo foi publicado em 1985². Não houve diferença na proteção neurológica conferida por um ou outro regime de tratamento (NASCIS I). Novos estudos experimentais sugeriram que a dose de corticoterapia neuroprotetora deveria

1. Médico neurocirurgião; Orientador do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde-IAMSPE; Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina - UNIFESP-EPM- Departamento de Psicobiologia; Coordenador do grupo de Cirurgia da Coluna Vertebral dos Serviços de Neurocirurgia do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira - HSPE-FMO e do Conjunto Hospitalar do Mandaqui, São Paulo, SP
2. Médico - Assistente de Neurocirurgia e professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP
3. Doutor em Neurocirurgia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP e médico assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto, SP
4. Professor titular da Universidade de São Paulo e docente da disciplina de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, São Paulo, SP
5. Médico neurocirurgião e professor de Neuroanatomia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB
6. Médico - Chefe de serviço de neurocirurgia do Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP
7. Médico - Assistente do serviço de Cirurgia da Coluna Vertebral do departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás - DOT-FM/UFG, Goiânia, GO
8. Mestre em neurocirurgia pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Unifesp-EPM; Chefe de serviço de Neurocirurgia do Hospital Municipal Salgado Filho, Rio de Janeiro-RJ
9. Médico - Coordenador de departamento de coluna da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia -SBN e membro da Coordenação da educação Neuro. Fundação AOSPINE, São Paulo, SP
10. Professor livre-docente em Neurocirurgia e professor associado de disciplina de Neurocirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP e coordenador do Grupo de Coluna da Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
11. Médico - Membro titular Sociedade Brasileira Neurocirurgia e membro do grupo coluna do Hospital de Base do Distrito Federal; Coordenador departamento Coluna da SBN e membro titular da Sociedade Brasileira de Coluna.
12. Doutor em Medicina - Coordenador técnico do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina; Professor de graduação e pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP e Centro Universitário Lusíada - UNILUS, São Paulo, SP

ser maior que a utilizada até o momento². Em decorrência foram idealizados estudos com altas doses de MP^{3,4}.

Os resultados iniciais foram descritos como eficazes no tratamento do trauma nos EUA, porém, a forma de divulgação dos trabalhos sobre MP gerou ceticismo por parte da comunidade científica. Houve *grande* divulgação dos resultados antes mesmos de sua publicação inicial, associado à propaganda para o uso em diversos centros de trauma americanos⁵.

Críticas ao uso da MP oriundas de várias Sociedades de Especialidade de diferentes países têm sido publicadas^{6,7,8,9,10,11}.

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é revisar os ensaios clínicos randomizados comparando a efetividade da metilprednisolona com o placebo na fase aguda do trauma raquimedular. Os autores pretendem responder à dúvida clínica: o uso da metilprednisolona traz benefício e ou risco ao paciente com lesão medular por trauma raquimedular.

MÉTODOS

A fim de orientar a busca de evidência nas bases de informação científica, a dúvida clínica foi estruturada segundo o acrônimo *PICO* [P- Pacientes; I- Intervenção -C- Comparação; O- desfecho (Outcome)]. Além de organizar a busca, estes componentes já definem os critérios de inclusão relacionados às populações, intervenções e desfechos que serão considerados.

Tipos de participantes: Pacientes vítimas de trauma raquimedular com lesão medular. Foram excluídos trabalhos que consideraram o trauma raquimedular sem lesão medular como naqueles vítimas de *whiplash* sem dano neurológico (chicote).

Tipos de intervenção: Comparação entre o uso de metilprednisolona (independente da dose) com o placebo na fase aguda do trauma raquimedular com lesão medular.

Tipos de desfechos estudados: a) Estado neurológico (funções sensitiva e motora) após trauma raquimedular; b) Complicações do uso da MP.

Conflitos de interesse: Nenhum declarado.

Desenho de estudos incluídos: Na expectativa de recuperar estudos de maior força para responder a duvida clinica, foram incluídos na busca apenas ensaios randomizados (aleatórios).

Bases consultadas: As bases consultadas foram *MEDLINE*, *LILACS* e *Embase*.

Pesquisa bibliográfica: A revisão dos artigos foi feita por dois revisores independentes.

Estratégia de busca.

Base de dados MEDLINE: Foi feita uma revisão sistemática utilizando a ferramenta de busca eletrônica na base PubMed (www.pubmed.com), por meio da pergunta estruturada pelo "PICO" segundo os descritores abaixo, utilizando-se os filtros de sensibilidade e especificidade da ferramenta "*Clinical Queries*" e da base de dados organizada pelos *MeSHs*. Duas buscas diferentes foram feitas para o efeito da MP no dano neurológico do TRM e para complicações do uso (tratamento) da MP comparada com o placebo. Foram utilizados os seguintes descritores:

1) Efeito da MP no dano neurológico do TRM.

Ferramenta de Busca: Clíical Queries: ("*Methylprednisolone*") AND ("*Spinal Cord Injuries*") AND (*Randomized controlled trial* [*Publication Type*] OR (*randomized* [*Title/Abstract*] AND *controlled* [*Title/Abstract*] AND *trial* [*Title/Abstract*])) - 38

Ferramenta de Busca: MeSHs: "*Methylprednisolone*" [*Mesh*] AND "*Spinal Cord Injuries*" [*Mesh*] AND ("*Randomized controlled trial*" [*Publication Type*] OR "*Randomized controlled trial as Topic*" [*Mesh*]) - 43

2) Complicações do uso da MP:

Ferramentas de Busca: Clinical Queries e MeSHs: "*Methylprednisolone*" [*Mesh*] AND "*complications*" [*Subheading*] OR "*adverse effects*" [*Subheading*] AND *Randomized Controlled Trial* [*ptyp*] AND "*Spinal Cord Injuries*" [*Mesh*] AND *Randomized Controlled Trial* [*ptyp*]-11

A) Base de dados LILACS:

Pesquisa: "*metilprednisolona*" or "*hemissuccinato de metilprednisolona*" or "*succinato de metilprednisolona*" [*Descritor de assunto*] and "*lesões da medula espinal*" or "*traumatismos da medula espinal*" [*Descritor de assunto*] - 9.

B) Base de dados EMBASE:

Pesquisa: 1) "*methylprednisolone*" and *Spinal cord injuries* and *controlled clinical trial* (*limits: human/lim* and 1974-2008) - 19. 2) "*methylprednisolone* and *Spinal cord injuries* and *randomized controlled trial*/ *lim* AND [*humans*]/*lim* AND [*embase*]/*lim* AND [1974-2008] - 4.

Onze dentre os autores são neurocirurgiões. Foi feita uma consulta com os mesmos sobre qualquer trabalho não encontrado na busca eletrônica que pudesse ser incorporado ao resultado da pesquisa, não sendo encontrado nenhum adicional.

Avaliação crítica e seleção dos estudos

Os trabalhos foram classificados segundo o escore Jadad, em um a cinco. O escore de Jadad¹² pontua um ponto para cada resposta positiva caso haja a descrição do método de randomização e vendamento do tratamento e avaliação e descrição das perdas da amostra estudada. Adicionalmente pontua com outro ponto se houver randomização adequada, vendamento adequado e perda do seguimento menor ou igual a 20% da amostra inicial. O total pode variar entre 0 e 5. Escore maior ou igual a três revela estudo com qualidade metodológica adequada.

Os trabalhos classificados em Jadad 3 ou mais foram incluídos para avaliação crítica por meio da lista de checagem (checklist) abaixo.

O checklist estudou a qualidade metodológica e a validade interna realizada pelos autores considerando: o desenho de estudo, cujo objetivo é o ensaio clínico randomizado; a força da evidência determinada para inclusão é 1b de acordo com a tabela de Oxford (http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf). Os critérios de inclusão para seleção (pacientes com trauma raquimedular que foram randomizados dentro de 12 hs do trauma). Os critérios de exclusão: lesão radicular ou da cauda equina, ferimento de arma de fogo, gestação, morbidade com risco de vida, viciados em narcóticos,

em uso de corticoide por qualquer motivo, menor que 13 anos de idade, em uso de 100 mg de metilprednisolona ou 1 mg de naloxona e aqueles nos quais o seguimento seria difícil. A descrição da randomização e a presença de alocação vendada. O vendamento dos avaliadores. O protocolo de tratamento consistindo no grupo intervenção com o uso da Metilprednisolona em qualquer dose e/ou forma de administração, e do grupo controle utilizando placebo. A presença de vendamento na aplicação do medicamento. Os desfechos considerados foram a função neurológica (como desfecho principal), avaliada entre seis semanas a um ano de seguimento. A função neurológica avaliada nos componentes de função motora, sensibilidade dolorosa (picadas) e sensibilidade superficial (tato superficial). Os instrumentos de medida do desfecho de interesse (O escore motor final padronizado e O escore sensitivo relacionado a dor por picadas e tato leve). O tempo de seguimento dos pacientes e a descrição das perdas. Presença ou não de migração entre os grupos. Cálculo do tamanho da amostra e as diferenças estimadas entre os grupos. O nível de significância determinado foi $p < 0,05$. Presença da Análise da intenção de tratamento e a síntese do benefício e dos danos.

Análise estatística: A diferença entre os escores motor e sensitivos obtidos das amostras de pacientes estudadas na admissão (base do estudo) e no final da avaliação (pós-tratamento) foi avaliada, transformando-se a média dos escores para proporção do escore normal aproximado para números inteiros, com o teste Qui quadrado.

RESULTADOS

As três estratégias de busca forneceram um número comum e total de 72 trabalhos. Estas publicações foram avaliadas segundo os critérios de inclusão e exclusão pelo PICO e pelo desenho do estudo.

1) Efeito da MP no dano neurológico do TRM

Evidência recuperada *PubMed*- 1ª análise da qualidade dos artigos publicados- Seleção por tipo de estudo

A revisão literária via *Pubmed* (PICO) revelou 43 artigos: 10 artigos foram revisões da literatura^{5, 6, 8,10,13,15,16,17,18, 20, 15} foram comentários e discussão^{7, 9,11, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,28, 29, 30, 45}, dois foram experimentais em animais^{29, 30}, três se referiam ao uso da substância *Sygen GM1*^{33, 34, 35}, um artigo estudou o papel da cirurgia na recuperação neurológica¹⁷, um estudo foi uma avaliação paralela do efeito da MP nas enzimas hepáticas³⁸, um foi uma análise secundária³⁹. Todos estes estudos foram excluídos.

Dez artigos foram descritos como ensaios clínicos randomizados e selecionados para análise^{3,40,41,42, 43,44,45,46, 47,48}.

Os dez ensaios clínicos randomizados foram separados para reanálise:

Evidência recuperada *PubMed*- 2ª análise da qualidade dos artigos

Análise crítica da Evidência selecionada

Artigos excluídos pelo PICO:

Os artigos de Bracken et al. publicados em 1984¹ e em 1985² foram descritos como os estudos Nascis 1 em sua publicação inicial e após um ano de seguimento. Estes dois artigos não compararam MP com placebo.

Os artigos de Petitjean et al.⁴³ e Pointillart et al.⁴¹ podem ser considerados superponíveis, apenas descrevendo em língua inglesa e francesa. Estes trabalhos não tiveram um grupo placebo como controle, apenas comparando com um grupo sem tratamento. Os estudos chamados Nascis III⁴² também não utilizaram o placebo como intervenção controle, não tendo sido avaliados.

O artigo de Epstein et al.⁴⁸ foi um estudo comparando o efeito da metilprednisolona, heparina e cimetidina em sangramento gastrointestinal nos pacientes com trauma raquimedular. Este estudo não realizou uma randomização adequada dos subgrupos, sendo excluído (Jadad <3).

Trabalhos incluídos com Jadad maior que três:

Apenas dois artigos compararam a metilprednisolona com o placebo no desfecho melhora neurológica em seis semanas e seis meses (Nascis II³), e após um ano (Nascis II⁴). O estudo Nascis II³ foi descrito por meio de duas publicações: uma descrevendo o resultado em seis semanas e seis meses e uma segunda publicação descrevendo o resultado após um ano⁴. Noventa e sete por cento de 487 pacientes iniciais foram avaliados após um ano. Oitenta por cento da amostra recebeu as medicações dentro do programa predefinido.

O estudo Nascis II foi randomizado por computador, descreveu o método de randomização, a alocação vendada do tratamento e da análise, e as perdas. Houve 20% de perdas, estando no limite de perdas para análise final. Foi classificado na escala de Jadad como cinco, sendo avaliado. Não realizou cálculo do tamanho da amostra previamente ao estudo. Não houve migração entre os tratamentos. Não houve avaliação interina de possíveis danos inaceitáveis em nenhum dos dois tratamentos. Não realizou análise da intenção de tratar embora tenha comparado o grupo de pacientes traumatizados como um todo em comparação com o placebo, em que não houve diferenças entre o tratamento, e feito uma análise de subgrupo tratado dentro de oito horas do trauma.

2) Estudos sobre Complicações do uso da MP:

Evidência recuperada - 1ª análise da qualidade dos artigos. Seleção segundo o tipo de publicação.

Os artigos de Bracken 1984¹, 1991³⁰ e 1993²⁶ ou não usaram placebo como controle¹ ou foram classificados como discussões e excluídos. Os artigos de Petitjean⁴³, Bracken 1997⁴⁴, Pointillart⁴⁰, Bracken 1998⁴² não foram controlados contra placebo e foram excluídos. O trabalho de Epstein⁴⁸ não foi realmente randomizado e foi excluído.

Evidência recuperada - 2ª análise da qualidade dos artigos publicados

Dos onze ensaios inicialmente selecionados, dois eram ensaios clínicos randomizados e foram separados para reanálise. Apenas o trabalho de Matsumoto não havia sido avaliado, na seleção dos trabalhos relacionados ao efeito da MP no dano medular. Os dois estudos Nascis II^{3,4} e o estudo de Matsumoto⁴⁰ foram avaliados para análise das complicações. A avaliação da qualidade dos estudos Nascis II foi descrita acima.

O trabalho de Matsumoto et al.⁴⁰ foi randomizado, não realizou cálculo do tamanho da amostra, não houve análise da intenção de tratar. Não houve migração entre tratamentos e nenhum paciente foi retirado. O artigo foi classificado como Jadad 5.

Evidência recuperada LILACS- 1ª análise da qualidade dos artigos publicados- Seleção por tipo de estudo

A pesquisa na base de dados LILACS revelou nove artigos. Seis artigos foram de revisões da literatura^{49; 50; 51; 52; 53; 54}, um foi experimental em animais⁵⁵, um analisou uma série de casos⁵⁶ e um trabalho, relato de caso⁵⁷. A pesquisa na base de dados LILACS não revelou nenhum trabalho randomizado.

· Evidência recuperada EMBASE- 1ª análise da qualidade dos artigos publicados- Seleção por tipo de estudo

A pesquisa na base de dados EMBASE revelou dezesseis artigos, além daqueles obtidos na base MEDLINE. O artigo de Cengiz⁵⁸ foi análise do efeito do momento da cirurgia no trauma. Treze artigos foram revisões da literatura^{59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 71}. O artigo de Pettersson⁷² estudou *whiplash*. O artigo de Trembly⁷³ foi classificado como *conference paper*.

RESULTADOS

1) Efeito da MP no dano neurológico do TRM

A) Os resultados para a função motora:

A função motora foi avaliada segundo um escore expandido, que varia de 0 a 70 pontos (variação entre nenhuma contração muscular a todas as respostas normais, testados em 14 grupos musculares). Os resultados para a função motora foram descritos como a magnitude da mudança ocorrida no estado neurológico com o tratamento após o trauma, em vez da descrição do escore absoluto dos pacientes antes e após o tratamento. Não foi definido um ponto de corte considerado como benefício clínico. Para este estudo, a média do escore motor de toda a amostra estudada na admissão (base do estudo) foi utilizada para comparação com o resultado final dos pacientes tratados com metilprednisolona e com placebo. Os resultados foram inicialmente descritos para a amostra total e, secundariamente, para o subgrupo tratado dentro de oito horas do trauma.

Considerando-se a amostra total dos tratados com metilprednisolona, não se levando em consideração o tempo de administração da MP, não houve diferença entre a recuperação motora do grupo que utilizou MP e o grupo placebo. As alterações sensitivas também não alcançaram o nível de significância determinado pelo estudo. Da mesma forma, pacientes tratados após oito horas do trauma não tiveram diferenças nas evoluções neurológicas com tratamento.

Análise em seis semanas do estudo:

A Tabela 1 resume a evolução da função motora nos estudos Nascis II. O subgrupo tratado em oito horas do trauma fez 37,9% do total de pacientes que entraram no estudo (185/487).

Os pacientes que receberam metilprednisolona (MP) tinham escore motor inicial de 23,7 e aqueles que receberam placebo (PL) 24 pontos. Em seis semanas o grupo MP melhorou 10,6 e o PL 7,2 pontos. Quando se comparam os escores motores finais (escore inicial mais a melhora), o escore MP corresponde a 34,3 e o PL a 31,2 pontos do total de 70 pontos com diferença de 3,1 (4,4% do total de 70 pontos do paciente sem déficit neurológico).

Análise da evolução motora em seis meses do estudo:

Os pacientes que receberam metilprednisolona (MP) tinham escore motor inicial de 23,7 e aqueles que receberam placebo (PL) 24 pontos. Em seis meses, o grupo MP melhorou 16 e o PL 11,2 pontos. Quando se comparam os escores motores finais (escore inicial mais a melhora), o escore MP corresponde a 39,7 e o PL a 35,2 pontos do total de 70 pontos com diferença de 4,5.

Análise após um ano:

A avaliação de toda a amostra de pacientes randomizados, independente do tempo de início do tratamento, não mostrou nenhuma diferença entre MP e placebo em um ano, em nenhuma das três funções neurológicas (motora, sensibilidade a picadas e tato).

Trinta e sete e meio por cento do grupo inicial que recebeu MP e PL foram avaliados no subgrupo que recebeu a medicação em oito horas (183/487). A melhora motora no grupo MP foi de 17 e no PL de 12 pontos (diferença na melhora de 5 pontos). A diferença no estado neurológico final do grupo MP em comparação com PL foi de 2,5 pontos (38,3-35,5), 3,57% do total de 70 pontos.

B) Os resultados para a função sensitiva

Em seis semanas, a média dos escores de sensibilidade dolorosa a picadas na base do estudo foi de 53 (60,9% do total de pontos) para o grupo MP e de 54,4 pontos (62,5%) para o grupo PL com diferença de 1,4 pontos (1,6%). O grupo MP melhorou 8,9 pontos (grupo tratado em até 8 horas do trauma) e o grupo PL melhorou 4 pontos com diferença de 5,9 pontos. O escore final do grupo MP foi de 61,9 e do grupo PL foi de 58,4. A diferença final foi de 3,5 pontos (4% do total de pontos) (Qui quadrado; $p=0,80$). Para a sensibilidade tátil em seis semanas, o grupo MP na base do estudo apresentava-se com 54,3 pontos (62,4%) e do grupo MP com 55,7 (64%) com diferença de 1,4 pontos. A melhora no MP foi de 7,1 e no grupo PL foi de 4 com diferença de 3,1 pontos. O escore final do grupo MP foi de 61,4 (70%) e do grupo PL de 59,7 (68%) com diferença de 1,7 pontos (1,9%).

As Tabelas 2 e 3 descrevem a evolução dos escores sensitivos em seis meses e um ano respectivamente, e seguem a mesma orientação das tabelas para a evolução motora descrita acima, ilustrando os escores na entrada (base) do trabalho e a melhora no final de cada período conforme descrito. A diferença dos escores sensitivos finais para sensibilidade dolorosa (picadas) entre os grupos foi de 3,5; 5,6 e 1,1 pontos após seis semanas, seis meses e um ano, respectivamente. Para o tato superficial, as diferenças para os mesmos períodos foram 1,7; 3,8 e 1,7 pontos, respectivamente.

2) Resultados- Estudos sobre complicações do uso da MP:

O estudo NASCIS II: O trabalho NASCIS II cita que não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as complicações do grupo MP e o PL, porém os dados não foram disponibilizados para reanálise.

O estudo de Matsumoto: Foram estudados 23 pacientes no grupo MP e 23 no grupo placebo (PL). A porcentagem de complicações entre os grupos MP e Placebo foi de 56,5 X

Tabela 1. Escores motores na base do estudo, melhora obtida e escore final em seis semanas, seis meses e um ano de evolução dos grupos MP e PL

Tempo de evolução		Metilprednisolona (MP)	Placebo (PL)	Diferença	∞ ²
Seis semanas	Escore motor na base *	23,7 (33,8%)	24 (34%)	0,3 (0,4%)	
	Melhora obtida**	10,6 (15,14%)	7,2(10,28%)	3,4 (4,8%)	
	Escore final ***	34,3 (49%)	31,2 (44,5%)	3,1 (4,4%)	p=0,78
Seis meses	Escore motor na base*	23,7 (33,8%)	24 (34%)	0,3 (0,4%)	
	Melhora obtida**	16 (22,8%)	11,2 (16 %)	3,4 (4,8%)	
	Escore final ***	39,7 (56,71%)	35,2 (50,28%)	4,5 (6,4%)	p=0,67
Um ano	Escore motor na base*	21,1 (30,1%)	23,8 (34%)	2,7% (0,4%)	
	Melhora obtida **	17,2 (24,57%)	12 (17,14 %)	5,2 (7,4%)	
	Escore final ***	38,3 (54,71%)	35,8 (51,14%)	2,5 (3,57%)	p=0,52

*Retirado da média do escore motor de toda a amostra estudada na admissão (base do estudo).** Melhora do subgrupo tratado dentro de oito horas do trauma.***Escore final do subgrupo tratado dentro de oito horas do trauma. Entre parênteses: percentagem do total normal de 70 pontos (0 a 70). ∞² = Teste Qui quadrado.

Tabela 2. Evolução dos escores de sensibilidade dolorosa (picadas) e tato superficial entre os grupos em seis meses

PICADAS					
Grupos		Metilprednisolona	Placebo	Diferença	∞ ²
Escore na base do estudo *		53 (60%)	54,4 (62,5%)	1,4	
Melhora no escore motor obtida no final do estudo (pontos) **		12,9	5,9	7	
Escore final (Pontos Iniciais + melhora) ***		65,9 (75,7%)	60,3 (69%)	5,6 (6,4%)	p= 0, 59
TATO					
Grupos		Metilprednisolona	Placebo	Diferença	∞ ²
Escore na base do estudo *		54,3 (62%)	55,7 (64%)	1,4	
Melhora no escore final**		9,8	4,6	5,2	
Escore final (Pontos Iniciais + melhora) ***		64,1 (73%)	60,3 (69%)	3,8 (4,3%)	p=0,71

*Retirado da média do escore sensitivo de toda a amostra estudada na admissão (base do estudo).** Melhora do subgrupo tratado dentro de oito horas do trauma. *** Escore final da amostra tratada dentro de oito horas do estudo. Entre parênteses: percentagem do total normal de 87 pontos (29 a 87) para a diferença final entre os grupos de tratamento. ∞² = Teste Qui quadrado.

Tabela 3. Evolução dos escores de sensibilidade dolorosa (picadas) e tato superficial entre os grupos em um ano de evolução.

PICADAS			
Grupos	Metilprednisolona	Placebo	Diferença
Escore na base do estudo *	51,3 (58%)	52,6	1,3
Melhora no escore motor obtida no final do estudo (pontos) **	10,8	8,4	2,4
Escore final (Pontos Iniciais + melhora) ***	62,1 (71%)	61	1,1 (1,2%)
			p= 0,84
TATO			
Grupos	Metilprednisolona	Placebo	Diferença
Escore na base do estudo *	53,3 (61%)	55 (60%)	1,7
Melhora no escore final **	9,4	6,0	3,4
Escore final (Pontos Iniciais + melhora) ***	62,7 (72%)	61 (70%)	1,7 (1,9%)
			p=0,90

*Retirado da média do escore sensitivo de toda a amostra estudada na admissão (base do estudo).** Melhora do subgrupo tratado dentro de oito horas do trauma. *** Melhora obtida na amostra tratada dentro de oito horas do estudo. Entre parênteses: percentagem do total normal de 87 pontos para a diferença final entre os grupos de tratamento. χ^2 = Teste Qui quadrado.

34,8, (IC95% -0,498 a 0,064), sem diferença significativa. Analisando-se as complicações segundo o tipo, o grupo de complicações pulmonares e gastrointestinais foi maior no grupo MP que no placebo. Houve maior tendência de broncopneumonia (BCP) no grupo de pacientes acima de 60 anos. Houve oito broncopneumonias (BCP) no MP e uma no PL. A probabilidade de BCP no MP foi de 52,2% vs 4,3% no PL. O risco absoluto de BCP no MP foi de 34,7% e no PL de 4,3%. O aumento do risco absoluto de BCP com o uso da MP foi de 47,9% (0,25 a 0,69) e o número necessário para obter BCP foi de dois pacientes. Vale lembrar que a média de idade dos pacientes deste estudo foi em torno de 60 anos.

Relacionados ao sangramento gastrointestinal (SGI) houve quatro no grupo MP e nenhum no PL (chances de 17,4 % e 0% respectivamente). O aumento do risco absoluto de SGI para o uso da MP foi de 17,4 % (IC95%: 0,01 a 0,32%) e o número necessário para causar dano foi de seis pacientes.

Discussão

Análise crítica

Estudos utilizando placebo no grupo controle:

Embora haja substancial quantidade de literatura relacionada ao uso da MP, o número de estudos randomizados comparando a medicação com o placebo na proteção neurológica se limita a dois estudos (Nascis II³ e Matsumoto⁴¹). O estudo Nascis II foi descrito em duas publicações aos seis meses e após um ano^{3,46}.

Os estudos de Pointillard⁴¹ e Petitjean⁴³ foram descritos em inglês e francês e têm os mesmos resultados, descrevendo o mesmo estudo em duas línguas, tendo sido considerados

como um estudo único. O estudo de Pointillard⁴¹ não usou placebo no grupo controle sendo excluído.

Modo de expressar os resultados dos estudos Nascis II:

O(s) estudo(s) Nascis II³ descreveram seus resultados como quantidade de mudança a partir do exame neurológico de base, em vez da quantificação do próprio estado neurológico na base e na avaliação final. Nos grupos de estudo de base (antes do tratamento), havia menos pacientes neurologicamente normais no grupo que recebeu MP que no grupo placebo (5% X 8,8%). Este(s) estudo(s) não mostrou (mostraram) diferenças entre o grupo MP e o PL. A melhora na função neurológica se revelou apenas quando se fez análise de subgrupos em pacientes tratados até oito horas do trauma, que per fez apenas 38% da amostra total. Este efeito foi de 3,1 pontos de diferença na melhora neurológica entre o grupo MP e o placebo na função motora em seis semanas, de 4,5 pontos aos seis meses e 2,5 pontos em um ano. O número total de pontos de um paciente normal é de 70.

Não houve melhora em nenhum paciente tratado com MP após 8hs, nem melhora nos pacientes com lesão motora completa (plégicos) com preservação sensitiva (Frankell B) em nenhum momento. A diferença sugere ser muito pequena para se reverter em real benefício clinicamente significativo. Houve uma tentativa de descrição da razão de chances de melhora na classificação funcional, mas não são descritos os dados originais e o intervalo de confiança 95% é muito amplo (-2,9 a 25,5). Estudos com IC 95% amplos têm sido classificados como nível de evidência II.

Análises de subgrupos:

Achados baseados em estudos de subgrupos não devem

descrever resultados e sim formular hipóteses. O estudo NASCIS publicado não disponibilizou os resultados em dados absolutos, impossibilitando novos cálculos do aumento ou diminuição de riscos e do cálculo de número necessário a tratar para demonstrar benefício ou risco.

Definição da quantidade de melhora considerada clinicamente significativa:

Não há esta definição nos estudos NASCIS II (*Cutt-off*), não se podendo definir sobre presença ou ausência de melhora. A análise de resultados de subgrupos sem cálculo prévio do tamanho da amostra para estudo incorre na possibilidade de produção de resultados causados por efeitos aleatórios.

Os resultados foram obtidos em amostra menor que 40% da original do estudo.

Os estudos Nascis II não associaram uma escala de independência funcional que pudesse revelar melhora do estado funcional dos pacientes. Esta limitação foi corrigida no estudo NASCIS 3. Usou-se a escala de independência funcional (FIM), mas não se utilizou um grupo placebo neste estudo. O real benefício do aumento de 2,5 de pontos no escore motor final após um ano sugere ser insignificante clinicamente.

A disposição de resultados a partir de mudanças do estado neurológico, antes que a análise dos próprios estados neurológicos devidos ao tratamento, em amostras heterogêneas, fosse feita, pode ter concorrido para os resultados.

O modelo de análise feita nesta revisão:

O método escolhido para quantificar a possível diferença entre os grupos foi adicionar à quantidade de pontos da melhora obtida fornecida à média de escore dos grupos na linha de base, obtendo-se o resultado neurológico final de ambos os grupos. Tal qual ocorreu nos escores motores, a melhora nos escores sensitivos foi igualmente discreta.

O real benefício clínico do uso da MP:

A principal discussão destes resultados refere-se a real significância clínica da diferença da melhora obtida como uso da MP. Os resultados do trabalho NASCIS II não foram reproduzidos e os dados originais nunca foram disponibilizados para reanálise.

O trabalho de Matsumoto et al.⁴⁰ foi dirigido para estudar as complicações do tratamento do uso da MP. O estudo de Matsumoto foi randomizado, duplo-cego e comparou complicações com MP e placebo, de pacientes tratados entre 8 hs do trauma. A média da idade foi elevada [60,6 anos (18-84)]. Os critérios de inclusão utilizados foram os mesmos do estudo Nascis II. Apenas foram estudados pacientes com TRM cervical não-cirúrgico, com lesão neurológica predominantemente centromedular. O uso da medicação aumentou o risco de complicações pulmonares e gastrointestinais naquela amostra estudada.

CONCLUSÃO

Devido às diferenças modestas nos tratamentos, os resultados não sugerem benefícios clínicos.

O uso de MP esta associado a um aumento do risco de complicações pulmonares e sangramento gastrointestinal em pacientes em torno dos 60 anos.

Síntese da evidência

As diferenças entre os escores motor e sensitivo final dos

pacientes dos grupos PL e MP não são significativas e são mínimas com relação ao escore máximo possível de normalidade, não sugerindo benefício clínico. Além disso, o uso de MP pode estar associado a um aumento do risco de complicações pulmonares e sangramento gastrointestinal.

SUPORTE FINANCEIRO:

Este trabalho recebeu suporte financeiro parcial da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia e do Congresso de Cirurgia Espinhal.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF METHYLPREDNISOLONE IN THE ACUTE PHASE OF SPINAL CORD INJURIES - A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.

Steroid therapy has been tested as a protector in spinal cord injury. Multicenter studies evaluating the methylprednisolone (MP) in post traumatic neurological recovery have shown promising results according to NASCIS. A large number of critical studies related to the NASCIS results have been published. Objective: To review literature related to use of methylprednisolone compared with placebo. Methods: This analysis added the average improvement achieved in groups of patients who used MP and placebo (PL) to the average scores of groups at baseline, before treatment, resulting in the final neurological outcome for both groups. Results: The motor score of the MP group was only 2.5 points higher than the PL in a one year follow-up. In neurologically intact patients, the total score is 70 points. Improvement in sensitive scores was also discrete (1.1 and 1.7 points for the pinprick and light touch respectively). A high rate of complications was observed in a group of patients about 60 years old who used MP.

Conclusion: Differences in the clinical magnitude of benefit obtained (not confirmed by other studies) with the use of MP or PL are not significant, in comparison with the potential for complications when using methylprednisolone. [Rev Assoc Med Bras 2009, 55(6): 729 - 37]

KEY WORDS: Methylprednisolone Hemisuccinate. Spinal cord injuries.

REFERÊNCIAS

1. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*. 1984;251(1):45-52.
2. 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*.
3. 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.
4. Bracken MB. Pharmacological treatment of acute spinal cord injury: current status and future prospects. *Paraplegia*. 1992;30(2):102-7.
5. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg*. 2000;93(1 Suppl):1-7.
6. Kronvall E, Sayer FT, Nilsson OG. Methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury has become more and more questioned. *Lakartidningen*. 2005;102(1):24-5.

7. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: not a standard of care. *CMAJ*. 2003;168(9):1145-6.
8. Citerio G, Cormio M, Sganzerla EP. Steroids in acute spinal cord injury. An unproven standard of care. *Minerva Anesthesiol*. 2002;68(5):315-20.
9. Short D, El Masry WS, Jones PW. High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury: a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord*. 2000;38(5):273-86.
10. Short D. Is the role of steroids in acute spinal cord injury now resolved? *Curr Opin Neurol*. 2001;14(6):759-63.
11. Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS II and NASCIS 3 trials. *J Trauma*. 1998;45(6):1088-93.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
13. Nesathurai S. The role of methylprednisolone in acute spinal cord injuries. *J Trauma*. 2001;51(2):421-3.
14. Coleman WP, Benzel D, Cahill DW, Ducker T, Geisler F, Green B, 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.
15. Miller SM. Methylprednisolone in acute spinal cord injury: a tarnished standard. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(2):140-2.
16. Rozet I. Methylprednisolone in acute spinal cord injury: is there any other ethical choice? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(2):137-9.
17. Zeidman SM, Ling GS, Ducker TB, Ellenbogen RG. Clinical applications of pharmacologic therapies for spinal cord injury. *J Spinal Disord*. 1996;9(5):367-80.
18. Ducker TB. Treatment of spinal-cord injury. *N Engl J Med*. 1990;322(20):1459-61.
19. Ducker TB, Zeidman SM. Spinal cord injury. Role of steroid therapy. *Spine*. 1994;19(20):2281-7.
20. Young W, Bracken MB. The Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurotrauma*. 1992;9(Suppl 1):S397-405.
21. Young W. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *J Emerg Med*. 1993;11(Suppl 1):13-22.
22. Bracken MB, Aldrich EF, Herr DL, Hitchon PW, Holford TR, Marshall LF, et al. Clinical measurement, statistical analysis, and risk-benefit: controversies from trials of spinal injury. *J Trauma*. 2000;48(3):558-61.
23. Bracken MB. Methylprednisolone and spinal cord injury. *J Neurosurg*. 2000;93(1 Suppl):175-9.
24. Savitsky E. Role of glucocorticosteroids in treatment of acute spinal cord injury. *West J Med*. 1996;164(1):69-70.
25. Rosner MJ. Treatment of spinal cord injury. *J Neurosurg*. 1994;80(5):954-5.
26. Bracken MB. Pharmacological treatment of acute spinal cord injury: current status and future projects. *J Emerg Med*. 1993;11(Suppl 1):43-8.
27. Hanigan WC, Anderson RJ. Commentary on NASCIS-2. *J Spinal Disord*. 1992;5(1):125-31.
28. Rosner MJ. National acute spinal cord injury study of methylprednisolone or naloxone. *Neurosurgery*. 1991;28(4):628-9.
29. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. *N Engl J Med*. 1990;323(17):1207-9.
30. Bracken MB. Treatment of acute spinal cord injury with methylprednisolone: results of a multicenter, randomized clinical trial. *J Neurotrauma*. 1991;8(Suppl 1):S47-50.
31. Borgens RB, Toombs JP, Breur G, Widmer WR, Waters D, Harbath AM, et al. An imposed oscillating electrical field improves the recovery of function in neurologically complete paraplegic dogs. *J Neurotrauma*. 1999;16(7):639-57.
32. Perez-Espejo MA, Haghghi SS, Adelstein EH, Madsen R. The effects of taxol, methylprednisolone, and 4-aminopyridine in compressive spinal cord injury: a qualitative experimental study. *Surg Neurol*. 1996;46(4):350-7.
33. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Past and current clinical studies with GM-1 ganglioside in acute spinal cord injury. *Ann Emerg Med*. 1993;22(6):1041-7.
34. Geisler FH. GM-1 ganglioside and motor recovery following human spinal cord injury. *J Emerg Med*. 1993;11(Suppl 1):49-55.
35. Geisler FH. Clinical trials of pharmacotherapy for spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;19(845):374-81.
36. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS II. *J Neurosurg*. 1993;79(4):500-7.
37. Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB. The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery*. 1994;35(2):240-8;
38. Shepard MJ, Bracken MB. The effect of methylprednisolone, naloxone, and spinal cord trauma on four liver enzymes: observations from NASCIS II. *National Acute Spinal Cord Injury Study. Paraplegia*. 1994;32(4):236-45.
39. Duh M-S, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB, Tator CH, Marshall LF. The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery*. 1994;35(2):240-9.
40. Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, Yoshida M, Ando M, Yamada H. Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine*. 2001;26(4):426-30.
41. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassié P, Thicoipé M, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord*. 2000;38(2):71-6.
42. 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(5):699-706.
43. 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.
44. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA*. 1997;277(20):1597-604.
45. Bracken MB. Pharmacological treatment of acute spinal cord injury: current status and future prospects. *Paraplegia*. 1992;30(2):102-7.
46. 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(5):704-13.
47. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*. 1984;251(1):45-52.
48. Epstein N, Hood DC, Ransohoff J. Gastrointestinal bleeding in patients with spinal cord trauma. Effects of steroids, cimetidine, and mini-dose heparin. *J Neurosurg*. 1981;54(1):16-20.
49. Postigo TR. Metilprednisolona en el tratamiento del trauma 2006 raquimedular: analisis de la evidencia. Methylprednisolone in the treatment of the spinal cord injury: analysis of the evidence. *Rev Med Clin Condes*. 2006;17(1):12-9.
50. Barros Filho TEP. Tratamento medicamentoso no traumatismo raquimedular/Pharmacological management of spinal cord injury. *Rev Bras Ortop*. 2000;35(5):143-6.
51. Gianchino LM. Consideraciones anestésicas en el paciente con traumatismo raquimedular. *Rev Argent Anestesiol*. 1998;56 (4): 274-80.
52. Gerbrin AS, Cristante AF, Marcon RM, Da-Silva CF. Intervenções farmacológicas no trauma raquimedular: uma nova visão terapêutica. Pharmacological interventions in spinal cord trauma: a therapeutic approach. *Acta Ortop Bras*. 1997;5(3):123-36.
53. San Roman E, Peralta H, Gruenberg M. Trauma de raquis/Spine trauma. *Med Intens*. 1994;11(2):23-6.
54. Zambrano D. Recientes adelantos en la evaluación y tratamiento del traumatismo craneoencefálico-espinal severo. *Prensa Med Argent*. 1982;69(14):575-81.
55. Tebet MA, Barros Filho, TEP, Machado IR, Carvalho, MOP, Hanania FR, Daci K. Efeito da metilprednisolona na lesão medular em ratos: análise funcional e histológica. Effect of methylprednisolone in medullary injury in rats: a functional and histological analysis. *Acta Ortop Bras*. 2003;11(2):80-7.
56. Pérez Berrios J, Jiménez García R. Análises de 76 casos de trauma espinal agudo en el Hospital San Juan de Dios. 1995-1997. *Acta Méd Costarica*. 1999;41(2):32-8.
57. Evora PRB, Alegre EMP, Freitas JNA, Nakao RMS, Conceição MC. Edema pulmonar unilateral após trauma medular com comprometimento contralateral do sistema nervoso sintomático *J Pneumol*. 1985;11(4):206-10.
58. Cengiz SL, Kalkan E, Bayir A, Ilik K, Basefer A. Timing of thoracolumbar spine stabilization in trauma patients; impact on neurological outcome and clinical course. A real prospective (rct) randomized controlled study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128(9):959-66.
59. Koyanagi I, Murakami T, Houkin K. Management of acute cervical spine and spinal cord injury using clinical guidelines. *Jap J Neurosurg*. 2007;16(1):18-25.
60. Martiñon S, Ibarra A. Pharmacological neuroprotective therapy for

- acute spinal cord injury: Stage of the art. Mini-reviews. *Med Chem.* 2008;8(3):222-30.
61. Adibhatla RM, Hatcher JF. Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidology.* 2007;2(4):403-22.
62. Ewart MC, Marshall RW. Perioperative management of the unstable cervical spine. *Care Critically Ill.* 2006;22(4):82-90.
63. Klussmann S, Martin-Villalba A. Molecular targets in spinal cord injury. *J Mol Med.* 2005;83(9):657-71.
64. Bossche LV, Vanderstraten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med.* 2005;37(3):129-36.
65. Bernhard M, Gries A, Kremer P, Martin-Villalba A, Bottiger BW. Prehospital management of spinal cord injuries. *Anaesthesist.* 2005;54(4):357-76.
66. Eck JC, Hodges SD, Humphreys SC. Whiplash: a review of a commonly misunderstood injury. *Am J Med.* 2001;110(8):651-6.
67. Gruen JP, Weiss M. Management of complicated neurologic injuries. *Surg Clin North Am.* 1996;76(4):905-22.
68. Faden AI. Pharmacological treatment of central nervous system trauma. *Pharmacol Toxicol.* 1996;78(1):12-7.
69. Cronstein BN. Clinical use of methylprednisolone sodium succinate: a review. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1995;56(1):1-15.
70. Cortez R, Levi AD. Acute spinal cord injury. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9(2):115-12.
71. Ramer LM, Ramer MS, Steeves JD. Setting the stage for functional repair of spinal cord injuries: A cast of thousands. *Spinal Cord.* 2005;43(3):134-61.
72. Pettersson K, Toolanen G. High-dose methylprednisolone prevents extensive sick leave after whiplash injury. *Spine.* 1998;23(9):984-9.
73. Tremblay B. Clinical potential for the use of neuroprotective agents. A brief overview. *Ann Academy Sci.* 1995;765(1):1-20.

Artigo recebido: 28/02/09
Aceito para publicação: 11/08/09
