

Metanálise

O efeito do corticosteróide na prevenção da síndrome da embolia gordurosa após fratura de osso longo dos membros inferiores: revisão sistemática com meta-análise*

The effect of corticosteroids on the prevention of fat embolism syndrome after long bone fracture of the lower limbs: a systematic review and meta-analysis

Rodrigo Cavallazzi¹, Antonio César Cavallazzi²

Resumo

Objetivo: Analisar a evidência disponível sobre o efeito do corticosteróide na prevenção da síndrome da embolia gordurosa (SEG) após fratura de osso longo do membro inferior e/ou pélvis. **Métodos:** Pesquisamos as bases de dados eletrônicas do Medline, *Excerpta Medica*, *Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Scientific Electronic Library Online* em março de 2007. Selecionamos estudos randomizados e controlados que compararam corticosteróide com placebo (ou cuidados de rotina) na prevenção da SEG após fratura de osso longo de membro inferior e/ou pélvis. Também revisamos as referências contidas nos estudos incluídos. **Resultados:** Seis estudos foram incluídos. O risco relativo total de desenvolver SEG foi 0,16 (IC95%: 0,08-0,35) no grupo que recebeu corticosteróide em comparação com o grupo controle. O risco relativo total de desenvolver hipoxemia foi 0,34 (IC95%: 0,19-0,59) no grupo que recebeu corticosteróide em comparação com o grupo controle. **Conclusão:** A análise da evidência mostrou que o corticosteróide diminui o risco de SEG e hipoxemia após fratura de ossos longos de membro inferior.

Descritores: Embolia Gordurosa; Corticosteróides; Metanálise.

Abstract

Objective: To analyze the available evidence regarding the effect that corticosteroids have on the prevention of fat embolism syndrome after long bone fracture of the lower limbs or pelvic fracture. **Methods:** In March of 2007, we performed a search of various electronic databases, including Medline, the *Excerpta Medica* database, the Cochrane Library, the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database and the Scientific Electronic Library Online. We selected randomized controlled trials that compared the effect of corticosteroids with that of placebo (or standard care) on the prevention of fat embolism syndrome after long bone fracture of the lower limbs or pelvic fracture. References from the studies included were also reviewed. **Results:** Six studies were included. The pooled relative risk for developing fat embolism syndrome was 0.16 (95% CI: 0.08-0.35) in the corticosteroid group as compared with the control group. The pooled relative risk for developing hypoxemia was 0.34 (95% CI: 0.19-0.59) in the corticosteroid group as compared with the control group. **Conclusion:** The analysis of evidence showed that corticosteroids decrease the risk of developing fat embolism syndrome and hypoxemia after long bone fracture of the lower limbs.

Keywords: Embolism, Fat; Adrenal Cortex Hormones; Meta-Analysis.

* Trabalho realizado no Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, EUA, e na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.

1. Médico. Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, EUA.

2. Professor de Pneumologia da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.

Endereço para correspondência: Rodrigo Cavallazzi. 1214. Walnut Street, Apt A, Philadelphia, PA, 19107, USA.

Tel 12 15 893-8680. E-mail: rcavallazzi@gmail.com

Recebido para publicação em 3/2/2007. Aprovado, após revisão, em 4/5/2007.

Introdução

Embolia gordurosa refere-se à presença de glóbulos de gordura no parênquima pulmonar e circulação periférica em geral após trauma. Por outro lado, a síndrome da embolia gordurosa (SEG) denota uma combinação de sinais e sintomas que classicamente incluem petéquias, desconforto respiratório e confusão mental.⁽¹⁻⁴⁾ Em 90% dos casos, a SEG ocorre 24 a 48 h após trauma contuso complicado por fratura de ossos longos, mas também está associada a várias outras condições tais como artroplastia, necrose hepática aguda, *delirium tremens*, lipoaspiração, pancreatite e anemia falciforme.⁽⁵⁻⁹⁾

Embora o tratamento da SEG seja principalmente suporte clínico, algumas medidas específicas são importantes na sua prevenção: correção do choque em pacientes vítimas de trauma, reidratação pré-operatória adequada,⁽¹⁰⁾ fixação operatória precoce das fraturas de ossos longos⁽¹¹⁻¹³⁾ e, mais recentemente, técnicas operatórias modificadas com o intuito de diminuir a pressão intramedular no tratamento da fratura de fêmur.⁽¹⁴⁻¹⁹⁾

Das várias medicações testadas na prevenção da SEG, o corticosteróide foi a mais estudada e mostrou um efeito benéfico. No entanto, os achados não foram consistentes. Alguns estudos mostraram que o corticosteróide diminui a incidência de SEG após fratura de ossos longos,⁽²⁰⁻²²⁾ porém outros, incluindo o ensaio clínico mais recente, não conseguiram mostrar uma diminuição estatisticamente significativa.^(23,24) Os estudos foram pequenos e a ausência de significância estatística pode estar relacionada ao tamanho da amostra. Portanto, decidimos realizar uma revisão sistemática com meta-análise dos ensaios clínicos para tentar esclarecer o papel do corticosteróide na prevenção da SEG. O objetivo deste trabalho é avaliar se o corticosteróide diminui o risco de desenvolvimento de SEG em pacientes que sofreram fratura de osso longo de membro inferior e/ou da pélvis.

Métodos

Incluimos estudos que preencheram os seguintes critérios:

- delineamento: ensaio clínico randomizado e controlado;
- população: estudos que incluíram pacientes que sofreram fratura de osso longo de membro inferior e/ou da pélvis;

- intervenção: administração de corticosteróide no grupo da intervenção versus placebo (ou cuidado de rotina) no grupo controle; e
- desfecho: desenvolvimento da SEG.

O diagnóstico da SEG foi estabelecido pela presença de pelo menos um dos seguintes achados ou uma combinação deles: petéquias, insuficiência respiratória/hipoxemia e confusão mental. O desfecho secundário foi hipoxemia, mas a presença de avaliação de hipoxemia no ensaio clínico não foi considerada um requerimento para inclusão de estudo nesta revisão sistemática.

Pesquisamos as bases de dados eletrônicas do Medline, *Excerpta Medica*, *Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) em março de 2007.

Fizemos as seguintes pesquisas sem restrição de idioma:

No Medline (período de 1966 a 2007)

- 1) Palavra no texto (*full text term*): *fat embolism syndrome AND corticosteroids*.
- 2) Palavra no texto limitada por ensaio clínico (*clinical trial*): *fat embolism*.

No *Excerpta Medica*

- 3) Palavra no texto: *fat embolism AND corticosteroids*.

No *Cochrane Library*

- 4) Palavra no texto: *fat embolism*.

No LILACS

- 5) Palavra no texto: embolia gordurosa.

No SciELO:

- 6) Palavra no texto: embolia gordurosa.

Revisamos as listas de referência e resumos disponíveis para identificar estudos potencialmente relevantes. Também realizamos busca manual por referências citadas nos artigos solicitados e trabalhos publicados em anais de congresso.

Avaliamos se houve alocação sigilosa, que previne o conhecimento antecipado da alocação de grupos em um ensaio randomizado e controlado por parte dos pacientes e participantes que recrutam. De acordo com o Manual da Colaboração Cochrane,⁽²⁵⁾ a alocação sigilosa foi classificada em adequada, não clara, inadequada ou não usada.

Utilizamos uma ficha estruturada para coletar os dados relevantes. Dados utilizados na análise estatística foram passados para o software Stata Intercooled 9.2.

Os dados foram combinados, e realizamos meta-análise com modelo de efeitos fixos. Os desfechos foram binários; o risco relativo e o intervalo de confiança de 95% foram obtidos pelo método de Mantel-Haenszel⁽²⁶⁾. Calculamos o número que necessita ser tratado para prevenir um evento. Foram realizados testes de heterogeneidade e viés de publicação após análise, e um valor $p < 0,05$ foi considerado indicativo de heterogeneidade ou viés de publicação.

Resultados

Revisão sistemática/características dos estudos

O número de artigos obtidos por pesquisa foi 1) 32; 2) 57; 3) 46; 4) 88; 5) 30; e 6) 1. Nós inicialmente identificamos 38 ensaios clínicos em que um dos desfechos de interesse era SEG. No entanto, 29 artigos avaliaram outras modalidades

de prevenção e/ou tratamento da SEG, como por exemplo técnica operatória modificada, e foram excluídos. Outros estudos usaram corticosteróide na prevenção da SEG, mas foram excluídos por outros motivos: dois estudos porque usaram critérios de inclusão muito amplos^(27,28) e um porque não especificou a definição da SEG.⁽²⁹⁾ A Tabela 1 descreve as características dos seis estudos incluídos,^(4,20-24) que constituíram uma população total de 389 pacientes. Para meta-análise, foram incluídos 368 pacientes.

Os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados e controlados. Três estudos usaram alocação sigilosa adequada^(4,20,21) e, em um estudo, não foi possível estabelecer se houve alocação sigilosa.⁽²³⁾ Dois estudos usaram alocação sigilosa inadequada.^(22,24) Todos os estudos usaram metilprednisolona no grupo da intervenção iniciada na admissão hospitalar. A dose do corticosteróide variou, sendo que os dois últimos estudos utilizaram uma dose muito menor.^(22,24) O tempo de tratamento variou de 4 h a 3 dias. Três estudos utili-

Tabela 1 - Características dos estudos.

Autoria Ano de publicação País	Número e características dos pacientes	Idade (anos)	Tratamento ativo	Alocação sigilosa
Alho et al. ⁽²¹⁾ 1978 Finlândia	60 pacientes. Pelo menos 2 fraturas nas regiões da pélvis, fêmur e tibia. Sem lesões graves em outros órgãos.	16-83	Metilprednisolona 10 mg/kg EV de 8/8 horas; total de 3 doses.	Adequada
Stoltenberg et al. ⁽²³⁾ 1979 Estados Unidos ^a	64 pacientes. Fratura do fêmur e/ou tibia sem lesões de outros órgãos, sem DPOC ou DM. Idade abaixo de 65 anos.	Média, 29	Metilprednisolona 1 g de 8/8 horas; total de 3 doses.	Não clara
Schonfeld et al. ⁽²⁰⁾ 1983 Estados Unidos	62 pacientes. Uma ou mais fratura de ossos longos de membros inferiores. Sem lesões associadas de outros órgãos.	15-87	Metilprednisolona 7,5 mg/kg de 6/6 horas; total de 12 doses.	Adequada
Lindeque et al. ⁽⁴⁾ 1987 África do Sul	55 pacientes. Fratura do fêmur e/ou tibia com ou sem laceração de tecido mole. Sem lesões em outros órgãos ou doenças pulmonares ou cardíacas pré-existentes.	16-54	Metilprednisolona 30 mg/kg EV na admissão e uma dose repetida 4 horas após.	Adequada
Kallenbach et al. ⁽²²⁾ 1987 África do Sul	82 pacientes. Uma ou mais fratura de ossos longos de membros inferiores. Sem lesões em outros órgãos ou doenças pulmonares ou cardíacas pré-existentes.	14-45	Metilprednisolona 1,5 mg/kg EV de 8/8 horas; total de 6 doses.	Inadequada
Babalís et al. ⁽²⁴⁾ 2004 Grécia	87 pacientes com fratura isolada do fêmur ou tibia. Sem lesões em outros órgãos e doenças crônicas pré-existentes.	18-28	Metilprednisolona 1 mg/kg EV de 8/8 horas; total de 5 doses.	Inadequada

^aFoi excluído da meta-análise o grupo que recebeu glicose hipertônica (n = 21); EV: endovenosa; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; e DM: diabetes mellitus.

zaram placebo no grupo controle.^(4,20,24) Um estudo teve 3 braços de tratamento: grupo controle versus corticosteróide versus glicose hipertônica.⁽²³⁾ Para meta-análise, excluímos o grupo da glicose hipertônica. Nos outros estudos, o grupo controle recebeu cuidados de rotina.^(21,22) O tempo de seguimento para análise dos desfechos variou de 3 a 5 dias. Houve exclusão de um paciente do grupo do corticosteróide por causa de dose errada, mas os grupos do corticosteróide e controle foram similares.⁽²²⁾

Os estudos mostraram que a gravidade das fraturas foi similar nos grupos do corticosteróide e controle. Dois estudos quantificaram a gravidade das fraturas através de uma escala.^(20,23) No estudo de Schonfeld et al., fratura diafisária do fêmur recebeu pontuação 4 ao passo que outros tipos de fratura receberam pontuação 2 (colo do fêmur, pélvis ou tibia) ou 1 (fibula); a pontuação média do grupo do corticosteróide foi 4,19 e do grupo placebo 4,49.⁽²⁰⁾ No estudo de Stoltenberg et al., fratura diafisária do fêmur recebeu pontuação 2, fratura diafisária da tibia 1 e outros tipos de fratura 0,2; pacientes do grupo do corticosteróide tiveram pontuação média de 1,75 e do grupo controle de 1,46. Nesse último estudo, os pacientes com fratura diafisária do fêmur submeteram-se à fixação interna 7 a 10 dias após a fratura quando os critérios para inserção de pino intramedular eram preenchidos.⁽²³⁾

No estudo de Babalis et al., que analisou pacientes com fraturas isoladas fechadas ou abertas grau I da tibia e fêmur, 87 pacientes sofreram um total de 19 fraturas fechadas do fêmur, 41 fraturas fechadas da tibia, 10 fraturas abertas do fêmur e 17 fraturas abertas da tibia. Todas as fraturas do fêmur foram tratadas com inserção de pino intramedular entre 4 e 12 dias após o trauma.⁽²⁴⁾ No estudo de Kallenbach et al., 82 pacientes sofreram um total de 55 fraturas do fêmur, 33 fraturas da fibula/tibia, 7 fraturas da tibia, 1 fratura da fibula e 28 fraturas em outras localizações; 72% dos pacientes submeteram-se à cirurgia nos primeiros 5 dias após o trauma.⁽²²⁾ O estudo de Lindeque et al. analisou pacientes com fratura do fêmur e/ou tibia com ou sem contusão e laceração de tecido mole, e as fraturas abertas e fechadas foram divididas igualmente entre os grupos do corticosteróide e controle.⁽⁴⁾ No estudo de Alho et al., a frequência média de fraturas da extremidade e pélvis foi 2,5 por paciente, e a maioria dos pacientes sofreu fratura do fêmur.⁽²¹⁾

Analisamos estatisticamente dois desfechos: SEG e hipoxemia. No entanto, também narramos as complicações e mortalidade ocorridas nos estudos. Houve uma variação na definição de SEG, embora todos os estudos tenham considerado um ou mais dos seguintes achados clínicos para o diagnóstico: petéquias, insuficiência respiratória/hipoxemia e confusão mental. Lindeque et al.⁽⁴⁾ propuseram novos critérios diagnósticos baseados somente na insuficiência respiratória, mas relataram também os seus resultados usando uma combinação dos achados acima. Para uniformidade, utilizamos os resultados que foram gerados por uma combinação dos achados clínicos descritos acima. A hipoxemia foi analisada como uma variável binária, sendo definida por aquilo que os autores dos ensaios clínicos consideraram como hipoxemia grave. Uma pressão parcial de oxigênio < 60 mmHg foi o critério utilizado em quatro estudos.^(4,20,21,24) Outros dois estudos utilizaram critérios diferentes e, portanto, não foram incluídos na análise da hipoxemia.^(22,23)

Na análise isolada do risco relativo de cada estudo, todos mostraram uma redução do risco de desenvolver SEG, mas em apenas dois estudos^(21,22) a redução foi significativa (Figura 1 e Tabela 2). O risco relativo total de desenvolver SEG foi 0,16 (IC95%: 0,08-0,35) no grupo que recebeu corticosteróide em comparação com o grupo controle (valor p < 0,001). O número que necessita ser tratado com corticosteróide para prevenir um caso de SEG foi 5. Não houve heterogeneidade significativa (valor p = 0,87). Na análise isolada do

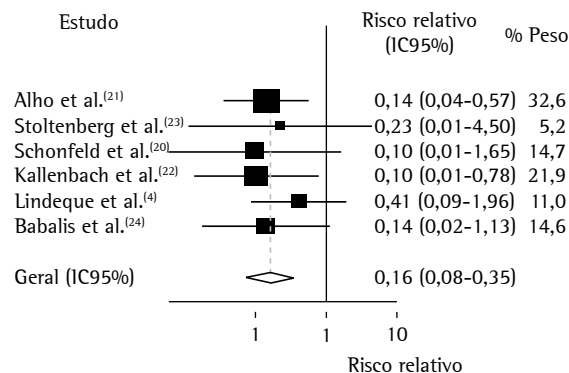


Figura 1 – Gráfico de meta-análise (*forest plot*) do efeito do corticosteróide na prevenção da síndrome da embolia gordurosa. Risco relativo < 1 favorece corticosteróide; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2 – Risco relativo de síndrome da embolia gordurosa, intervalo de confiança do risco relativo, peso de cada estudo, número de eventos e pacientes em cada grupo.

Estudo	RR	IC95%	%Peso	Eventos/intervenção	Eventos/controle
Alho et al. ⁽²¹⁾	0,14	0,04-0,57	32,6	2/29	15/31
Stoltenberg et al. ⁽²³⁾	0,23	0,01-4,49	5,2	0/20	2/23
Schonfeld et al. ⁽²⁰⁾	0,1	0,01-1,65	14,7	0/21	9/41
Kallenbach et al. ⁽²²⁾	0,11	0,01-0,78	21,9	1/40	10/42
Lindeque et al. ⁽⁴⁾	0,41	0,09-1,96	11	2/27	5/28
Babalís et al. ⁽²⁴⁾	0,14	0,02-1,13	14,6	1/47	6/40
M-H RR ^a total	0,16	0,08-0,35			

^aValor de p do risco relativo total < 0,001; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; e M-H: Mantel-Haenszel.

risco relativo de cada estudo, todos mostraram uma redução do risco de desenvolver hipoxemia, mas em apenas um estudo⁽⁴⁾ a redução foi significativa (Figura 2 e Tabela 3). O risco relativo total de desenvolver hipoxemia foi 0,34 (IC95%: 0,19-0,59) no grupo do corticosteróide em comparação com o grupo controle (valor p < 0,001). O número que necessita ser tratado com corticosteróide para prevenir um caso de hipoxemia foi 5. Não houve heterogeneidade significativa (valor p = 0,75).

Análise dos quatro estudos^(4,20,21,23) que utilizaram doses maiores de corticosteróide revelou um risco relativo total de desenvolver SEG de 0,19 (IC95%: 0,07-0,47) no grupo do corticosteróide em comparação com o grupo controle (valor p < 0,001). Análise dos dois estudos^(22,24) que utilizaram doses menores de corticosteróide revelou um risco relativo total de desenvolver SEG de 0,12 (IC95%: 0,03-0,51) no grupo do corticosteróide em comparação com o grupo controle (valor p = 0,004). Nas duas análises, não houve heterogeneidade significativa.

Realizamos uma análise em que excluímos os dois estudos^(22,24) com alocação sigilosa inadequada. A análise de quatro estudos^(4,20,21,23) revelou um risco relativo total de desenvolver SEG de 0,1 (IC95%: 0,07-0,47) no grupo do corticosteróide em comparação com o grupo controle (valor p < 0,001). A análise de três estudos^(4,20,21) revelou um risco relativo total de desenvolver hipoxemia de 0,38 (IC95%: 0,21-0,68) no grupo do corticosteróide em comparação com o grupo controle (valor p = 0,001). Nas duas análises, não houve heterogeneidade significativa.

O teste de Begg⁽³⁰⁾ para análise de viés de publicação não foi significativo (valor p = 0,45).

Nos seis estudos, três mortes foram relatadas. Um paciente diabético do grupo do corticosteróide faleceu após desenvolver infecção da ferida operatória. Um paciente do grupo controle faleceu no período intra-operatório precoce e não foi incluído na análise.⁽²²⁾ Um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica do grupo controle faleceu de insuficiência respiratória.⁽²⁰⁾ Houve dois casos de necessidade de ventilação mecânica no grupo do corticosteróide e quatro no grupo controle.⁽²¹⁾ Houve nove casos de infecção no grupo do corticosteróide e seis casos no grupo controle.⁽²⁰⁻²²⁾ Houve um caso de retardo na união da fratura em cada grupo.⁽²¹⁾

Discussão

A análise da evidência mostrou que o corticosteróide diminui o risco de SEG e hipoxemia após fratura de ossos longos. A análise também mostrou que a redução do risco de SEG se manteve com doses menores como as usadas nos estudos mais recentes.^(22,24) Esses achados ressaltam a importância de reconhecer os pacientes em risco de desenvolver SEG. O paciente típico é um jovem com idade de 20 a 30 anos que sofreu trauma com fratura no membro inferior. Esse é o grupo de idade tradicionalmente mais suscetível a trauma maior, porém, não há uma explicação única e satisfatória para o maior acometimento dessa faixa etária.⁽³¹⁾ As fraturas diafisárias do fêmur acarretam maior risco, e a incidência da síndrome aumenta com o número de fraturas.⁽²³⁾ Não existe marcador laboratorial capaz de prever o aparecimento da SEG,⁽²⁴⁾ portanto, os profissionais de saúde dependem principalmente das características epidemiológicas (faixa etária) e clínicas (local da fratura, tipo de trauma e número

Tabela 3 – Risco relativo de hipoxemia, intervalo de confiança do risco relativo, peso de cada estudo, número de eventos e pacientes em cada grupo.

Estudo	RR	IC95%	%Peso	Eventos/intervenção	Eventos/controle
Alho et al. ⁽²¹⁾	0,37	0,13-1,02	28,7	4/29	12/31
Schonfeld et al. ⁽²⁰⁾	0,39	0,09-1,62	17	2/21	10/41
Lindeque et al. ⁽⁴⁾	0,39	0,18-0,86	39,5	6/27	16/28
Babalis et al. ⁽²⁴⁾	0,08	0,01-1,36	14,9	0/47 ^a	5/40 ^a
M-H RR ^b total	0,34	0,19-0,59			

^aDados baseados no terceiro dia após trauma; ^bvalor de p do risco relativo total < 0,001; RR: risco relativo; e IC95%: intervalo de confiança de 95%.

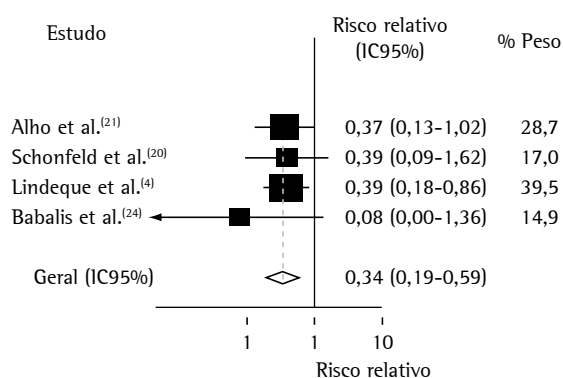


Figura 2 – Gráfico de meta-análise (*forest plot*) do efeito do corticosteróide na prevenção da hipoxemia (pressão parcial de oxigênio < 60 mmHg). Risco relativo < 1 favorece corticosteróide.

de fraturas) para avaliação do risco de desenvolvimento da SEG.

O efeito protetor do corticosteróide contra a SEG e hipoxemia sugere que ambas são estágios diferentes da mesma condição, sendo a hipoxemia uma forma subclínica da SEG.^(4,22) Embora as manifestações clínicas da SEG iniciem frequentemente 24 a 48 h após o trauma, assinalamos que os estudos iniciaram corticosteróide para prevenção na admissão hospitalar.^(4,20-24) Estabelecido o diagnóstico da SEG, não há evidência de efeito benéfico de terapia específica e o tratamento é baseado em suporte clínico.

A ação do corticosteróide pode ser melhor compreendida ao se estudar a fisiopatologia da doença. Inicialmente, a teoria predominante era a mecânica, ou seja, a SEG seria o resultado da obstrução mecânica da circulação pulmonar pelos glóbulos de gordura. A teoria mais recente, bioquímica, é baseada na suposição de que ácidos graxos ou outros mediadores, livres na circulação

ou formados no sistema pulmonar, causam lesão endotelial e são diretamente tóxicos ao pulmão.^(31,32) A ação do corticosteróide na SEG pode estar relacionada à estabilização da membrana capilar do pulmão e sistema de complemento, redução do edema intersticial e resposta inflamatória, e retardo na agregação plaquetária.⁽³³⁾

O resultado do número que necessita ser tratado para evitar um evento merece interpretação cuidadosa. Esse número depende do risco basal de desenvolver a doença.⁽³⁴⁾ Embora os estudos incluídos nesta meta-análise tenham mostrado um risco basal médio de desenvolver SEG após fratura de osso longo de membro inferior de 23%, a literatura mostra uma variação grande com números tão baixos quanto 0,9%.⁽¹⁾

As limitações deste estudo incluem aquelas inerentes a uma revisão sistemática. Por exemplo, apenas metade dos resumos de estudos clínicos apresentados em conferências são posteriormente publicados. Esse viés de publicação tende a afetar principalmente os estudos com resultados negativos.⁽³⁵⁾ Além disso, há evidência de que ensaios clínicos pequenos são mais susceptíveis a viés de publicação.⁽³⁶⁾ No entanto, realizamos uma análise de viés de publicação e não houve significância estatística. Dois estudos^(22,24) tiveram alocação sigilosa considerada inadequada, mas uma sub-análise em que esses estudos foram excluídos mostrou que o efeito do corticosteróide se manteve. Os estudos variaram quanto ao tempo de administração do corticosteróide, o que impossibilita especificar uma duração exata de tratamento para obter o efeito preventivo. Além disso, houve uma variação acentuada na dose do corticosteróide, mas uma sub-análise dos dois estudos^(22,24) recentes que utilizaram dose menor revelou que o efeito de redução do risco da SEG se manteve.

A evidência disponível não permite estabelecer se o corticosteróide diminui (ou aumenta) o risco de desfechos clínicos mais relevantes como necessidade de ventilação mecânica ou mesmo mortalidade. Sugerimos optar por doses menores como no estudo de Babalis et al. (Tabela 1).⁽²⁴⁾ Deve-se evitar o uso do corticosteróide em diabéticos e em indivíduos com doenças imunossupressoras. Também é importante ressaltar que o efeito demonstrado não se aplica a pacientes politraumatizados uma vez que esses foram excluídos dos ensaios clínicos.

Concluimos que os dados atualmente disponíveis evidenciam que o corticosteróide reduz a incidência de SEG e hipoxemia em pacientes adultos vítimas de fratura isolada de osso longo de membros inferiores.

Referências

- Bulger EM, Smith DG, Maier RV, Jurkovich GJ. Fat embolism syndrome. A 10-year review. *Arch Surg.* 1997;132(4):435-9.
- Hofmann S, Huemer G, Salzer M. Pathophysiology and management of the fat embolism syndrome. *Anaesthesia.* 1998;53(Suppl 2):35-7.
- Ganong RB. Fat emboli syndrome in isolated fractures of the tibia and femur. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(291):208-14.
- Lindeque BG, Schoeman HS, Dommissie GF, Boeyens MC, Vlok AL. Fat embolism and the fat embolism syndrome. A double-blind therapeutic study. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69(1):128-31.
- Scroggins C, Barson PK. Fat embolism syndrome in a case of abdominal lipectomy with liposuction. *Md Med J.* 1999;48(3):116-8.
- Apostolou CD, Skourtas CE, Tsifetakis SD, Papagelopoulos PJ. Fat embolism after uncemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(398):153-6.
- Schulz F, Trübner K, Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver. *Am J Forensic Med Pathol.* 1996;17(3):264-8.
- Horowitz I, Klingenstein RJ, Levy R, Zimmerman MJ. Fat embolism syndrome in delirium tremens. *Am J Gastroenterol.* 1977;68(5):476-80.
- Eckardt P, Raez LE, Restrepo A, Temple JD. Pulmonary bone marrow embolism in sickle cell disease. *South Med J.* 1999;92(2):245-7.
- McDermott ID, Culpan P, Clancy M, Dooley JF. The role of rehydration in the prevention of fat embolism syndrome. *Injury.* 2002;33(9):757-9.
- Pinney SJ, Keating JF, Meek RN. Fat embolism syndrome in isolated femoral fractures: does timing of nailing influence incidence? *Injury.* 1998;29(2):131-3.
- Riska EB, von Bonsdorff H, Hakkinen S, Jaroma H, Kiviluoto O, Paavilainen T. Prevention of fat embolism by early internal fixation of fractures in patients with multiple injuries. *Injury.* 1976;8(2):110-6.
- Svenningsen S, Nesse O, Finsen V, Hole A, Benum P. Prevention of fat embolism syndrome in patients with femoral fractures--immediate or delayed operative fixation? *Ann Chir Gynaecol.* 1987;76(3):163-6.
- Kim YH, Oh SW, Kim JS. Prevalence of fat embolism following bilateral simultaneous and unilateral total hip arthroplasty performed with or without cement: a prospective, randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(8):1372-9.
- Pitto RP, Hamer H, Fabiani R, Radespiel-Troeger M, Koessler M. Prophylaxis against fat and bone-marrow embolism during total hip arthroplasty reduces the incidence of postoperative deep-vein thrombosis: a controlled, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A(1):39-48.
- Pitto RP, Blunk J, Kössler M. Transesophageal echocardiography and clinical features of fat embolism during cemented total hip arthroplasty. A randomized study in patients with a femoral neck fracture. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(1-2):53-8.
- Pitto RP, Schramm M, Hohmann D, Kössler M. Relevance of the drainage along the linea aspera for the reduction of fat embolism during cemented total hip arthroplasty. A prospective, randomized clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1999;119(3-4):146-50.
- Pitto RP, Koessler M, Kuehle JW. Comparison of fixation of the femoral component without cement and fixation with use of a bone-vacuum cementing technique for the prevention of fat embolism during total hip arthroplasty. A prospective, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(6):831-43.
- Kröpfl A, Berger U, Neureiter H, Hertz H, Schlag G. Intramedullary pressure and bone marrow fat intravasation in unreamed femoral nailing. *J Trauma.* 1997;42(5):946-54.
- Schonfeld SA, Ploysongsang Y, DiLisio R, Crissman JD, Miller E, Hammerschmidt DE, et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroids. A prospective study in high-risk patients. *Ann Intern Med.* 1983;99(4):438-43.
- Alho A, Saikku K, Eerola P, Koskinen M, Hämäläinen M. Corticosteroids in patients with a high risk of fat embolism syndrome. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;147(3):358-62.
- Kallenbach J, Lewis M, Zaltzman M, Feldman C, Orford A, Zwi S. 'Low-dose' corticosteroid prophylaxis against fat embolism. *J Trauma.* 1987;27(10):1173-6.
- Stoltenberg JJ, Gustilo RB. The use of methylprednisolone and hypertonic glucose in the prophylaxis of fat embolism syndrome. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;(143):211-21.
- Babalis GA, Yiannakopoulos CK, Karliftis K, Antonogiannakis E. Prevention of posttraumatic hypoxaemia in isolated lower limb long bone fractures with a minimal prophylactic dose of corticosteroids. *Injury.* 2004;35(3):309-17.
- The Cochrane Collaboration [homepage on Internet]. Oxford: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [updated 30 January 2007; cited 31 January 2007]. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook>
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22(4):719-48.
- Lepistö P, Avikainen V, Alho A, Jäättelä A, Karaharju E, Kataja J, et al. Fat embolism in severely injured patients. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(4):198-202.
- Rokkanen P, Alho A, Avikainen V, Karaharju E, Kataja J, Lahdensuu M, et al. The efficacy of corticosteroids in severe trauma. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;138(1):69-73.
- Shier MR, Wilson RF, James RE, Riddle J, Mammen EF, Pedersen HE. Fat embolism prophylaxis: a study of four treatment modalities. *J Trauma.* 1977;17(8):621-9.

30. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
31. ten Duis HJ. The fat embolism syndrome. *Injury*. 1997;28(2): 77-85.
32. Mudd KL, Hunt A, Matherly RC, Goldsmith LJ, Campbell FR, Nichols GR 2nd, et al. Analysis of pulmonary fat embolism in blunt force fatalities. *J Trauma*. 2000;48(4):711-5.
33. Mellor A, Soni N. Fat embolism. *Anaesthesia*. 2001;56(2): 145-54.
34. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med*. 1997;126(9):712-20.
35. Verstraete M. Value and limitation of meta-analysis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):278-81. Erratum in: *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(3):172.
36. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 1998;351(9095):47-52.