



RBO

REVISTA BRASILEIRA DE ORTOPEDIA

www.rbo.org.br



Artigo de revisão

O papel da farmacoterapia na modificação do estado neurológico de traumatizados vértebro-medulares[☆]



Renato Carlos do Vale Ramos* e Nuno Alegrete

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 17 de julho de 2014

Aceito em 2 de setembro de 2014

On-line em 20 de janeiro de 2015

Palavras-chave:

Traumatismos da medula espinal

Metilprednisolona

Gangliosídeo G(M1)

Apoptose

Calpaína

Naloxona

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura sobre a terapia farmacológica para a modificação do estado neurológico de traumatizados vértebro-medulares. Foi feita uma na base de dados Pubmed por artigos com os termos “spinal cord injury AND methylprednisolone/GM1/apoptosis inhibitor/calpain inhibitor/naloxone/tempol/tirilazad”, em português ou em inglês, publicados nos últimos cinco anos. Trabalhos mais antigos foram incluídos pela sua importância histórica. Os grupos farmacológicos foram divididos em função da sua capacidade para interferir nos mecanismos fisiopatológicos da lesão secundária. O uso de metilprednisolona deve ser cuidadosamente ponderado. Outros anti-inflamatórios mostraram benefícios em humanos ou em animais. O GM1 não aparenta ter maior eficácia do que a MP, mas estudos em mais longo prazo são necessários. Muitos inibidores da apoptose têm mostrado benefício em estudos *in vitro* ou em animais. A naloxona não deu mostras de benefício. O tempol inibe as principais consequências da oxidação no nível da medula e outros fármacos antioxidantes aparentam ter um efeito superior ao da metilprednisolona. É urgente encontrar novos tratamentos que melhorem o estado neurológico dos traumatizados vértebro-medulares. Os benefícios do tratamento com metilprednisolona têm sido questionados, há preocupações em relação à sua segurança. Outros fármacos têm sido estudados, podem alguns deles ser opções promissoras. Estudos adicionais são necessários para tirar conclusões sobre o benefício desses agentes na prática clínica.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

[☆] Trabalho feito na Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

* Autor para correspondência.

E-mail: mimed08243@med.up.pt (R.C.V. Ramos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2014.09.014>

0102-3616/© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

The role of pharmacotherapy in modifying the neurological status of patients with spinal and spinal cord injuries

A B S T R A C T

Keywords:

Spinal cord injuries
Methylprednisolone
G(M1) Ganglioside
Apoptosis
Calpain
Naloxone

The aim here was to conduct a review of the literature on pharmacological therapies for modifying the neurological status of patients with spinal cord injuries. The PubMed database was searched for articles with the terms «spinal cord injury AND methylprednisolone / GM1 / apoptosis inhibitor / calpain inhibitor / naloxone / tempol / tirilazad», in Portuguese or in English, published over the last five years. Older studies were included because of their historical importance. The pharmacological groups were divided according to their capacity to interfere with the physiopathological mechanisms of secondary injuries. Use of methylprednisolone needs to be carefully weighed up: other anti-inflammatory agents have shown benefits in humans or in animals. GM1 does not seem to have greater efficacy than methylprednisolone, but longer-term studies are needed. Many inhibitors of apoptosis have shown benefits in *in vitro* studies or in animals. Naloxone has not shown benefits. Tempol inhibits the main consequences of oxidation at the level of the spinal cord and other antioxidant drugs seem to have an effect superior to that of methylprednisolone. There is an urgent need to find new treatments that improve the neurological status of patients with spinal cord injuries. The benefits from treatment with methylprednisolone have been questioned, with concerns regarding its safety. Other drugs have been studied, and some of these may provide promising alternatives. Additional studies are needed in order to reach conclusions regarding the benefits of these agents in clinical practice.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O trauma vértebro-medular é uma das situações traumáticas mais devastadoras, responsável por grande mortalidade e morbidade, incluindo redução da capacidade motora e da sensibilidade e perturbações da função intestinal, urinária e sexual.¹ O impacto desse problema torna-se maior devido à ausência de terapêuticas satisfatórias para a modificação do estado neurológico desses doentes.¹

A patogenia da lesão medular divide-se em duas fases. A lesão primária ocorre imediatamente, e caracteriza-se por compressão, contusão ou, raramente, secção completa da medula espinhal. A lesão secundária ocorre ao longo de vários dias e envolve diversos processos, como inflamação, edema, isquemia, hemorragia, desequilíbrios eletrolíticos, libertação de ácido araquidônico, excitotoxicidade pelo glutamato, apoptose e peroxidação lipídica. Esses fenômenos levam à expansão da lesão primária e cavitação da medula.^{1,2} As terapêuticas farmacológicas para o trauma vértebro-medular têm como objetivo inibir esses processos ou estimular a regeneração da medula.

A metilprednisolona (MP), usada frequentemente no tratamento da lesão medular aguda, mostrou evidência de benefícios nos estudos National Acute Spinal Cord Injury Survey (NASCIS) II e NASCIS III.^{3,4} No entanto, esses achados não foram reproduzidos em outros estudos e o uso de MP é cada vez mais controverso, pelo risco de complicações potencialmente sérias, em comparação com benefícios modestos.¹ Isso levou a um esforço para desenvolver novos fármacos que possam melhorar a função neurológica desses doentes.¹

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre a terapia farmacológica do trauma vértebro-medular.

Materiais e métodos

Pesquisa na base de dados Pubmed por artigos com os termos “spinal cord injury AND methylprednisolone/GM1/apoptosis inhibitor/calpain inhibitor/naloxone/tempol/tirilazad”, em português ou em inglês, publicados nos últimos cinco anos. Alguns trabalhos mais antigos foram incluídos pela sua importância histórica.

Dividiram-se os grupos farmacológicos em função da sua capacidade de interferir nos mecanismos fisiopatológicos da lesão secundária.

Fármacos que inibem a inflamação

Após o trauma vértebro-medular, ocorrem inflamação e hidrólise na medula espinhal, o que resulta em destruição neuronal e microvascular.⁴ Esses fármacos têm como função principal inibir ou modificar a resposta inflamatória local.

Metilprednisolona

A MP é o paradigma do fármaco anti-inflamatório mais conhecido e mais estudado para tentar bloquear esse processo.

Os estudos NASCIS propuseram a administração de MP em altas doses (dose de carga de 30 mg/kg de peso e dose de manutenção de 5,4 mg/kg/h), durante 24 horas se o tratamento

for iniciado até três horas após a lesão ou durante 48 horas se for iniciado entre três e oito horas após a lesão.^{3,4}

Em vítimas de lesão cervical completa, observou-se aumento da interleucina (IL) 6, IL-8, proteína quimioatrativa dos macrófagos-1, peptídeo ativador dos neutrófilos 2, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), Fas solúvel, inibidores tecidulares da metaloproteinase 1 e metaloproteinases de matriz (MMP) 2 e 9.⁵ O tratamento com MP após lesão medular resultou numa redução significativa da atividade das caspases 3, 6, 8 e 9 até sete dias após a ocorrência da lesão.⁶ A MP induz a interação do receptor dos glicocorticóides com o HIF-1 α , o que resulta em transativação da eritropoietina nos oligodendrócitos, mas não em neurônios corticais, o que pode explicar a sua eficácia em lesões da substância branca e ineficácia em lesões da substância cinzenta.⁷ A MP inibiu a morte de oligodendrócitos induzida pelo ácido α -Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) de forma dependente do gene transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT) 5.⁸ Por outro lado, o fator de crescimento neural aumenta em pacientes tratados com MP.⁵

Por outro lado, outros estudos experimentais verificaram efeitos negativos da MP. *In vitro*, verificou-se inibição significativa da proliferação de células progenitoras neuronais incubadas com MP durante pelo menos cinco dias, associada a alterações da expressão de 143 genes, alguns envolvidos na regulação da proliferação celular e apoptose.⁹

A MP reduziu a proliferação e ativação da microglia e macrófagos e o número de células progenitoras dos oligodendrócitos de forma crônica e inibiu a proliferação de células progenitoras de neurônios hipocâmpais e da medula.¹⁰

Em animais tratados com MP, observou-se uma redução significativa do fator neurotrófico ciliar, uma molécula neuroprotetora, às 12 e às 24 horas após a lesão medular. Às seis, 48 e 72 horas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.¹¹

Em termos terapêuticos, verificou-se uma melhoria significativa da função neurológica, redução da latência e do limiar e aumento da amplitude dos potenciais motores evocados em ratos tratados com MP.¹² Noutro estudo animal, não se verificaram melhorias significativas na recuperação neurológica nem na quantidade de tecido lesado com o tratamento com MP.¹³ Uma revisão avaliou a validade dos ensaios animais para o estudo dos tratamentos para a lesão medular. Dos estudos incluídos, 34% encontraram efeitos benéficos da MP, 58% não encontraram efeitos e 8% tiveram resultados mistos, e houve resultados inconsistentes entre e dentro de cada espécie. O estudo concluiu que é necessário desenvolver métodos validados para analisar esses tratamentos.¹⁴

Em humanos, os estudos são contraditórios: segundo Andrade, não foi encontrada relação entre a aplicação do protocolo NASCIS II e a evolução dos pacientes.¹⁵ No entanto, em doentes tratados com MP e cirurgia houve uma maior recuperação motora do que nos pacientes não submetidos a esse tratamento.¹⁶

Uma metanálise de três estudos em humanos indicou que o tratamento com MP, iniciado até oito horas após a lesão, melhora significativamente a função neurológica. Um dos estudos concluiu que o tratamento com MP durante 48 horas origina um benefício adicional, principalmente

se o tratamento só for iniciado após as três primeiras horas.¹⁷

Apesar de nem sempre estar relatada a evidência de maior incidência de complicações ou mortalidade com o tratamento,¹⁷ as complicações decorrentes do uso de MP são habitualmente devidas ao efeito imunossupressor (infecções) e aos efeitos metabólicos (hiperglicemia).^{1,18} Verificou-se um aumento estatisticamente significativo das complicações nos doentes com lesão completa¹⁶ e um aumento significativo do risco de complicações em geral nos doentes tratados com altas doses (> 5.000 mg) de MP, bem como um aumento significativo da incidência de úlceras ou hemorragias gástricas. Não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade intra-hospitalar entre o grupo que recebeu altas doses de MP e o grupo controle.¹⁹

Nos doentes internados em cuidados intensivos verificou-se um aumento significativo do risco de infecções, principalmente respiratórias, e de hiperglicemia nos doentes tratados com MP. Não houve diferenças estatisticamente significativas na mortalidade e não se verificaram diferenças na função neurológica à alta entre os doentes tratados e não tratados.¹⁸

Os benefícios do tratamento com MP foram, assim, apenas observados nos estudos NASCIS e num ou outro estudo e verificou-se que o tratamento com altas doses de MP aumenta o risco de infecções e conseqüentemente o tempo de internamento e a dependência de ventilação mecânica. Os autores concluem que até haver mais evidência, o uso de esteroides no tratamento da lesão medular deve ser suspenso,² considerando-se que os benefícios do tratamento podem não compensar os efeitos adversos associados.²⁰

Num artigo sobre as medidas de primeiros socorros e tratamento do trauma vértebro-medular com fratura, os autores referem que atualmente apenas usam a MP (segundo o protocolo NASCIS II) em pacientes com lesão medular incompleta, nas primeiras oito horas após a lesão, uma vez que não observaram benefícios dessa terapia nos doentes com lesão completa.²¹

Uma revisão de 2013 concluiu que a MP não pode ser considerada como tratamento padrão para os traumatizados vértebro-medulares, mas que se deverá manter como uma opção até surgirem novos tratamentos comprovadamente eficazes.¹

Tirilazad

O tirilazad é um 21-aminosteroide que atua de forma semelhante aos corticoides, inibindo a peroxidação lipídica, mas não tem efeitos imunossupressores e metabólicos.²²

Uma revisão refere os resultados benéficos do tirilazad nos estudos NASCIS, mas sublinha a necessidade de desenvolver novas terapias antioxidantes, mais seguras e eficazes.²²

Fármacos que interferem no edema, na isquemia e no equilíbrio das membranas

Após o trauma, verificam-se edema, isquemia e alterações do equilíbrio das membranas celulares na medula.

GM1

O GM1 é um gangliosídeo que intervém nesses processos, eleva os níveis de fatores neurotróficos e reduz a destruição neuronal.²³

Um estudo em ratos comparou o efeito do MP com o GM1. A MP resultou numa melhoria significativa da função neurológica em relação ao grupo controle. O grupo tratado com GM1 também revelou melhor função motora, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. O tratamento combinado melhorou significativamente a função motora, mas de forma menos marcada do que a MP isolada.²³

Em humanos, não foi encontrada evidência de redução da mortalidade com o tratamento com GM1.²⁴

Inibidores da apoptose

A apoptose é um importante componente da lesão medular secundária, contribui para a perda de neurônios e oligodendrócitos.²⁵ Vários fármacos inibem a apoptose por diversos mecanismos, entre os quais a inibição das caspases,²⁵ a inibição de diversas vias de sinalização intracelular^{26,27} e a redução do estresse oxidativo.²⁸ Um vasto grupo de fármacos inibe a calpaína, uma endoprotease que promove a apoptose em vários tipos de células através da proteólise de proteínas do citoesqueleto, da membrana e da mielina.²⁹

Inibidores das caspases

Após lesão experimental em ratos houve ativação das caspases 3, 8 e 9, principalmente nos neurônios e oligodendrócitos. A injeção intratecal de Boc-d-fmk, um inibidor inespecífico das caspases, resultou numa melhoria da função motora 21 e 28 dias após a lesão medular experimental. O z-DEVD-fmk, um inibidor seletivo da caspase 3, levou a melhoria funcional apenas aos 21 dias após a lesão.²⁵ Noutro estudo, o z-DEVD-fmk resultou num menor grau de alterações histológicas às 24 horas após a lesão, numa redução da apoptose e numa melhoria significativa da função motora.³⁰ Na comparação do tratamento com sulfato de magnésio, um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), com z-LEDH-fmk e o tratamento combinado com ambos, verificou-se uma melhoria histológica, mas não funcional e não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois fármacos.³¹ Um grupo estudou os efeitos do M50054, um inibidor da caspase-3, em peixes com capacidade regenerativa do sistema nervoso central. Verificou-se redução significativa da apoptose em médio e longo prazos nos neurônios já existentes, células recém-formadas e neurônios recém-diferenciados, associada a recuperação funcional mais rápida, nos peixes tratados.³²

Inibidores da calpaína

O inibidor da calpaína MDL28170 melhorou a sobrevivência das células de Schwann, quer *in vitro*, após exposição a peróxido de hidrogênio, quer *in vivo*, após transplantação na medula espinhal lesada.³³ O tratamento com uma dose única intravenosa desse agente, ou com uma dose diária

por via intraperitoneal, resultou numa melhoria da função motora, mas não da extensão da lesão. A combinação dessas duas formas de administração melhorou ambas as variáveis.²⁹ A remoção do cálcio do meio ou a inibição da calpaína com MDL28170 evitou a retração da mielina induzida pela exposição ao glutamato.³⁴

Outros inibidores da calpaína foram estudados. O SJA6017 reduziu significativamente o grau de dano tecidual e de apoptose e melhorou significativamente a função motora.³⁵ Em ratos, a administração de inibidores da calpaína levou à formação de extremidades axonais anormais, inchadas e sem microtúbulos. Isso sugere que a ativação da calpaína seja necessária para uma regeneração eficaz.³⁶

Fármacos que interferem noutras vias

O trauma medular ativa a autofagia e apoptose em neurônios e astrócitos. A inibição da autofagia com 3-metiladenina resultou num agravamento da função neurológica, enquanto a sua estimulação com rapamicina teve o efeito contrário. Esses resultados sugerem que a estimulação da autofagia tem efeitos antiapoptóticos e neuroprotetores.³⁷

O tratamento com aminoguanidina, um inibidor da síntese de óxido nítrico induzível (iNOS), levou a uma melhoria da função motora das patas posteriores, redução da morte e das alterações morfológicas neuronais em ratos. O tratamento levou ainda à redução da desfosforilação da proteína pró-apoptótica Promotor de morte associado ao Bcl-2 fosforilado (p-BAD) e da expressão de iNOS, resulta numa menor libertação de citocromo c das mitocôndrias e reduz o grau de apoptose.³⁸

O tratamento com buteína atenuou a expressão da proteína p65 da via do fator nuclear κ B (NF- κ B) e aumentou a fosforilação do inibidor α do NF- κ B (I- κ B α). Houve também uma redução da atividade da mieloperoxidase, o que traduz menor infiltração de neutrófilos e menor expressão de caspase-3 ativada. Conclui-se que houve diminuição da apoptose.³⁹

Noutro estudo, o BMS-345541, um inibidor da via cínase do I- κ B α (IKK)/NF- κ B, evitou a infiltração de neutrófilos por meio da redução da expressão da molécula de adesão ICAM-1 e teve efeitos antiapoptóticos por meio da inibição da caspase 3 e da modulação da expressão de Bcl-2 e Bax.⁴⁰

Um estudo em ratos comparou os efeitos do tratamento com ginkgolido B com os da metilprednisolona e do AG490, um inibidor da via cínase Janus (JAK)/Stat. Os animais tratados com ginkgolido B ou com MP tiveram uma função motora significativamente melhor do que os do grupo controle. O tratamento com ginkgolido B e AG490 reduziu a ativação da via JAK/Stat e aumentou a razão Bcl-2/Bax, resultou num efeito antiapoptótico, com menor expressão da caspase-3 e redução das células TUNEL-positivas. O tratamento com ginkgolido B e MP resultou ainda numa maior preservação neuronal.²⁷

A inibição da cínase dependente de ciclina 1 (CDK1) com CR8 ou com roscovitina resultou numa redução da apoptose de neurônios corticais em cultura, sobretudo com o CR8. *In vivo*, a administração de CR8 resultou igualmente em maior sobrevivência neuronal.²⁶

Outro possível alvo terapêutico é a cínase Rho, que regula diversos eventos como a proliferação, diferenciação e morte

celulares. Em diversos estudos verificou-se que a sua inibição favorece a regeneração axonal e a sobrevivência de neurônios. O tratamento com fasudil, um inibidor dessa enzima, reduziu as alterações histológicas e funcionais, a ativação de astrócitos, a ativação da via NF- κ B, a expressão de mediadores inflamatórios e infiltração de neutrófilos, a expressão de cínases de proteínas ativadas por mitogénios (MAPK), a atividade da cínase Rho e a expressão de nitrotirosina e de poli-ADP-ribose (marcadores de dano oxidativo e inflamatório). Verificou-se ainda diminuição da expressão de Fas ligando e de Bax e aumento de Bcl-2. Na medula espinhal dos animais tratados com fasudil não foram detetadas células apoptóticas.²⁸

Em ratos, o tratamento com 17 β -estradiol reduziu a apoptose de oligodendrócitos e a perda de axônios, a ativação das caspases 3 e 9, do homólogo A do Ras (RhoA), da cínase de c-Jun N-terminal (JNK) 3 e os níveis de c-Jun fosforilado (p-c-Jun), de forma dependente do receptor do estrogênio. A administração de PEP-1-C3, uma proteína de fusão inibidora da RhoA, também reduziu a apoptose de oligodendrócitos, a atividade de JNK3 e os níveis de p-c-Jun e confirmou o papel dessa via na indução da apoptose.⁴¹ O 17 β -estradiol reduziu a fosforilação de JNK e a apoptose de neurônios espinhais após trauma medular em ratos e reduziu a fosforilação de JNK e a excitotoxicidade induzida por glutamato *in vitro*.⁴² Um estudo *in vitro* testou o efeito do estrogênio, dum agonista do receptor dos estrogênios (ER) α (PPT) e dum agonista do ER β (DPN) em neurônios motores expostos ao TNF- α . Todos esses levaram à redução da apoptose, à indução da fosforilação das cínases reguladas por sinais extracelulares (ERK) e ao aumento da expressão do(s) respectivo(s) receptor(es), com maior expressão de proteínas antiapoptóticas. Os agonistas dos receptores do estrogênio inibem quer a via intrínseca, quer a via extrínseca da apoptose.⁴³

Os embriões de galinha têm a capacidade de regenerar a medula espinhal até ao 13º dia do período embrionário. A peptidilarginina deiminase 3 é uma proteína dependente do cálcio implicada na perda dessa capacidade. O tratamento com Cl-amidina, um quelante do cálcio, reduziu a apoptose e a extensão da lesão medular em embriões de galinha no 15º dia de desenvolvimento.⁴⁴

Num trabalho em ratinhos, a apocinina, um inibidor da oxidase do fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH), originou uma redução da inflamação e da extensão do dano medular, dos neutrófilos infiltrantes, da expressão de moléculas de adesão e de NF- κ B, da formação de nitrotirosina e de poli-ADP-ribose, de citocinas pró-inflamatórias, da ativação da MAPK e da apoptose. Verificou-se ainda uma melhoria da função motora.⁴⁵

O pré-tratamento com U0126, um inibidor das cínases da MAPK (MEK), levou à inibição da fosforilação da ERK1/2, à redução da apoptose e a maior sobrevivência neuronal. A inibição da MEK induziu a fosforilação do I- κ B e favoreceu a ligação do NF- κ B ao ADN, aumentou a expressão da proteína celular inibidora da apoptose 2. Verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa da função motora dos membros afetados.⁴⁶

O SP600125, um inibidor da JNK, resultou num aumento dos níveis de p-BAD e do dímero BAD/14-3-3, diminuição da dimerização da BAD com Bcl-XL e Bcl-2 e redução da libertação

de citocromo c. Verificou-se também maior preservação da morfologia das mitocôndrias e diminuição da apoptose.⁴⁷

O rolipram, um inibidor da fosfodiesterase 4, induziu o crescimento de neuritos e a regeneração axonal, ao contrário da MP, mas não reduziu a morte neuronal *in vitro* nem os níveis de proteoglicanos de sulfato de condroitina, o que se verificou com a MP; o tratamento combinado teve um efeito nessas variáveis mais intenso do que a monoterapia. Ambos os fármacos diminuíram significativamente o volume de lesão, de forma mais marcada em combinação. Apenas o tratamento com ambos os agentes resultou numa melhoria funcional significativa.⁴⁸

Naloxona

A dinorfina A, um opioide endógeno que aumenta após a lesão medular, tem efeitos neurotóxicos e reduz o fluxo arterial. A naloxona, um antagonista dos opioides, foi usada nalguns estudos para contrariar esses efeitos.³ No entanto, no estudo NASCIS II a naloxona não mostrou efeito neuroprotetor.³

Fármacos antioxidantes

O dano oxidativo, provocado por espécies reativas de oxigênio e peroxinitrito, é um processo importante na lesão secundária, leva à perturbação da homeostasia iônica, disfunção mitocondrial, potenciação da excitotoxicidade e lesão microvascular.²²

O tempol é um antioxidante que reduz os níveis dessas substâncias e diminui a inflamação por inibir a COX-2.⁴⁹

Em vários estudos, o tempol reduziu o dano oxidativo mediado por peroxinitrito e a disfunção respiratória mitocondrial.^{50,51} Verificaram-se ainda redução da degradação de proteínas do citoesqueleto quando o tratamento foi administrado até uma hora após a lesão⁵⁰ e redução da expressão da COX-2.⁴⁹ Observou-se também redução da área de medula irreversivelmente lesada com o tempol.⁴⁹

Num estudo, comparou-se o efeito do tempol com o da proteína de desacoplamento 2,4-dinitrofenol. Essa última preservou a função das mitocôndrias sinápticas e não sinápticas, enquanto o tempol apenas teve efeito nas não sinápticas.⁵²

Outro antioxidante, o edaravone, foi comparado com a MP num ensaio em ratos. Verificou-se que a MP teve maior efeito na recuperação motora do que o edaravone quando o tratamento foi administrado até oito horas após a lesão medular e ocorreu o inverso quando o tratamento foi dado mais de oito horas depois. A expressão de Bcl-XL foi maior no grupo tratado com edaravone, independentemente do *timing* do tratamento. Quando o tratamento foi feito antes das oito horas, a maior redução da expressão de caspase-3 deu-se nos animais tratados com MP; após as oito horas, apenas o edaravone originou uma redução significativa.⁵³

Um estudo *in vivo* e *in vitro* avaliou o efeito da MP e do MnTBAP, um antioxidante, na produção de espécies reativas de oxigênio. *In vivo*, ambos originaram uma diminuição da produção de peróxido de hidrogênio, mas apenas o MnTBAP reduziu significativamente a quantidade de superóxido. *In vitro*, o MnTBAP revelou a capacidade de captar ambas as espécies reativas de oxigênio, mas a MP não teve efeito em nenhuma delas. O tratamento com MnTBAP reduziu

significativamente os marcadores de nitrção de proteínas e peroxidação lipídica, comparado com o controle. Ambos os fármacos originaram uma melhoria significativa da função neurológica, mais acentuada com o MnTBAP.⁵⁴

Outros fármacos

Um estudo em ratinhos avaliou o efeito do peptídeo transcrito regulado pela anfetamina e cocaína (CART), sozinho ou combinado com a MP. Verificou-se que ambos os fármacos melhoraram a função motora. O efeito da MP foi potenciado pela administração concomitante de CART, mesmo numa dose subeficaz em monoterapia. O CART e a MP reduziram ainda o número de astrócitos com marcação positiva para GFAP e a hipertrofia astrocitária. As alterações histológicas foram reduzidas de forma semelhante pelo CART, pela MP e pelo tratamento combinado.⁵⁵

Num estudo em ratos foi avaliado o efeito da MP e do magnésio. A administração de magnésio até oito horas após a lesão resultou numa melhoria significativa da função motora em relação ao grupo placebo e aos grupos que receberam magnésio passadas 12 ou 24 horas. A MP, o magnésio e a sua combinação reduziram significativamente a perda de substância branca, mas a combinação não se revelou melhor do que o tratamento isolado. Nenhum dos tratamentos teve efeito significativo no índice de mielina.⁵⁶

O receptor do Nogo-66 é ativado por três moléculas da mielina e inibe o crescimento de neuritos. Num estudo, o tratamento combinado com MP e NEP1-40, um antagonista do Nogo-66, resultou num maior aumento da sobrevivência de neurônios e oligodendrócitos e numa recuperação motora significativamente maior em relação aos animais tratados com apenas um dos fármacos.⁵⁷

Num estudo retrospectivo em humanos, verificou-se uma melhoria mais significativa da autonomia nas atividades da vida diária com o tratamento combinado com MP e eritropoietina do que com MP isolada.⁵⁸

Num estudo em ratos que avaliou o efeito da MP e da dexmedetomidina, ambos os tratamentos reduziram significativamente os níveis de TNF- α e IL-6, bem como a infiltração de neutrófilos.⁵⁹ Noutro, a dexmedetomidina provocou uma maior subida da paraoxonase e da IL-6 e provocou uma maior redução da hemorragia do que a MP. Ambos reduziram o edema e a necrose em igual medida.⁶⁰

Discussão

As evidências em relação à eficácia da MP são contraditórias, enquanto a evidência sobre os seus efeitos negativos se tem acumulado. À luz dos conhecimentos atuais, o uso de MP no trauma vértebro-medular deve ser cuidadosamente ponderado. Outros anti-inflamatórios mostraram benefícios em humanos ou em animais, mas são necessários mais estudos para tirar conclusões sobre a sua eficácia e segurança na clínica.

O GM1 não aparenta ter maior eficácia do que a MP. Atendendo a que os efeitos desse fármaco se podem evidenciar tardiamente, estudos em longo prazo são necessários para identificar benefícios do GM1.²³

A apoptose é um processo complexo, com múltiplos intervenientes, pelo que se têm desenvolvido fármacos que a inibem por diversos mecanismos. Os mais estudados parecem ser os inibidores das caspases e os inibidores da calpaína. Muitos desses fármacos têm mostrado benefício em estudos *in vitro* ou em modelos animais.

A naloxona não mostrou efeito neuroprotetor no estudo NASCIS II.

Nos estudos feitos, o tempol demonstrou inibir as principais consequências da oxidação no nível da medula e é uma terapia promissora. Outros antioxidantes aparentam ter um efeito superior ao da MP, mas são necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia.

Considerações finais

Para atender ao enorme impacto da lesão medular e à falta de opções terapêuticas eficazes na lesão secundária, é urgente encontrar novos tratamentos que permitam melhorar o estado neurológico dos traumatizados vértebro-medulares. Os benefícios do tratamento com metilprednisolona têm sido questionados, e há preocupações em relação à sua segurança. Outros fármacos que intervêm na inflamação ou noutros mecanismos têm sido estudados. Alguns desses podem sem opções promissoras à metilprednisolona. É necessária a feitura de estudos adicionais para tirar conclusões sobre o benefício desses agentes na prática clínica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Bydon M, Lin J, Macki M, Gokaslan ZL, Bydon A. The current role of steroids in acute spinal cord injury. *World Neurosurgery*. 2014;82(5):848-54.
2. Pettiford JN, Bikhchandani J, Ostlie DJ, St. Peter SD, Sharp RJ, Juang D. A review: the role of high dose methylprednisolone in spinal cord trauma in children. *Pediatr Surg Int*. 2011;28(3):287-94.
3. Bracken M, Shepard M, Collins W, Holford T, Young W, Baskin D, 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, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, 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.
5. Tsai MC, Wei CP, Lee DY, Tseng YT, Tsai MD, Shih YL, et al. Inflammatory mediators of cerebrospinal fluid from patients with spinal cord injury. *Surg Neurol*. 2008;70:S19-24.
6. Lin HS, Ji ZS, Zheng LH, Guo GQ, Chen B, Wu H, et al. Effect of methylprednisolone on the activities of caspase-3, -6, -8 and -9 in rabbits with acute spinal cord injury. *Exp Ther Med*. 2012;4(1):49-54.
7. Sun YY, Wang CY, Hsu MF, Juan SH, Chang CY, Chou CM, et al. Glucocorticoid protection of oligodendrocytes against

- excitotoxin involving hypoxia-inducible factor-1alpha in a cell-type-specific manner. *J Neurosci.* 2010;30(28):9621-30.
8. Xu J, Chen S, Chen H, Xiao Q, Hsu CY, Michael D, et al. STAT5 mediates antiapoptotic effects of methylprednisolone on oligodendrocytes. *J Neurosci.* 2009;29(7):2022-6.
 9. Li SY, Wang P, Tang Y, Huang L, Wu YF, Shen HY. Analysis of methylprednisolone-induced inhibition on the proliferation of neural progenitor cells in vitro by gene expression profiling. *Neurosci Letters.* 2012;526(2):154-9.
 10. Schröter A, Lustenberger RM, Obermair FJ, Thallmair M. High-dose corticosteroids after spinal cord injury reduce neural progenitor cell proliferation. *Neuroscience.* 2009;161(3):753-63.
 11. Del Gaizo DJ, Regan CM, Graff RD, Mathur S. The effect of methylprednisolone intravenous infusion on the expression of ciliary neurotrophic factor in a rat spinal cord injury model. *Spine J.* 2013;13(4):439-42.
 12. Lee BH, Lee KH, Yoon DH, Kim UJ, Hwang YS, Park SK, et al. Effects of methylprednisolone on the neural conduction of the motor evoked potentials in spinal cord injured rats. *J Korean Med Sci.* 2005;20(1):132-8.
 13. Pereira JE, Costa LM, Cabrita AM, Couto PA, Filipe VM, Magalhães LG, et al. Methylprednisolone fails to improve functional and histological outcome following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol.* 2009;220(1):71-81.
 14. Akhtar AZ, Pippin JJ, Sandusky CB. Animal studies in spinal cord injury: a systematic review of methylprednisolone. *Altern Lab Anim.* 2009;37(1):43-62.
 15. Andrade MJ, Gonçalves S. Lesão medular traumática - Recuperação neurológica e funcional. *Acta Med Port.* 2007;20:401-6.
 16. Lee HC, Cho DY, Lee WY, Chuang HC. Pitfalls in treatment of acute cervical spinal cord injury using high-dose methylprednisolone: a retrospect audit of 111 patients. *Surg Neurol.* 2007;68 Suppl 1:S37-41.
 17. Bracken M. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD001046.
 18. Suberviola B, González-Castro A, Llorca J, Ortiz-Melón F, Miñambres E. Early complications of high-dose methylprednisolone in acute spinal cord injury patients. *Injury.* 2008;39(7):748-52.
 19. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, et al. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *Emerg Med J.* 2013;31(3):201-6.
 20. Markandaya M, Stein DM, Menaker J. Acute treatment options for spinal cord injury. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(2):175-87.
 21. Yisheng W, Fuying Z, Limin W, Junwei L, Guofu P, Weidong W. First aid and treatment for cervical spinal cord injury with fracture and dislocation. *Indian Journal of Orthopaedics.* 2007;41(4):300.
 22. Hall ED. Antioxidant therapies for acute spinal cord injury. *Neurotherapeutics.* 2011;8(2):152-67.
 23. Carvalho MOP, Barros Filho TEP, Tebet MA. Effects of methylprednisolone and ganglioside GM-1 on a spinal lesion: a functional analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63(3):375-80.
 24. Chinnock P, Roberts I. Gangliosides for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD004444.
 25. Knobloch SM, Huang X, Van Gelderen J, Calva-Cerqueira D, Faden AI. Selective caspase activation may contribute to neurological dysfunction after experimental spinal cord trauma. *J Neurosci Res.* 2005;80(3):369-80.
 26. Di Giovanni S, Wu J, Kharebava G, Piao C, Stoica BA, Dinizo M, et al. Inhibition of E2F1/CDK1 pathway attenuates neuronal apoptosis in vitro and confers neuroprotection after spinal cord injury in vivo. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e42129.
 27. Song Y, Zeng Z, Jin C, Zhang J, Ding B, Zhang F. Protective effect of ginkgolide B against acute spinal cord injury in rats and its correlation with the Jak/STAT signaling pathway. *Neurochem Res.* 2013;38(3):610-9.
 28. Impellizzeri D, Mazzon E, Paterniti I, Esposito E, Cuzzocrea S. Effect of fasudil, a selective inhibitor of Rho kinase activity, in the secondary injury associated with the experimental model of spinal cord trauma. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(1):21-33.
 29. Yu CG, Geddes JW. Sustained calpain inhibition improves locomotor function and tissue sparing following contusive spinal cord injury. *Neurochem Res.* 2007;32(12):2046-53.
 30. Barut Ş, Ünlü YA, Karaoğlan A, Tunçdemir M, Dağistanlı FK, Öztürk M, et al. The neuroprotective effects of z-DEVD.fmk, a caspase-3 inhibitor, on traumatic spinal cord injury in rats. *Surg Neurol.* 2005;64(3):213-20.
 31. Sencer A, Aydoseli A, Aras Y, Akçakaya MO, Gömleksiz C, Can H, et al. Effects of combined and individual use of N-methyl-D aspartate receptor antagonist magnesium sulphate and caspase-9 inhibitor z-LEDH-fmk in experimental spinal cord injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2013;19(4):313-9.
 32. Sirbulescu RF, Zupanc GKH. Inhibition of caspase-3-mediated apoptosis improves spinal cord repair in a regeneration-competent vertebrate system. *Neuroscience.* 2010;171(2):599-612.
 33. Hill CE, Guller Y, Raffa SJ, Hurtado A, Bunge MB. A calpain inhibitor enhances the survival of schwann cells in vitro and after transplantation into the injured spinal cord. *J Neurotrauma.* 2010;27(9):1685-95.
 34. Fu Y, Sun W, Shi Y, Shi R, Cheng JX. Glutamate excitotoxicity inflicts paranodal myelin splitting and retraction. *PLoS ONE.* 2009;4(8):e6705.
 35. Akdemir O, Uçankale M, Karaoğlan A, Barut Ş, Sağmanligil A, Bilguvar K, et al. Therapeutic efficacy of SJA6017, a calpain inhibitor, in rat spinal cord injury. *J Clin Neurosci.* 2008;15(10):1130-6.
 36. Nishio T, Kawaguchi S, Fujiwara H. Emergence of highly neurofilament-immunoreactive zipper-like axon segments at the transection site in scalpel-cordotomized adult rats. *Neuroscience.* 2008;155(1):90-103.
 37. Tang P, Hou H, Zhang L, Lan X, Mao Z, Liu D, et al. Autophagy reduces neuronal damage and promotes locomotor recovery via inhibition of apoptosis after spinal cord injury in rats. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):276-87.
 38. Li Y, Gu J, Liu Y, Long H, Wang G, Yin G, et al. iNOS participates in apoptosis of spinal cord neurons via p-BAD dephosphorylation following ischemia/reperfusion (I/R) injury in rat spinal cord. *Neurosci Letters.* 2013;545:117-22.
 39. Lu M, Wang S, Han X, Lv D. Butein inhibits NF-κB activation and reduces infiltration of inflammatory cells and apoptosis after spinal cord injury in rats. *Neurosci Letters.* 2013;542:87-91.
 40. Han X, Lu M, Wang S, Lv D, Liu H. Targeting IKK/NF-κB pathway reduces infiltration of inflammatory cells and apoptosis after spinal cord injury in rats. *Neurosci Letters.* 2012;511(1):28-32.
 41. Lee JY, Choi SY, Oh TH, Yune TY. 17β-estradiol inhibits apoptotic cell death of oligodendrocytes by inhibiting RhoA-JNK3 activation after spinal cord injury. *Endocrinology.* 2012;153(8):3815-27.
 42. Rong W, Wang J, Liu X, Jiang L, Wei F, Zhou H, et al. 17β-estradiol attenuates neural cell apoptosis through inhibition of JNK phosphorylation in SCI rats and excitotoxicity induced by glutamate in vitro. *Int J Neurosci.* 2012;122(7):381-7.

43. Das A, Smith JA, Gibson C, Varma AK, Ray SK, Banik NL. Estrogen receptor agonists and estrogen attenuate TNF- α -induced apoptosis in VSC4.1 motoneurons. *J Endocrinol.* 2010;208(2):171-82.
44. Lange S, Gögel S, Leung KY, Vernay B, Nicholas AP, Causey CP, et al. Protein deiminases: New players in the developmentally regulated loss of neural regenerative ability. *Develop Biol.* 2011;355(2):205-14.
45. Impellizzeri D, Mazzon E, Esposito E, Paterniti I, Bramanti P, Cuzzocrea S. Effect of Apocynin, an inhibitor of NADPH oxidase, in the inflammatory process induced by an experimental model of spinal cord injury. *Free Radic Res.* 2011;45(2):221-36.
46. Lu K, Liang CL, Liliang PC, Yang CH, Cho CL, Weng HC, et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinases 1/2 provides neuroprotection in spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats: relationship with the nuclear factor-kappaB-regulated anti-apoptotic mechanisms. *J Neurochem.* 2010;114(1):237-46.
47. Fan J, Xu G, Nagel DJ, Hua Z, Zhang N, Yin G. A model of ischemia and reperfusion increases JNK activity, inhibits the association of BAD and 14-3-3, and induces apoptosis of rabbit spinal neurocytes. *Neurosci Letters.* 2010;473(3):196-201.
48. Yin Y, Sun W, Li Z, Zhang B, Cui H, Deng L, et al. Effects of combining methylprednisolone with rolipram on functional recovery in adult rats following spinal cord injury. *Neurochem Int.* 2013;62(7):903-12.
49. Quan HH, Kang KS, Sohn YK, Li M. Tempol reduces injury area in rat model of spinal cord contusion injury through suppression of iNOS and COX-2 expression. *Neurol Sci.* 2013;34(9):1621-8.
50. Xiong Y, Hall ED. Pharmacological evidence for a role of peroxynitrite in the pathophysiology of spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2009;216(1):105-14.
51. Xiong Y, Singh IN, Hall BD. Tempol protection of spinal cord mitochondria from peroxynitrite-induced oxidative damage. *Free Radic Res.* 2009;43(6):604-12.
52. Patel SP, Sullivan PG, Pandya JD, Rabchevsky AG. Differential effects of the mitochondrial uncoupling agent, 2,4-dinitrophenol, or the nitroxide antioxidant, Tempol, on synaptic or nonsynaptic mitochondria after spinal cord injury. *J Neurosci Res.* 2009;87(1):130-40.
53. Wang J, Guo G, Wang W, Tang Y, Shun J, Zhou X, et al. Effect of methylprednisolone and edaravone administration on spinal cord injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(20):2766-72.
54. Liu D, Shan Y, Valluru L, Bao F. Mn (III) tetrakis (4-benzoic acid) porphyrin scavenges reactive species, reduces oxidative stress, and improves functional recovery after experimental spinal cord injury in rats: comparison with methylprednisolone. *BMC Neuroscience.* 2013;14:23.
55. Bharne AP, Upadhya MA, Shelkar GP, Singru PS, Subhedar NK, Kokare DM. Neuroprotective effect of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in spinal cord injury in mice. *Neuropharmacology.* 2013;67:126-35.
56. Wiseman DB, Dailey AT, Lundin D, Zhou J, Lipson A, Falicov A, et al. Magnesium efficacy in a rat spinal cord injury model. *J Neurosurg Spine.* 2009;10(4):308-14.
57. Wu J, Yang H, Qiu Z, Zhang Q, Ding T, Geng D. Effect of combined treatment with methylprednisolone and Nogo-A monoclonal antibody after rat spinal cord injury. *J Int Med Res.* 2010;38(2):570-82.
58. Xiong M, Chen S, Yu H, Liu Z, Zeng Y, Li F. Neuroprotection of erythropoietin and methylprednisolone against spinal cord ischemia-reperfusion injury. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2011;31(5):652-6.
59. Can M, Gul S, Bektas S, Hanci V, Acikgoz S. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(8):1068-72.
60. Celik F, Göçmez C, Kamaşak K, Tufek A, Guzel A, Tokgoz O, et al. The comparison of neuroprotective effects of intrathecal dexmedetomidine and metilprednisolone in spinal cord injury. *Int J Surg.* 2013;11(5):414-8.