

Administração de metilprednisolona na esclerose múltipla: revisão sistemática de literatura

Administration of methylprednisolone in multiple sclerosis: systematic literature review

DOI:10.34117/bjdv7n3-073

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 04/03/2021

Sarah Vitória Gomes de Sousa

Graduando em Biomedicina – UnP

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: sv453141@gmail.com

Salvador Viana Gomes Junior

Mestre em saúde e sociedade

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: salvajunior@live.com

Kellyson Lopes da Silva Macedo

Mestrando em Saúde e Sociedade

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: kellysonlopessilva@gmail.com

Bruna Jéssica Dantas de Lucena

Graduando em Biomedicina – UnP

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: brunalucena@outlook.com.br

Lucas Emmanuel Rocha de Moura Marques

Graduando em Farmácia – UnP

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: lucasmarques071@gmail.com

João Matheus Caé da Rocha

Graduado em Nutrição

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: j.matheus6@gmail.com

Francisco Emanuel Alves de Araújo

Graduando em Farmácia – UnP

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: franciscoemanoel6341@gmail.com

João Lindemberg Bandeira Lima

Especialista em Tomografia computadorizada e Ressonância Nuclear Magnética

Universidade Potiguar (UnP), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: bblcris@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Esclerose Múltipla (EM) constitui-se uma doença inflamatória desmielinizante, com incidências cada vez mais crescentes no mundo, demandando aumento nos gastos públicos com tratamentos. Dentre eles a aplicação da Metilprednisolona (MP) constitui-se uma prática clínica muito usada, contudo seus métodos de aplicação ainda não são definidos. Objetivos: O estudo constitui uma revisão sistemática de literatura com o objetivo de avaliar os efeitos da administração metilprednisolona na esclerose múltipla. Metodologia: Constitui-se de uma revisão da literatura nos bancos de dados do Science Direct e PubMed. Foram utilizados as estratégias de busca e os critérios de inclusão, logo, foram incluídos 10 estudos para constituição da revisão sistemática. Resultados e discussões: A MP demonstra resultados significativos como terapia na EM, principalmente quando administrada nos modos que utilizam uma alta dosagem do fármaco. Conclusão: A administração da MP demonstra ser eficaz no tratamento da EM, contudo ainda são necessários mais estudos para a determinação de parâmetros de dosagem, duração e número de aplicações.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Metilprednisolona, ensaio clínico.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating inflammatory disease, with increasing incidences in the world, demanding an increase in public spending on treatments. Among them, the application of Methylprednisolone (MP) is a widely used clinical practice, however its application methods are not yet defined. Objectives: The study is a systematic review of the literature with the aim of evaluating the effects of methylprednisolone administration on multiple sclerosis. Methodology: It consists of a literature review in the databases of Science Direct and PubMed. The search strategies and inclusion criteria were used, so 10 studies were included to constitute the systematic review. Results and discussions: PM demonstrates significant results as a therapy in MS, especially when administered in modes that use a high dose of the drug. Conclusion: The administration of PM shows to be effective in the treatment of MS, however, further studies are needed to determine dosage parameters, duration and number of applications.

Keywords: Sclerosis Multiple, Methylprednisolone, Clinical trial.

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica progressiva que afeta o sistema nervoso central, na qual se origina de uma resposta autoimune que leva a uma degeneração da bainha de mielina, camada lipídica que recobre os axônios, levando a alterações na condução das sinapses, desencadeando assim problemas de comunicação entre os neurônios (WANG, Pin et al., 2014). Uma doença muitas vezes caracterizada por períodos intermitentes de remissão e de recaídas, os quais podem causar preocupação ao paciente que vive na expectativa de ter uma recaída, que por sua vez trata-se de um agravamento dos sintomas ou ocorrência de novos sintomas (MYHR, K. M.; MELLGREN, S. I., 2009). Alguns fatores são relacionados ao desenvolvimento da EM como fatores genéticos e ambientais, sendo considerada a doença não traumática mais frequente entre os jovens adultos, com incidência duas vezes maior nas mulheres em relação aos homens (WANG, Pin et al., 2014; KAMM, Christian P.; UITDEHAAG, Bernard M.; POLMAN, Chris H.).

No ambiente onde se descortina a afecção surgem lesões inflamatórias desmielinizantes que cursam com a liberação de radicais livres, bem como de citocinas pró-inflamatórias, as quais contribuem para o desenvolvimento de um processo inflamatório no sistema nervoso com posterior progressão do quadro da EM. O quadro de inflamação pode levar ao stress oxidativo e vice-versa. O qual age através da geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que afetam a constituição da membrana plasmática e da bainha de mielina nas células, oxidando-as, resultando assim na destruição da mielina, e por fim afetando a condução nervosa. Além disso, a resposta imune trás a ativação da micróglia que por sua vez aumenta o índice óxido nítrico, o qual evidências sugerem estar correlacionada a desagregação, a degeneração axonal. Logo o estresse oxidativo está envolvido na inflamação que conduz a desmielinização e neurodegeneração na patogênese da EM (WANG, Pin et al., 2014; SEVEN, Arzu et al., 2013).

A Metilprednisolona (MP) apresenta-se então como estimulante sintético de glicocorticoides com fortes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sendo o agente mais prescrito na prática clínica, no entanto, é, simultaneamente, o mais controverso. Atua por inibição da cascata de inflamação através de vários mecanismos diferentes, apresentando ser capaz de inibir a peroxidação lipídica (atuando como um eliminador de radicais livres), redução das citocinas inflamatórias e suprimindo a ativação das células T, limitando assim resposta inflamatória. É bem tolerado e relativamente

seguro, mas deve-se atentar para o desenvolvimento de efeitos adversos, tais como psicose, hiperglicemia, osteonecrose, entre outros (OHASHI, Takashi, 2014).

Sendo assim, com uma etiologia desconhecida, vasta gama de sintomas, heterogeneidade genética e falta de tratamentos eficazes contribuem para a complexidade da doença. Nesse contexto, surgem vários trabalhos voltados para a fisiopatologia inflamatória, bem como os mecanismos neurodegenerativos que levam a recaídas e aumento progressivo de deficiência. Dentre as alternativas para tratamento, há vários fármacos atualmente disponíveis, contudo, os efeitos destes variam de acordo com o organismo de cada paciente, dificultando assim uma padronização no tratamento (DUBOIS, Bénédicte, 2009). Dessa maneira, há uma necessidade de melhor utilização nos tratamentos disponíveis e da necessidade de novas opções terapêuticas alternativas para interromper a progressão da doença e estimular os mecanismos de recuperação (ANLAR, Omer, 2009). Finalmente, um desafio para o futuro consiste principalmente no fornecimento, dentro desta complexidade, de tratamentos significativos para a pessoa certa e no momento certo. Nesse estudo, procura-se relatar o emprego da MP no tratamento da EM, seu comportamento no organismo e na vida dos pacientes, doses, aplicações e estudos comparativos dentro desta modalidade terapêutica (DUBOIS, Bénédicte, 2009). O estudo constitui uma revisão sistemática de literatura com o objetivo de avaliar os efeitos da administração de metilprednisolona na esclerose múltipla.

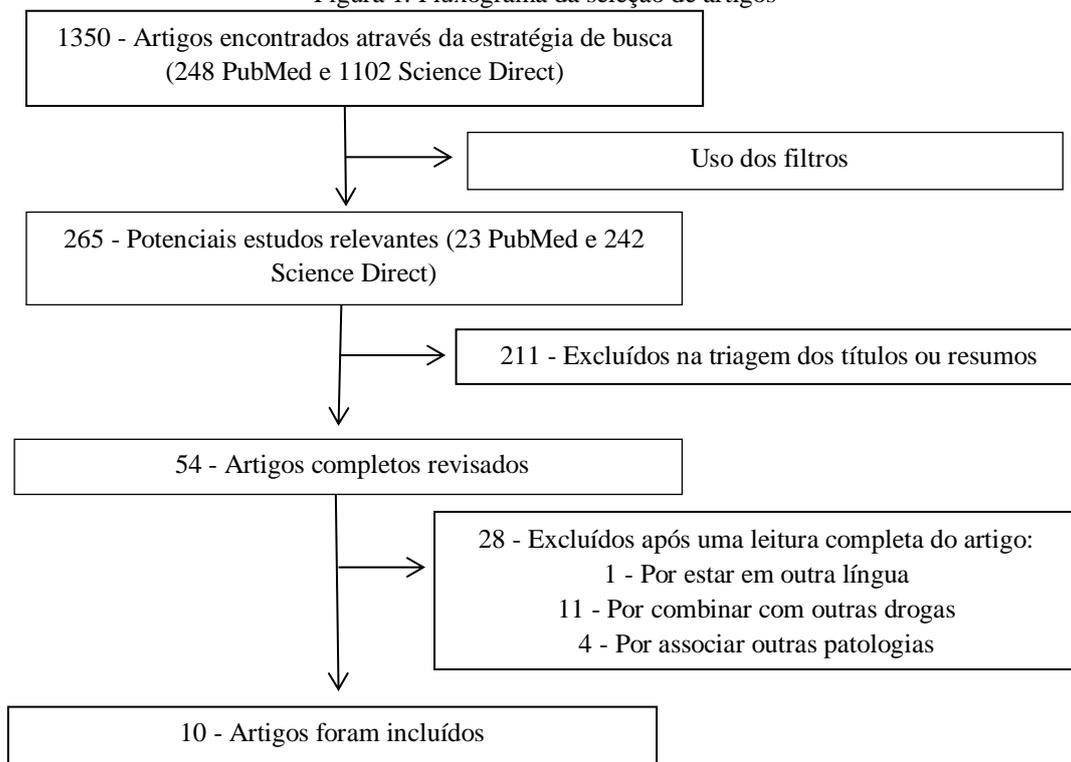
2 METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre janeiro e abril de 2020, no qual se realizou uma consulta a artigos científicos de periódicos indexados no banco de dados da Science Direct e PubMed publicados entre 2009 e 2020. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e desenvolvido a partir do Medical Subject Headings (MeSH) da U.S. National Library of Medicine (NLM), que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados na busca foram: *Multiple Sclerosis*; *Methylprednisolone*; *Clinical Trial*. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram à abordagem terapêutica do emprego da MP no tratamento da EM, e estudos comparativos dentro desta modalidade de tratamento. Além de estarem incluídos estudos clínicos desde 2015 até 2020, e no idioma inglês. Foram excluídos estudos que relatavam o emprego de outras modalidades de tratamento, que não a administração da MP, e

aqueles que relatavam outras patologias em associação a EM, além de estudos com terapias complementares por não possibilitar a identificação do resultado preciso e específico da MP. Logo em seguida, buscou-se estudar e compreender os principais parâmetros e forma de aplicação empregados nos estudos encontrados, de acordo com outros parâmetros de administração da droga, bem como o mecanismo pelo qual a MP atua no tratamento da EM mostrando seus benefícios e malefícios.

Foram computados um total de 1350 (248 PubMed e 1102 Science Direct) achados literários, havendo especificidade de filtro no Science Direct por artigos de pesquisa e relatos de casos. Além disso, foi filtrado para artigos desde o ano de 2015, restando um total de 265 artigos (23 PubMed e 242 Science Direct) achados relevantes. Posteriormente foi realizada uma leitura dos títulos e resumos dos artigos e nessa etapa foram excluídos 211 achados por não se encaixarem no tema proposto e não se adequarem aos critérios de inclusão. Após essa etapa restaram 54 achados, os quais foram lidos em sua íntegra e com isso incluindo 10 artigos por estarem adequados aos termos de inclusão.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 10 artigos nas bases de dados consultadas que versavam sobre a utilização da MP no tratamento da EM, de acordo com os critérios de inclusão. Trata-se de ensaios clínicos e estudos comparativos entre as dosagens, farmacocinética, eventos adversos (EAs) apresentados na tabela 1 a seguir.

TABELA 1 – Apresentação dos resultados.

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES	IDADE MÉDIA	MONOTERAPIA OU COMPARATIVO	INTERVENÇÃO	DESFECHO CLÍNICO
BROCHET e colaboradores (2017)	Ensaio clínico randomizado; duplo-cego; em dois grupos paralelos;	66 pacientes receberam MP e 22 que interromperam.	Entre 18 e 65 anos de idade.	Metilprednisolona;	1G de MP administrados a cada 4 semanas durante um ano, e a cada 8 semanas durante o segundo ano.	Ocorreu fracasso em 419% do grupo MP (n = 62, 4 dados ausentes) (p = 0,59). A proporção de pacientes sem recaída foi de 561% no grupo MP (p = 007). Além disso, única diferença entre os dois grupos sobre efeitos colaterais foram gastrointestinais. Os eventos adversos foram de MP: 924%, a maioria dos quais eram leves a moderados na gravidade, e a proporção de eventos adversos graves foi de MP: 19,7%, p = 0,72.
DORST e colaboradores (2019)	Estudo controlado randomizado;	61 randomizados;	>12 anos;	Metilprednisolona;	Alta dose de MP (pelo menos 3–5 × 500–1000 mg).	As latências entre o início da recidiva e a terapia com MP em altas doses, bem como entre o início da recidiva e a aférese, foram semelhantes nos dois grupos. Também não houve diferença em relação ao número de

						ciclos de MP e dosagem total de MP.
GRAU-LÓPEZ e colaboradores (2015)	Estudo de fase IV; multicêntrico; duplo-cego; ensaio clínico; randomizado;	39 dos 49 pacientes com EM.	Média de 59 anos de idade.	MP oral (n= 20) e MP intravenosa (n= 19).	Coletou-se 10 ml de sangue para avaliar os níveis de citocinas no início e 1 e 4 semanas após o tratamento.	Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de citocina entre pacientes tratados com MP oral versus MP intravenosa na linha de base na semana 1 e semana 4. Ambos induziram uma diminuição de citocinas pró-inflamatórias.
HERVÁS-GARCÍA e colaboradores (2019)	Estudo piloto; multicêntrico; randomizado; duplo-cego e de não inferioridade;	Entre 18 e 59 anos.	49 pacientes;	MP oral e MP intravenosa;	Os pacientes foram randomizados em 90 dias de tratamento para receber 1250 ou 625 mg de MP via oral diariamente por três dias consecutivos (dose alta padrão e dose alta menor, respectivamente). Os pacientes randomizados para altas doses padrão tomaram 12 cápsulas contendo 100 mg MP e 1 cápsula contendo 50 mg MP diariamente. Os pacientes randomizados para doses menores e mais altas tomaram seis cápsulas contendo 100 mg MP, 6 cápsulas de placebo e 1 cápsula contendo 25 mg MP.	Como o estudo compõe número relativamente pequeno de participantes, não podemos sugerir o uso generalizado dessa dose. Não houve diferenças na incidência de EAs entre os grupos. Quase todos os EAs foram leves a moderados, mais comumente distúrbios gastrointestinais e rubor. Um paciente em alta dose padrão teve um EA grave.
JONGEN e colaboradores (2016)	Estudo prospectivo e multicêntrico;	85 pacientes;	Idade média [desvio padrão (DP)] foi de 44,9 (10,9) anos.	Metilprednisolona intravenosa;	Dose diária de MP intravenosa em altas doses de 1000 mg em 49 (79,0%) e 500 mg em 7 (11,3%), e o curso do tratamento foi de 3 dias em 36 (58,1%) e 5 dias em 20 (32,3%).	O número de EAs no grupo de 3 dias (N=30), e no grupo de 5 dias (N=12); O número de EAs foi de 85; O número de EA graves foi de 49 (32,0% de todos os EA) e 23 (27,1% de todos

						os EA) nesses dois grupos, respectivamente.
LE PAGE e colaboradores (2015)	Multicêntrico; duplo-cego; randomizado; controlado e de não inferioridade;	215 pacientes;	Entre 18 e 55 anos;	MP oral e MP intravenosa;	pacientes para MP oral ou intravenosa 1000 mg 1x vez ao dia por 3 dias; 100 pacientes com MP oral e 99 pacientes com MP intravenosa, com um tempo médio de início da recidiva ao tratamento de 7,0 dias (DP 3,6) e 7,4 dias (3,9), respectivamente.	A administração oral de MP em altas doses por 3 dias não foi inferior à administração de MP intravenosa para melhora dos escores de incapacidade 1 mês depois do tratamento e continha perfil de segurança semelhante. Dessa maneira, os achados podem ter implicações no acesso ao tratamento, conforto do paciente e custo.
OZAKBAS e colaboradores (2019)	Estudo prospectivo multicêntrico; cego;	94 pacientes;	>18 anos;	MP em alta dose oral versus MP intravenosa;	Altas doses de MP a 1000 mg/dia por 3 a 10 dias e MP intravenosa (1 dose de 1 g IV uma vez por mês durante 24 meses).	Demonstrou eficácia e confiabilidade da pulsoterapia mensal. Além disso, demonstra que a pulsoterapia mensal pode ser adicionada ao tratamento em esclerose múltipla progressiva secundária ou usada com segurança sozinha como uma opção terapêutica quando outras alternativas não tiverem êxito.
RAMO-TELLO e colaboradores (2016)	Ensaio clínico multicêntrico; duplo-cego; randomizado; Fase IV;	48 pacientes;	Média de 39 anos;	MP intravenosa versus MP oral;	Comparar altas doses bioequivalentes (1250 mg/24 h durante 3 dias) MP oral versus altas doses (1000 mg//24 h durante 3 dias) MP intravenosa.	Evidências de bioequivalentes MP oral em altas doses não é clínica nem radiológica inferior ao MP intravenosa, e é igualmente bem tolerado. Além

						disso, os pacientes com maior incapacidade apresentavam recaídas e mostraram melhora mais lenta após o tratamento com MP de altas doses.
RATZER e colaboradores (2016)	Estudo de fase aberta;	15 pacientes EM progressivas primárias e 15 pacientes secundárias progressivas.	Entre 18 e 65 anos de idade.	Metilprednisolona;	500mg de MP oral em 60 semanas de tratamento.	Neste estudo, observou-se melhoras clínicas significativas. Contudo, resultou em muitos EAs, contudo, a droga aparentou ser bem tolerada, sem efeito prejudicial na densidade óssea.
VUKUZIC e colaboradores (2019)	Estudo de braço único;	61 selecionados; 58 incluídos;	>12 anos;	Metilprednisolona e infusão de alemtuzumab;	A MP foi administrada por via oral 1 dia antes da infusão, 1 h antes da infusão e, se necessário, após a infusão.	Melhora na frequência e distribuição da erupção cutânea associada ao alemtuzumab, que pode ter sido associada ao regime de profilaxia, com associação da MP;

A EM é uma doença desmielinizante crônica do sistema nervoso central, onde ocorre períodos de decaimento neurológico, sendo essa fase classificada como recidivas, podendo vir a ocorrer incapacidades expandidas. Diante disso, a MP vem sendo analisada para o uso em recidivas na EM, onde as dosagens permanecem variáveis, sem algo bem definido. Com isso, estudos científicos vêm analisando os efeitos de doses variáveis, onde utilizaram 1.250mg de MP por dia, o que é considerada uma dose alta, porém padrão, versus dose de 625mg, ambas durante 3 dias, sendo utilizadas na recidiva. Dessa maneira, foi analisado que a dose alta padrão mostrou melhora significativa na pontuação da escala de status de incapacidade expandida, porém a outra dose também se mostrou eficaz na classificação da escala (HERVÁS-GARCÍA, J. V. et al., 2019).

Além disso, a MP foi utilizada em 500mg de forma oral durante 60 semanas de tratamento com 15 indivíduos, e os resultados se demonstraram satisfatórios, com boas melhoras clínicas (RATZER, Rikke et al., 2016). Contudo, muitos efeitos adversos podem surgir, mas diante da situação não se demonstra de forma significativa prejuízos ao tecido ósseo. Percebe-se também que a via de administração parece não interferir na melhora do quadro (RAMO-TELLO, Cristina et al., 2016). Diante das incertezas perante as doses, pesquisadores ainda afirmam que mesmo utilizando doses mais elevadas, não irão existir diferenças significativas, demonstrada em uma pesquisa realizada com 61 pacientes, utilizando pelo menos $3-5 \times 500-1000$ mg, ao final do estudo constaram indiferença no número de ciclos de MP e dosagem total (DORST, Johannes et al., 2019).

O tratamento de MP em altas doses dentro de um curto prazo é então recomendado em recidivas na esclerose múltipla, porém, alguns estudos sugerem que a administração de doses baixas de MP desempenha de forma eficaz sua função. Segundo um estudo geral de análise probabilística realizado em 2015, a MP em elevadas doses foi a mais utilizada no tratamento das recidivas de esclerose múltipla (CASTER, Ola; EDWARDS, I. Ralph, 2015). Entretanto, em uma pesquisa recente de observação multicêntrica realizada utilizando IVMP de 1000 mg e 500 mg, concluiu-se que o uso de MP em altas doses pode desencadear EAs, sendo que indivíduos com alto grau de impacto da doença podem apresentar EAs mais graves, relacionados ao SNC, atribuídos a dose cumulativa e a elevada média de corticosteróides. Devido ao nível do potencial de impacto negativo no tratamento com IVMP de alta dose, os profissionais da saúde devem orientar pacientes sobre a possibilidade do surgimento de EAs (JONGEN, Peter Joseph et al., 2016).

Embora os glicocorticóides IV sejam mais utilizados para a esclerose múltipla, os mesmo podem ser inconvenientes ao paciente e possuir um custo elevado. Pesquisas buscam comparar a eficácia clínica, realizando uma comparação entre o uso de MP oral de alta dose e MP intravenosa. Um estudo randomizado foi realizado na França em 2015, onde os pacientes selecionados receberam 1000 mg de MP oral ou IV. No término do tratamento, constatou-se que o uso oral de MP em altas doses no decorrer dos 3 dias não se apresentou inferior a administração IVMP, usada para melhorar escores de incapacidade por 1 mês na esclerose múltipla. O tratamento desempenhou um perfil de segurança igualitário. O uso e dosagem de MP oral/intravenoso apresenta influências no acesso, conforto, clínica e custo na vida do paciente, dessa forma, a recomendação deve ser pensada de forma consciente pelos médicos, considerando os fatores citados e levando em consideração a melhor dosagem para o sucesso do tratamento (LE PAGE,

Emmanuelle et al., 2015). Em comparação um estudo de metanálise de ensaio clínico randomizado mais recente, realizado em 2017, ao qual o objetivo principal foi avaliar a eficácia de MP oral e IV para recidivas da esclerose múltipla, utilizando cinco estudos e 369 pacientes, concluiu-se que não ocorreu distinção entre os ensaios, ambos os meios de tratamento foram iguais na segurança e tolerância. De forma que, o OMP não é inferior ao IVMP na melhora clínica, sugerindo que após análise pode-se substituir o IVMP pelo OMP para o tratamento de recaídas na EM (LIU, Shuo et al., 2017).

Os corticosteroides em geral podem aumentar a suscetibilidade a infecções, mascarar os sinais da sua existência e aumentar a possibilidade de surgirem novas infecções durante o tratamento, podendo ainda diminuir a resistência e a incapacidade para localizar as infecções. Por ter uma grande capacidade de sofrer interações com outros medicamentos como uma série de antibióticos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, agentes depletores de potássio e ETC, a MP pode ser inibida ou potencializar o efeito de outros medicamentos como também podendo aumentar o efeito da mesma, possuindo também uma lista de reações adversas conhecidas relativamente extensa descritas na tabela 2 (PREDI-MEDROL, 2020).

TABELA 2 – Descrição de reações adversas.

Classe de sistema de órgão (MedDRA v. 16.0)	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis).
Infecções e Infestações	Infecções oportunistas: Peritonite; infecção no local da injeção;
Distúrbios do sangue; sistema linfático	Leucocitose.
Distúrbios do Sistema imunológico	Hipersensibilidade ao medicamento; reação anafilática.
Distúrbios Endócrinos	Cushingoide; hipopituitarismo; síndrome de retirada de esteroides.
Distúrbios metabólitos e de Nutrição	Lipomatose; retenção de sódio; retenção de fluidos; alcalose hipocalêmica; dislipidemia; tolerância prejudicada à glicose; aumento da necessidade de insulina (ou agentes hiperglicêmicos orais em diabéticos); aumento de apetite (que pode resultar em aumento de peso).
Distúrbios Psiquiátricos	Distúrbio afetivo (incluindo humor depressivo, humor eufórico labilidade emocional, dependência ao medicamento, indeação suicida); distúrbio mental; mudança de personalidade; estado de confusão; ansiedade; oscilações de humor; comportamento anormal; insônia.
Distúrbios do Sistema nervoso	Lipomatose epidural; aumento da pressão intracraniana com papiloedema (hipertensão intracraniana benigna); convulsão; amnésia; distúrbios cognitivos; tontura, cefaleia.
Distúrbios visuais	Coroiderretinopatia central serosa; cegueira**, catarata; glaucoma; exoftalmia.
Distúrbios do ouvido E do labirinto	Vertigem;
Distúrbios cardíacos	Insuficiência cardíaca congestiva (em pacientes suscetíveis).
Distúrbios	Trombose; hipertensão; hipotensão.

Vasculares	
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	Embolia pulmonar, soluços;
Distúrbios Gastrointestinais	Úlcera péptica (com possível perfuração da úlcera péptica e hemorragia da úlcera); perfuração intestinal; hemorragia gástrica; pancreatite; distensão abdominal; dor abdominal; diarreia; dispepsia; náusea.
Distúrbios da pele e Dos tecidos Subcutâneos	Angioedema; hirsutismo; atrofia da pele; petéquias; equimoses; eritema; hiperidrose; prurido; erupção cutânea; urticária; estrias na pele; hiperpigmentação da pele; hipopigmentação da pele; acne.
Distúrbios Musculoesqueléticos E dos tecidos Conjuntivos	Fraqueza muscular; mialgia; miopatia; atrofia muscular; osteoporose; osteonecrose; fratura patológica; Artropatia neuropática; artralgia; retardo do crescimento.
Distúrbios do Sistema reprodutivo E das mamas	Menstruação irregular.
Distúrbios gerais e Condições no local Da administração	Abcesso estéril; edema periférico; cicatrização prejudicada; fadiga; mal estar; irritabilidade; reação no local da injeção.
Exames laboratoriais	Pressão intraocular aumentada; tolerância diminuída aos carboidratos, potássio sanguíneo diminuindo, equilíbrio de nitrogênio negativo (devido ao catabolismo proteico); cálcio na urina aumentado, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, fosfatase alcalina sanguínea aumentada; ureia sanguínea aumentada, supressão de reações aos testes cutâneos
Lesões, intoxicações e complicações Ligadas ao Procedimento	Fratura por compressão vertebral; ruptura de tendão.

Em análise a perspectiva da MP em comparação a outro fármaco usando-se 2B3-201 a formulação de lipossomos GSH-PEG encapsulados em MP, que foi desenvolvido para melhorar a sustentação de MP no cérebro, e assim, aumentando e potencializando a atividade do SNC. Foi demonstrado concentrações prolongadas de MP no soro e, como consequência, foi também observada uma diminuição acentuada nos linfócitos para todos os níveis de dose por 3 dias, um efeito que durou muito mais do que nos grupos livres de MP (1 dia). A meia-vida terminal estimada de 2B3-201 MP é dez vezes maior que a MP livre e com base nas propriedades farmacocinéticas, atua como um produto de liberação lenta. Contudo, observando-se efeitos prolongados de 2B3-201 e não conseguiram identificar diferenças significativas nos efeitos no funcionamento do SNC entre 2B3-201 e MP livre (KANHAI, K. M. S. et al., 2018). Além disso, a adição de MP pulsada mensalmente à terapia com interferon beta subcutâneo ou acetato de glatirame reduziu significativamente a taxa de recidiva e pode ser benéfica em termos de progressão da doença. Essas combinações também foram seguras e a maioria dos pacientes tolerou

como um complemento para o interferon beta ou acetato de glatirame, resultando uma melhora durante o estudo (ÖZAKBAŞ, Serkan et al., 2019).

4 CONCLUSÃO

A administração da MP demonstra ser eficaz no tratamento da EM, principalmente quando administrada nos modos que utilizam uma alta dosagem do fármaco, não importando se por via intravenosa ou oral conforme descrição dos estudos encontrados nas literaturas. Além disso, apresentam-se sem diferenças significativas quanto a comparação na redução de citocinas inflamatórias, desempenhando seu potencial terapêutico na inflamação. Entretanto, deve-se ter precaução em seu uso, pois, está relacionado a diversos EAs. A MP é o medicamento mais aplicado no tratamento da EM, mas, não é o único. Mesmo sendo observados resultados significativos com o emprego da MP, ainda são necessários mais estudos para a determinação de parâmetros com a dosagem, duração e número de aplicações. Os artigos encontrados demonstraram grandes variações nesses parâmetros, dificultando a realização de um protocolo de tratamento para a EM. Isso justifica porque não existe consenso sobre os parâmetros para a administração da MP para a EM, embora tenham sido observados resultados melhores com altas dosagens.

REFERÊNCIAS

ANLAR, Omer. Treatment of multiple sclerosis. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, v. 8, n. 3, p. 167-174, 2009. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cnsnddt/2009/00000008/00000003/art00001>>

BROCHET, Bruno et al. Double-blind controlled randomized trial of cyclophosphamide versus methylprednisolone in secondary progressive multiple sclerosis. *PloS one*, v. 12, n. 1, p. e0168834, 2017. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168834>>

CASTER, Ola; EDWARDS, I. Ralph. Quantitative benefit-risk assessment of methylprednisolone in multiple sclerosis relapses. *BMC neurology*, v. 15, n. 1, p. 1-23, 2015. Disponível em: <<https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-015-0450-x>>

DORST, Johannes et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine*, v. 16, p. 98-106, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537019302032>>

DUBOIS, Bénédicte. Multiple sclerosis: from cure to care. *Verhandelingen-Koninklijke Academie Voor Geneeskunde van Belgie*, v. 71, n. 5, p. 295-300, 2009. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/20232785>>

GRAU-LÓPEZ, L. et al. Similar biological effect of high-dose oral versus intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis relapses. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 21, n. 5, p. 646-650, 2015. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458514546786>>

HERVÁS-GARCÍA, J. V. et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *European journal of neurology*, v. 26, n. 3, p. 525-532, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.13851>>

JONGEN, Peter Joseph et al. Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: a prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse. *Journal of neurology*, v. 263, n. 8, p. 1641-1651, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-016-8183-3>>

KAMM, Christian P.; UITDEHAAG, Bernard M.; POLMAN, Chris H. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *European neurology*, v. 72, n. 3-4, p. 132-141, 2014. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/360528>>

KANHAI, K. M. S. et al. Glutathione-PEGylated liposomal methylprednisolone in comparison to free methylprednisolone: slow release characteristics and prolonged lymphocyte depression in a first-in-human study. *British journal of clinical*

pharmacology, v. 84, n. 5, p. 1020-1028, 2018. Disponível em: <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.13525>>

LE PAGE, Emmanuelle et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, v. 386, n. 9997, p. 974-981, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673615611370>>

LIU, Shuo et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, v. 12, n. 11, p. e0188644, 2017. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0188644>>

MYHR, K. M.; MELLGREN, S. I. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 120, p. 73-80, 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0404.2009.01213.x>>

OHASHI, Takashi. Short-term high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, v. 72, n. 11, p. 1995-1998, 2014. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/25518383>>

ÖZAKBAŞ, Serkan et al. Monthly Pulse Methylprednisolone Therapy is Effective in Preventing Permanent Disease Progression in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry*, v. 56, n. 2, p. 115, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563858/>>

PREDI-MEDROL; Metilprednisolona. São Paulo: União Química, Reg. M.S.: 1.0497.1212. 2020.

RAMO-TELLO, Cristina et al. Baseline clinical status as a predictor of methylprednisolone response in multiple sclerosis relapses. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 22, n. 1, p. 117-121, 2016. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458515590648>>

RATZER, Rikke et al. Monthly oral methylprednisolone pulse treatment in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 22, n. 7, p. 926-934, 2016. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458515605908>>

SEVEN, Arzu et al. Evaluation of oxidative and nitrosative stress in relapsing remitting multiple sclerosis: effect of corticosteroid therapy. *Folia Neuropathologica*, v. 51, n. 1, p. 58-64, 2013. Disponível em: <<https://www.termedia.pl/Original-article-Evaluation-of-oxidative-and-nitrosative-stress-in-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-effect-of-corticosteroid-therapy,20,20495,0,1.html>>

VUKUSIC, Sandra et al. Single-arm study to assess comprehensive infusion guidance for the prevention and management of the infusion associated reactions (IARs) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with alemtuzumab (EMERALD). *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 29, p. 7-14, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034819300197>>

WANG, Pin et al. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *European neurology*, v. 72, n. 3-4, p. 249-254, 2014. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/363515>>