

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE
CURSO DE BIOMEDICINA
BACHALERADO EM BIOMEDICINA

SALVADOR VIANA GOMES JUNIOR

EFEITO NEUROPROTETOR DA METILPREDNISOLONA NA
ESCLEROSE MULTIPLA

Mossoró

2018

SALVADOR VIANA GOMES JUNIOR

**EFEITO NEUROPROTETOR DA METILPREDNISOLONA NA
ESCLEROSE MULTIPLA**

Trabalho apresentado a Faculdade Nova Esperança de Mossoró - FACENE, como requisito final para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^a. Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva.

Mossoró

2018

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ – FACENE
CURSO DE BIOMEDICINA
BACHALERADO EM BIOMEDICINA

A COMISSÃO ABAIXO ASSINADA APROVA O TRABALHO DE
CONCLUSÃO DE CURSO INTITULADO

**EFEITO NEUROPROTETOR DA METILPREDNISOLONA NA
ESCLEROSE MULTIPLA**

Elaborado por

SALVADOR VIANA GOMES JUNIOR

COMO REQUISITO PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE BACHAREL
EM BIOMEDICINA

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva
(Orientador)

FACENE/
RN

Prof. Dr. André Menezes do Vale

UFERSA/
RN

Prof. Me. Anderson Guimarães de Araújo

FACENE/
RN

Mossoró - RN
2018

DEDICATÓRIA

À minha família, especialmente ao meu filho lindo Enzo Salvatore, dedico a vocês este trabalho. Obrigado por ser o estímulo e de onde retiro a força para lutar, obrigado pelo seu amor.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Luz divina, que nas incontáveis vezes que fraquejei me mostrou qual o caminho para continuar, por sua proteção e bênçãos em minha vida.

Aos meus pais Salvador Viana e Helania de Oliveira, por todo incentivo, apoio e suporte durante este período, sem o qual não teria sido possível prosseguir. Obrigado pelo apoio incondicional.

A minha esposa Mônica Ferreira, por sua paciência, amor e respeito que a cada dia nos une mais.

Ao meu irmão Bruno Viana pelo estímulo ao meu estudo.

Ao meu professor e orientador, Almino Afonso de Oliveira Paiva, por ter abraçado a proposta, pela paciência e camaradagem, sem dúvida você é quem impulsiona o curso.

Ao amigo Kellyson Lopes, pela parceria, pelo exemplo de competência e profissionalismo que você trás, foram muitos “vish” até aqui.

A todos os professores pelo conhecimento compartilhado durante esse tempo de convivência. Foi um privilégio a oportunidade de participar de nossos encontros e discutir saúde com vocês.

Ao professor André Vale pela amizade e conhecimento compartilhado, um verdadeiro exemplo e inspiração.

Ao professor Jader Viana e Vicente Andrade pela paciência e pelas risadas, meu muito obrigado.

Ao combatente João Lindemberg você foi peças chave para conclusão dessa etapa. Obrigado por tudo amigo.

Aos amigos encontrados no curso que com irreverência fazia de nossos encontros uma alegria total. Detentores de simplicidade e carisma invejável, vocês tornaram-se preciosos.

Aos meus inestimáveis amigos de minha terra, obrigado pelos momentos de descontração frente a tanta tensão, pelos momentos felizes que tenho ao lado de vocês.

Por fim quero agradecer aos meus queridos alunos, o estímulo final para buscar essa conquista.

A vocês meus sinceros agradecimentos.

EPÍGRAFE

*“Já não me preocupo se eu não sei por que,
às vezes o que eu vejo quase ninguém vê
e eu sei que você sabe quase sem querer
que eu quero o mesmo que você”.*

Villa-Lobos

RESUMO

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. Nesse estudo procura-se observar o emprego da MP no tratamento da EM, seu comportamento no organismo e na vida dos pacientes, relatar seu efeito neuroprotetor, doses e aplicações. Constitui-se de uma revisão da literatura nos bancos de dados do Scientific Electronic Library Online, Literatura Latino-americana do Caribe em Ciências da Saúde e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*. Foram utilizadas as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine. A MP mostra-se capaz de influenciar o meio celular e alguns neurotransmissores favorecendo assim a melhora no desempenho motor, principalmente quando administrada nos modos que utilizam uma alta dosagem do fármaco. 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 chaves: Esclerose múltipla; Metilprednisolona; Uso de medicamentos; ensaio clínico.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease, with increasing incidence in the world, demanding an increase in the public expenses with treatments. Among them, the application of Methylprednisolone (MP) is a widely used clinical practice, however its methods of application are not yet defined. This study aims to observe the use of MP in the treatment of MS, its behavior in the body and in the life of the patients, to report its neuroprotective effect, doses and applications. It is a review of the literature in the databases of the Scientific Electronic Library Online, Latin American Literature of the Caribbean in Health Sciences and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. We used the terminologies registered in the Descriptors in Health Sciences created by the Virtual Health Library developed from the Medical Subject Headings of the U.S. National Library of Medicine. MP is able to influence the cellular environment and some neurotransmitters thus favoring the improvement in motor performance, especially when administered in the modes that use a high dosage of the drug. PM administration is shown to be effective in the treatment of MS, but further studies are needed to determine dosage parameters, duration and number of applications.

Key words: Sclerosis Multiple, Methylprednisolone; Drug use, Clinical trial.

LISTA DE FIGURAS

Fig 1	Distribuição mundial da esclerose múltipla.....	13
Fig 2	Fluxograma da análise e separação dos artigos.....	16
Fig 3	Estrutura química da Metilprednisolona, um glicocorticoide sintético.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS

EM: Esclerose Múltipla

IL: Interleucina

LM: Lesão medular

ME: Medula Espinal

MIF: Medida de Independência Funcional

MP: Metilprednisolona

MPIV: Metilprednisolona Intravenosa

NARCOMS: North American Research Committee on Multiple Sclerosis

NASCIS: National Acute Spinal Cord Injury Study

SNC: Sistema nervoso central

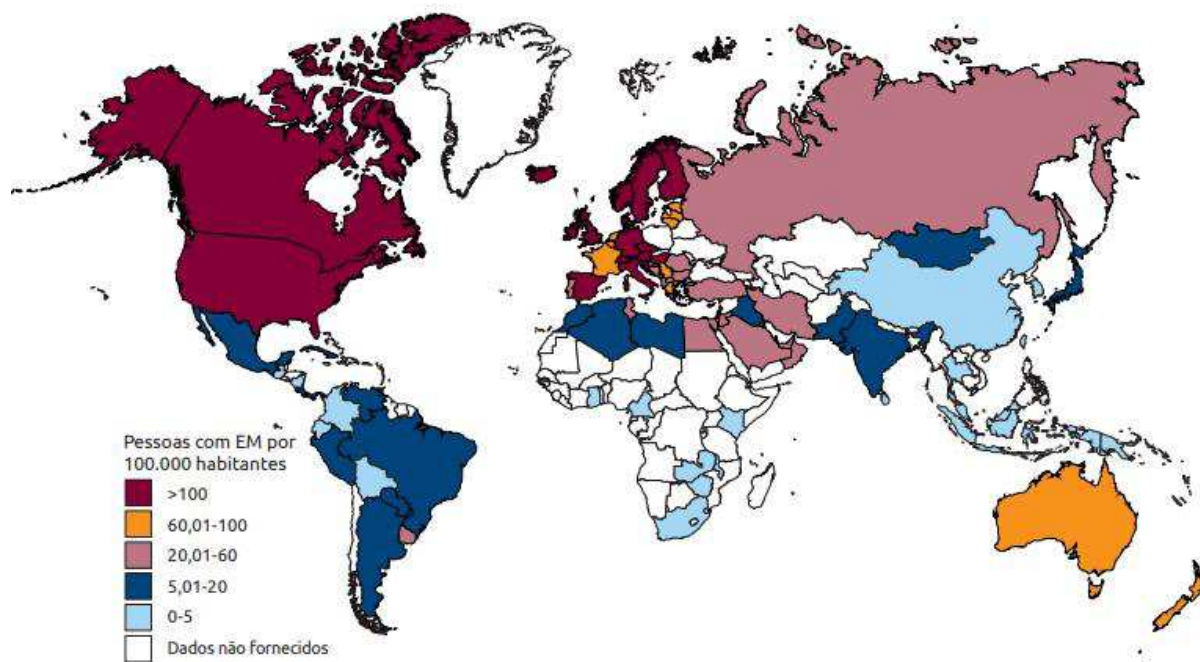
SUMÁRIO

	RESUMO.....	07
	ABSTRACT.....	08
	Lista de Figuras.....	09
	Lista de Abreviações.....	10
1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	Problema.....	14
1.2	Justificativa.....	14
1.3	OBJETIVOS.....	15
1.3.1	Geral.....	15
1.3.2	Específicos.....	15
2	METODOLOGIA.....	15
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
4	CONCLUSÃO.....	22
5	REFERÊNCIAS.....	23

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 *et al.*, 2014). A população afetada por esta doença muitas vezes caracterizada por períodos intermitentes de remissão e de recaídas, com alguns sintomas que frequentemente vêm e vão, os quais podem causar preocupação ao paciente que vive refém da expectativa de ter uma recaída, que por sua vez trata-se de um agravamento dos sintomas ou ocorrência de novos (MYHR; MELLGREN, 2009). Alguns fatores são relacionados a 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 (KAMM; UITDEHAAG; POLMAN, 2014; WANG *et al.*, 2014). Estudos epidemiológicos têm possibilitado saber que a EM trata-se de uma enfermidade neurológica crônica frequente entre a população adulta jovem economicamente ativa, de características étnicas distintas ao branco de descendência europeia, e que a existência de um fator ambiental seria imprescindível para o aparecimento da doença, reconhecendo assim a existência de um fator genético de susceptibilidade para a doença. Apoiando neste fator, surge assim uma hipótese segundo a qual a EM se produziria nas populações com antecedentes escandinavos, possivelmente proveniente das invasões viking (MOREIRA *et al.*, 2000). Por conseguinte FERREIRA e seus colaboradores (2004) vem corroborar essa informação em seu estudo prospectivo sobre a prevalência da EM no Brasil, no qual os resultados mostraram que somente 0,9% dos pacientes eram negro; 5,9% eram de etnia branca e 93,2% eram pardos, fortalecendo assim a proposição explanada por MOREIRA *et al.* (2000) e com isso pode-se concluir que a incidência é baixa e no Brasil a prevalência é de 1,36 para cada 100.000 habitantes, sendo São Paulo o estado de maior prevalência até 12 por 100.000 habitantes (FERREIRA *et al.*, 2004).

Figura 1: Distribuição mundial da esclerose múltipla



Fonte: Thompson (2013).

No ambiente onde se desenrola a afecção surgem lesões inflamatórias desmielinizantes que cursam com a liberação de radicais livres, bem como citocinas pró-inflamatórias, os quais contribuem para o desenvolvimento inflamatório do sistema nervoso e progressão do quadro da EM. O processo inflamatório 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 (SEVEN *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014).

A Metilprednisolona (MP) apresenta-se então como estimulante sintético de glicocorticoides com fortes propriedades anti-inflamatória e antioxidante, é 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, apresenta-se 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, 2014).

A etiologia desconhecida, os vários aspectos da doença, a vasta gama de sintomas, sua heterogeneidade genética e a falta de tratamentos eficazes contribuem para a complexidade da doença. Os pesquisadores têm se preocupado com 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 pessoa para pessoa, dificultando assim uma padronização no tratamento (DUBOIS, 2009).

1.1 PROBLEMA

A EM é uma importante e crescente causa de deficiência no mundo. Acomete o tecido nervoso que possui uma capacidade mínima de regeneração, com isso a chance de ter alguma recuperação motora ou neurológica é, assim, mínima. Além da lesão física primária há a lesão bioquímica secundária que pode agravar ainda mais a situação do paciente. Contudo, as células nervosas se esforçam na busca pela regeneração após a lesão.

1.2 JUSTIFICATIVA

Nesse contexto há uma necessidade de uma melhor utilização de tratamentos disponíveis e da necessidade de novas opções terapêuticas alternativas para interromper a progressão da doença e melhorar os mecanismos de recuperação (ANLAR, 2009). Finalmente, o desafio para o futuro consiste principalmente no fornecimento, dentro desta complexidade, de um tratamento certo que responda corretamente aos inúmeros vieses desta patologia.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Geral

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 de aplicações deste fármaco (DUBOIS, 2009).

1.3.2 Específicos

- Investigar a utilização da metilprednisolona na esclerose múltipla;
- Descrever interações clinico-patológica em correlação a droga;
- Descrever via administração;
- Observar dosagem utilizada;
- Relatar efeitos adversos.

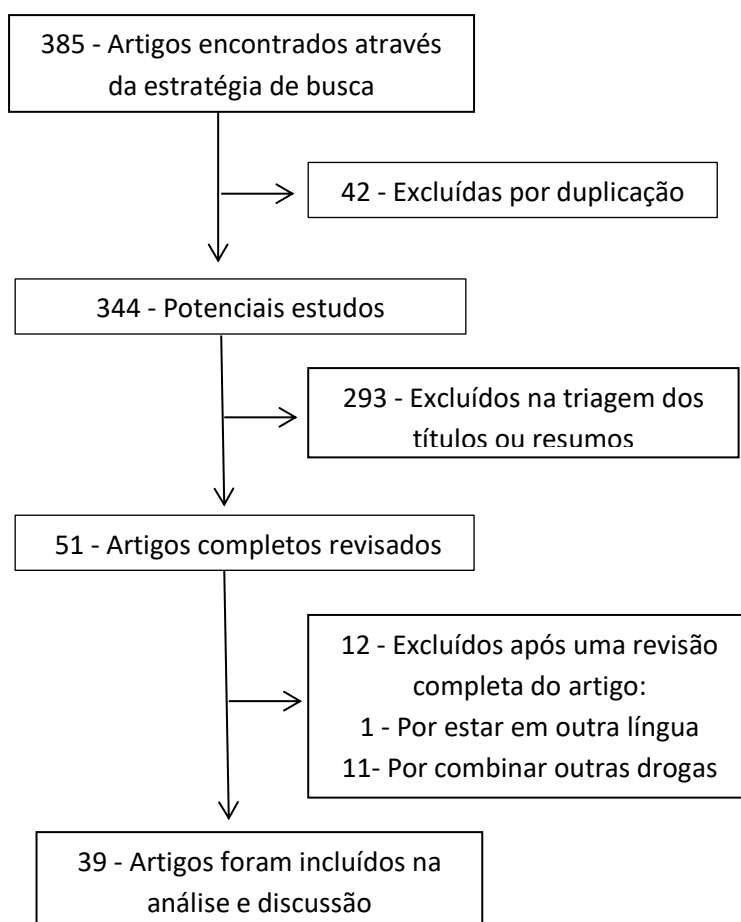
2. METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre setembro e novembro de 2018, no qual se realizou uma consulta a artigos científicos de periódicos indexados no banco de dados do Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados na busca foram: *Esclerose múltipla; Metilprednisolona; Ensaio clínico e Uso de medicamentos*. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram à abordagem terapêutica do emprego da MP no tratamento da EM, e estudos comparativos entre esta modalidade de tratamento. 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. 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, seus benefícios e malefícios.

Foram computados 385 achados literários, sendo 42 destes excluídos pela duplicação nos bancos de dados, restando assim 343 achados relevantes, posteriormente foi realizada uma leitura dos títulos e resumos dos artigos e nessa etapa foram excluídos 293 achados por não se encaixarem ao tema proposto por apresentar atuação de outras drogas em conjunto com a MP, por estar em outras línguas que não as citadas acima, dificultando assim a real interpretação do estudo e propiciando a um falso achado, e ainda foram excluídos aqueles estudos no qual o paciente com EM estava em associação a outros processos patológicos. Após essa etapa restaram 56 achados, os quais foram lidos em sua íntegra e com isso outros 32 artigos foram excluídos por não estarem adequados ao tema proposto. Ao fim da pesquisa restaram então 39 artigos a serem inclusos na discussão.

Figura 2. Fluxograma da análise e separação dos artigos.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 39 artigos nas bases de dados consultadas que versavam sobre a utilização da MP no tratamento da EM, segundo os critérios de inclusão. Tratam-se de ensaios clínicos e estudos comparativos entre as dosagens, farmacocinética, efeitos agudos e em longo prazo.

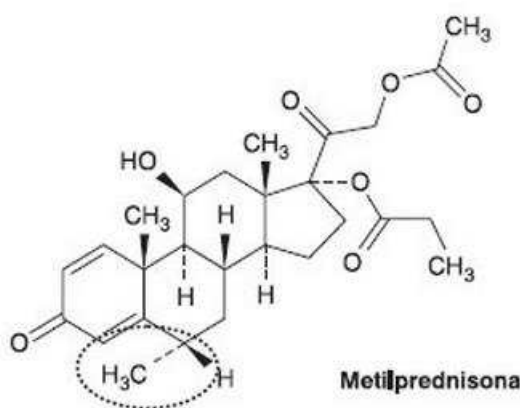
Muito embora tópicos relacionados à EM sejam comumente heterogêneos, ANNOVAZZI *et al.* (2013), buscaram observar o consenso entre os neurologistas sobre quais os cuidados a serem tomados frente a recaídas desta afecção. Para isso, neurologistas de 13 centros de cuidado ao paciente de EM responderam a um questionário sempre que houvesse um novo caso de recaída. Nesse questionário, solicitava-se uma descrição das características clínicas da recaída e a indicação da terapia prescrita, apoiada com 3 até 20 razões de porquê sugerir aquela terapia. Por um período de mais de 3 meses, foram respondidos 368 questionários, concluindo-se que a respeito da terapia utilizada no tratamento 88,9% utilizaram corticosteroides, representando a prescrição mais frequente, destes a MP intravenosa (MPIV) foi o corticoide mais utilizado (73,7%) (ANNOVAZZI *et al.*, 2013). Concordando com outras publicações que relataram que a MP intravenosa é a modalidade terapêutica mais comum para cuidar de exacerbações agudas e recaídas na EM (ANLAR, 2009; SHAYGANNEJAD *et al.*, 2013).

A MP apresenta-se com potentes propriedades anti-inflamatória e antioxidante, é o agente mais prescrito na prática clínica, no entanto, é, simultaneamente, o mais controverso. Entre suas ações está a de inibir a atuação de células inflamatórias, peroxidação lipídica, atuando como um eliminador de radicais livres, limitando assim a resposta inflamatória (HALL; BRAUGHLER, 1982; TATOR, 1998). Sua ação baseia-se por tratar-se de um agonista de glicocorticoides sintético, hormônio esteroide que age na regulação da transcrição gênica modificando-a e assim modificando as proteínas produzidas. Com isso, é capaz de inibir citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-2 e IL-12, o interferon gama (INF γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), bem como moléculas de adesão, como a lipocortina-1, moléculas de adesão vascular (VCAM-1) e moléculas de adesão intercelular (ICAM), ou ainda enzimas, como a sintase induzida pelo óxido nítrico (INOS), a ciclooxigenase (COX2) e a fosfolipase (PLA2). Muitos genes são afetados,

entre eles, aqueles responsáveis pelo sistema imune, fazendo com que haja um desvio na resposta para um padrão *T helper 2* (Th2), com características anti-inflamatórias dependentes do aumento de citocinas como as interleucinas IL1, IL4, IL5, IL6, IL10, IL13 e o fator estimulador de colônias proveniente de granulócitos e macrófagos (GMSF). Induz ainda a secreção do fator transformador de crescimento beta (TGF β), capaz de reduzir a ativação do linfócito T e a proliferação celular (LONGUI, 2007).

Outra faceta dos glicocorticoides está nas suas ações não-genômicas principalmente para a 1,25-vitamina D3, a progesterona e a aldosterona; eles parecem envolver os sistemas de segundos-mensageiros, incluindo a proteínocinase C, os níveis intracelulares de cálcio e de óxido nítrico e as tirosocinases, aumento da síntese do mediador anexina-1 com propriedades imunossupressoras, redução da ação histamínica, diminuição da síntese de prostaglandinas, que diminuem a fosfolipase A2 (enzima que atua sobre o fosfolípido produzindo ácido araquidônico, precursor de mediadores inflamatórios) e da ativação do plasminogênio (FARIA; LONGUI, 2006).

Figura 3. Estrutura química da Metilprednisona, um glicocorticoide sintético do qual e deriva a metilprednisolona.



Fonte: Adaptado de Longui, (2007).

A MP já vem sendo utilizada em lesões nervosas centrais, como em paciente com lesão medular (LM), desde 1979 onde foram publicados resultados de um estudo multicêntrico, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com a utilização da MP, chamado National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS). Onde foi realizada

a análise de 330 pacientes não revelando diferenças significantes na recuperação neurológica das funções motoras e sensoriais, entre os grupos, nas primeiras 6 semanas após a lesão do grupo com 6 meses após a lesão (BRACKEN *et al.*, 1984).

Posteriormente surgiram outros experimentos, os quais sugeriram que a dose utilizada no NASCIS não foi suficiente para induzir neuroproteção (HALL; BRAUGHLER, 1982). Com isso, em 1985, Bracken e sua equipe decidiram realizar outro ensaio clínico onde aplicaram doses de 30 mg/kg contra um placebo e um antagonista opióide que foi a naloxona. Após um período de 5 anos os 487 pacientes que participaram foram novamente avaliados e, com isso os pesquisadores relataram significativa melhora na função motora e sensorial nos 6 meses de acompanhamento dos pacientes que receberam a administração de altas doses de MP no prazo de até 8 horas após a lesão em comparação com pacientes que receberam placebo, naloxona ou MP em unidade de tempo diferentes e posteriores. Esse novo estudo foi chamado de NASCIS II (BRACKEN *et al.*, 1992).

Embora com novos resultados o NASCIS II não foi universalmente aceito. Várias questões metodológicas, científicas e dados estatísticos foram questionados e criticados (HANIGAN; ANDERSON, 1992; COLEMAN *et al.*, 2000; HURLBERT, 2000; SHORT, 2000). Por exemplo, apenas mediante a estratificação dos dados foi possível obter diferenças estatísticas significativas. Fato este que levou a algumas preocupações sobre o estudo, surgiram críticas ao pequeno tamanho da amostra para os grupos que mostram efeitos benéficos. Além disso, nos resultados funcionais não houve medidas definidas em escalas para quantificar e assim avaliar se houve ou não melhorias estatisticamente significantes. Estas críticas levaram ao desenvolvimento de um terceiro estudo o NASCIS III, o qual teve início em 1991 sendo publicado em 1997, envolveram 499 pacientes, aumentando assim a amostra, uma medida quantitativa para os resultados no desempenho funcional foi acrescentada, o autocuidado, mobilidade, locomoção, controle esfinteriano, comunicação e cognição social também foram avaliados com o uso da Medida de Independência Funcional (MIF). Os autores relataram que os benefícios associados com a administração prolongada da droga além de 24hrs foram para os pacientes que tinham feito uso da MP dentro de até 3hrs de lesão. No entanto, os pacientes que receberam MP entre 3 e 8hrs após a lesão, demonstraram melhorias na capacidade motora com a administração da

droga continuada durante 48 horas, em comparação com grupos de 24 hrs (BRACKEN, *et al.*, 1997).

Após NASCIS II e III, a administração do MP em pacientes com LM aguda tornou-se uma prática comum entre os médicos. No entanto, as críticas intensas para ambos os ensaios clínicos associados com o fato de que todos os estudos relataram um aumento estatisticamente significativo de infecções de feridas, hemorragias gastrointestinal, sepse, embolia pulmonar, pneumonia grave e morte (HURLBERT; HAMILTON, 2008). A fim de evitar efeitos secundários adversos derivados de aplicações com altas dosagens de MP, surge à ideia de buscar outros meios para uma administração adequada e eficaz. Longui, (2007), afirma haver a necessidade de um aprimoramento da utilização dos glicocorticóides associando com outros fármacos, manipulando sua aplicação para feitos mais locais, e redução das dosagens.

Quando analisando as vias de administração observa-se que há uma maior estatística de aplicação de MP intravenosa (IV), a qual requer uma frequência de aplicações que demandam custos acrescidos de atendimento domiciliar ou de hospitalização, podendo interferir nas atividades de vida diária dos pacientes, bem como de suas responsabilidades. Por outro lado tem-se então a alternativa da via oral, a qual denota menor custo e implicações nas atividades do paciente, não perdendo eficácia quando comparados à via intravenosa, seus benefícios e efeitos adversos se assemelham não importando a via (BURTON *et al.*, 2012; PASCUAL *et al.*, 2008; RAMO-TELLO *et al.*, 2014).

Analisando a perspectiva dos próprios indivíduos e sua percepção sobre a utilização da MP em seu tratamento, NICKERSON e MARRIE (2013) realizaram um estudo prospectivo onde examinaram relatos de 4482 participantes no Comitê de Investigação Norte-americano sobre a EM (North American Research Committee on Multiple Sclerosis -NARCOMS), onde observou-se que a maior parcela dos doentes com EM sentiram-se melhores com o uso de corticoterapia em relação aqueles que não fizeram uso desta terapêutica. Em contraposição uma parcela considerável de pacientes sentiram que os seus sintomas, após o tratamento com corticosteroides, pioraram e que o tratamento não teve efeito (NICKERSON; MARRIE, 2013). Observando a qualidade do sono dessa população foi percebida uma melhora

significativa no sono, marcada por uma redução da atividade motora no período do sono medidos pelos pulso de actigrafia (LIENERT *et al.*, 2013).

Em um ensaio clínico com altas dosagens de MP intravenosa mostrou ter significativa influência sobre o sistema imunológico. O sangue periférico de 32 pacientes com EM foram avaliados por 7 dias a partir do início da terapêutica. Sendo observado um aumento significativo de células B, redução das células T-CD8 e monócitos produtoras de Interleucina 8 (IL-8), citocinas responsáveis pela migração de células do sistema imunológico para o sistema nervoso central; afirmando assim o efeito inibitório da ação das células do sistema imunológico e reduzindo assim a resposta inflamatória na EM o que viria a auxiliar na promoção da melhora significativa que os pacientes apresentam (MIROWSKA-GUZEL *et al.*, 2006).

De acordo com (MATSCHAY *et al.*, 2008) a melhora só vem em aplicações crônicas, em sua pesquisa eles avaliaram dois regimes de tratamento diferentes para pacientes diagnosticados com a EM, comparando dois grupos de 60 indivíduos. No grupo B, o qual foi tratado com MP, o número de pacientes sem recidiva aumentou, mas no final do período da observação que foi de 2 anos. Contribuindo com essa afirmação, ZIVADINOV *et al.* (2008) realizaram um ensaio onde fizeram aplicação da MP 1000mg/dia por 5 dias a cada 4 meses durante 3 anos, modificando para aplicações a cada 6 meses nos 2 últimos anos, totalizando 5 anos. Ao final do período foi observada uma redução das lesões escleróticas, sugerindo que aplicações crônicas de MP levam a significativa redução das lesões nervosas (ZIVADINOV *et al.*, 2008). Discordando desse ponto de vista, encontra-se o estudo de revisão de (CICCONE *et al.*, 2008) os quais afirmam não haver estudos suficientes para comprovar que o tratamento de longo prazo com corticosteroides inibam a progressão da incapacidade da EM.

Além disso, altas doses de MP, embora raramente, têm sido relacionadas à hepatite tóxica como reação adversa ao medicamento com um amplo espectro clínico e histológico. Alguns estudos têm relatado casos de mulheres que cursaram com hepatite aguda após administração de MP para EM, mas todos concordam que é um evento raro e que muitas vezes está relacionado ao fato do uso prolongado da medicação no tratamento da doença (DAS; GRAHAM; ROSE, 2006; RIVERO FERNANDEZ *et al.*, 2008; GUTKOWSKI; CHWIST; HARTLEB, 2011; D'AGNOLO; DRENTH, 2013).

Com isso, buscou-se analisar a aplicação aguda da MP observando que alguns ensaios clínicos com aplicação da droga em dosagens de 1000mg/dia em curtos períodos de tempo mostraram-se eficazes no cuidado ao paciente (AYACHE *et al.*, 2014; FILIPOVIC GRCIC *et al.*, 2011)

AYACHE *et al.* (2014) mostraram em sua pesquisa que a aplicação durante 3 dias auxiliou na inibição do neurotransmissor GABA (Ácido gama-aminobutírico), o qual é responsável pela inibição do sistema nervoso central nos mamíferos, promovendo o relaxamento e redução do tônus muscular e em contrapartida estimulando o sistema glutamatérgico que envolve uma série de receptores que são ativados pelo aminoácido glutamato, o maior neurotransmissor excitatório do SNC, sendo um dos responsáveis pela indução da despolarização nos neurônios, tais fatores associados a aplicação dos esteroides podem ter levado a melhora motora nos pacientes observados. Corroborando FILIPOVIC *et al.* (2011) afirma haver melhora motora após aplicação da droga, uma vez que em seu estudo onde foram analisados 49 pacientes antes e 1 mês após o procedimento sendo observadas melhoras significativas nos testes de caminhada realizados.

4. CONCLUSÃO

A administração da MP demonstra ser eficaz no tratamento da EM, principalmente quando administrada nos modos que utilizam altas dosagens do fármaco, não importando se por via intravenosa ou oral conforme descrição dos estudos encontrados na literatura. Deve-se ter precaução em seu uso, pois, está relacionado a causas adversas como a hepatite aguda. A MP é o medicamento mais aplicado no tratamento da EM, mas, não é o único. Os artigos encontrados demonstraram grandes variações nesses parâmetros, dificultando a realização de um protocolo de tratamento para a EM. Isso se justifica porque não existe consenso sobre os parâmetros para a administração da MP na EM, embora tenham sido observados melhores resultados com altas dosagens.

5. REFERÊNCIAS

- ANLAR, O. Treatment of multiple sclerosis. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 8, n. 3, p. 167-74, Jun 2009.
- ANNOVAZZI, P. *et al.* A cross-sectional, multicentre study of the therapeutic management of multiple sclerosis relapses in Italy. **Neurol Sci**, v. 34, n. 2, p. 197-203, Feb 2013.
- AYACHE, S. S. *et al.* Relapses in multiple sclerosis: effects of high-dose steroids on cortical excitability. **Eur J Neurol**, v. 21, n. 4, p. 630-6, Apr 2014.
- BRACKEN, M. B. *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**, v. 277, n. 20, p. 1597-604, May 1997.
- BRACKEN, M. B. *et al.* Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. **JAMA**, v. 251, n. 1, p. 45-52, Jan 1984.
- BRACKEN, M.B; SHEPARD, M.J.; COLLINS, W.F.; HOLFORD, T.R.; *et al.* Methylprednisolone or naloxene treatment after acute spinal cord injury: 1- year follow-up data. Results of the second National Spinal Cord Injury Study. **J Neurosurg.**, v. 73,p. 23-31, 1992.
- BURTON, J. M. *et al.* Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 12, p. CD006921, 2012.
- CICCONE, A. *et al.* Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD006264, 2008.
- COLEMAN, W.P. *et al.* A critical appraisal of the reporting of the national acute spinal cord injury studies (II and III) of methylprednisolone in acute spinal cord injury. **J Spinal Disord.**, v. 13, p. 185–99. 2000.
- D'AGNOLO, H. M.; DRENTH, J. P. High-dose methylprednisolone-induced hepatitis in a patient with multiple sclerosis: a case report and brief review of literature. **Neth J Med**, v. 71, n. 4, p. 199-202, May 2013.
- DAS, D.; GRAHAM, I.; ROSE, J. Recurrent acute hepatitis in patient receiving pulsed methylprednisolone for multiple sclerosis. **Indian J Gastroenterol**, v. 25, n. 6, p. 314-6, Nov-Dec 2006.
- DUBOIS, B. Multiple sclerosis: from cure to care. **Verh K Acad Geneeskd Belg**, v. 71, n. 5, p. 295-300, 2009.
- FARIA, C.D.C.; LONGUI, C. A.. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticoides. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 50, n. 6, Dec. 2006.

FERREIRA, M. L. B., *et al.* Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. **Arq neuropsiquiatr.** 62(4): 1027-1032. 2004.

FILIPOVIC GRČIĆ, P. *et al.* Responsiveness of walking-based outcome measures after multiple sclerosis relapses following steroid pulses. **Med Sci Monit**, v. 17, n. 12, p. CR704-10, Dec 2011.

GUTKOWSKI, K.; CHWIST, A.; HARTLEB, M. Liver injury induced by high-dose methylprednisolone therapy: a case report and brief review of the literature. **Hepat Mon**, v. 11, n. 8, p. 656-61, Aug 2011.

HALL, E.D.; BRAUGHLER, J.M. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and Na⁺ + K⁺-ATPase activity. Dose-response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. **J Neurosurg.**, v.57, p. 247–53, 1982.

HANIGAN, W.C.; ANDERSON, R.J. Commentary on NASCIS-2. **J. Spinal Disord.**, v. 5, p. 125–31, 1992.

HURLBERT, R.J. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. **J. Neurosurg.**: Spine, v. 93, p. 1–7, 2000.

HURLBERT, R.J.; HAMILTON, M.G. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: 5-year practice reversal. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 35, p. 41–45. 2008.

KAMM, C. P.; UITDEHAAG, B. M.; POLMAN, C. H. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. **Eur Neurol**, v. 72, n. 3-4, p. 132-41, 2014.

LIENERT, C. *et al.* Tolerance of intravenous methylprednisolone for relapse treatment in demyelinating CNS disease. **Swiss Med Wkly**, v. 143, p. w13783, 2013.

LONGUI, C.A.. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **J. Pediatr.** Porto Alegre, v. 83, n. 5, supl. Nov. 2007.

MATSCHAY, A. *et al.* Cost analysis of therapy for patients with multiple sclerosis (MS) in Poland. **Pharmacol Rep**, v. 60, n. 5, p. 632-44, Sep-Oct 2008.

MIROWSKA-GUZEL, D. M. *et al.* High dose of intravenously given glucocorticosteroids decrease IL-8 production by monocytes in multiple sclerosis patients treated during relapse. **J Neuroimmunol**, v. 176, n. 1-2, p. 134-40, Jul 2006.

MOREIRA, M. A., *et al.* Esclerose múltipla. **Arq Neuropsiquiat.** v.58, n.(2-b). 2000.

MYHR, K. M.; MELLGREN, S. I. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. **Acta Neurol Scand Suppl**, n. 189, p. 73-80, 2009.

NICKERSON, M.; MARRIE, R. A. The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry. **BMC Neurol**, v. 13, p. 119, 2013.

Ohashi T. [Short-term high-dose intravenous methylprednisolone therapy]. **Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine**; 72(11):1995-8. 2014.

PASCUAL, A. M. *et al.* [Prospective assessment of the treatment of multiple sclerosis relapses with oral high-dose methylprednisolone: response and tolerability data]. **Neurologia**, v. 23, n. 2, p. 73-7, Mar 2008.

RAMO-TELLO, C. *et al.* A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. **Mult Scler**, v. 20, n. 6, p. 717-25, May 2014.

RIVERO FERNANDEZ, M. *et al.* [Recurrent acute liver toxicity from intravenous methylprednisolone]. **Rev Esp Enferm Dig**, v. 100, n. 11, p. 720-3, Nov 2008.

SEVEN, A. *et al.* Evaluation of oxidative and nitrosative stress in relapsing remitting multiple sclerosis: effect of corticosteroid therapy. **Folia Neuropathol**, v. 51, n. 1, p. 58-64, 2013.

SHAYGANNEJAD, V. *et al.* Short-term safety of pulse steroid therapy in multiple sclerosis relapses. **Clin Neuropharmacol**, v. 36, n. 1, p. 1-3, Jan-Feb. 2013.

SHORT, D. Use of steroids for acute spinal cord injury must be reassessed. **BMJ**, v. 321, p. 1224. 2000.

TATOR, C.H. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. **Neurosurgery**, v. 42, p. 696-07, 1998.

THOMPSON, A. J. *et al.* **Multiple sclerosis atlas of 2013**: mapping of multiple sclerosis in the world. Multiple Sclerosis International Federation. Summers Editorial & Design. 2013. 08 p. il. color.

WANG, P. *et al.* Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. **Eur Neurol**, v. 72, n. 3-4, p. 249-54, 2014.

ZIVADINOV, R. *et al.* Effect of intravenous methylprednisolone on the number, size and confluence of plaques in relapsing-remitting multiple sclerosis. **J Neurol Sci**, v. 267, n. 1-2, p. 28-35, Apr 15 2008.