

O USO DA METILPREDNISOLONA NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF METHYLPREDNISOLONE IN THE TREATMENT OF COVID-19: A LITERATURE REVIEW

Heitor Tardelli Sanchez Silva¹
João Victor de Moraes Bueno²

RESUMO: O Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é o patógeno causador da COVID-19, e por se tratar de um agente infeccioso viral recém-descoberto, se mostrou um grande desafio para a ciência moderna, gerando dúvidas em relação a sua fisiopatologia e a melhor forma de conduta terapêutica. Esta pesquisa tem como objetivo identificar qual seria o esquema terapêutico ideal com metilprednisolona em pacientes da COVID-19, relacionando a dosagem utilizada durante no tratamento com a evolução clínica do paciente. A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed. Os descritores utilizados foram “Covid-19” e “metilprednisolona”. Os critérios de inclusão foram artigos de ensaio clínico, teste controlado e aleatório e estudo observacional, publicados em inglês, português, espanhol, no intervalo de 2020 a 2022. As dosagens de metilprednisolona utilizadas nos estudos variaram de 40mg/dia a 1g/dia, sendo relatado bons desfechos em pacientes internados. Doses altas, por sua vez, demonstraram um maior fator de risco para desfechos secundários, como necessidade de ventilação mecânica e hiperglicemia, porém se torna uma boa opção em caso de irresponsividade ao tratamento em doses mais baixas. Dessa forma, personalizar a dose e a duração da metilprednisolona de acordo com a gravidade da doença do paciente avaliada com resultados demográficos, clínicos e laboratoriais pode beneficiar a mortalidade em pacientes com covid-19.

5460

Palavras-Chave: Metilprednisolona. Corticoesteróides. Covid-19.

ABSTRACT: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the pathogen that causes COVID-19, and because it is a newly discovered viral infectious agent, it has proved to be a great challenge for modern science, raising doubts about its pathophysiology and the best form of therapeutic conduct. This research aims to identify what would be the ideal therapeutic scheme with methylprednisolone in COVID-19 patients, relating the dosage used during the treatment with the clinical evolution of the patient. The methodological approach of this work proposes a compilation of bibliographical research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative review of the literature in the Virtual Health Library and PubMed databases. The descriptors used were “Covid-19” and “methylprednisolone”. Inclusion criteria were clinical trial articles, controlled and randomized test and observational study, published in English, Portuguese, Spanish, between 2020 and 2022. The methylprednisolone dosages used in the studies ranged from 40mg/day to 1g/day, good outcomes have been reported in hospitalized patients. High doses, in turn, demonstrated a greater risk factor for secondary outcomes, such as the need for mechanical ventilation and hyperglycemia, but it becomes a good option in case of unresponsiveness to treatment at lower doses. Thus, customizing the dose and duration of methylprednisolone according to the severity of the patient's disease assessed with demographic, clinical, and laboratory results may benefit mortality in patients with COVID-19.

Keywords: Methylprednisolone. Corticosteroids. COVID-19

¹ Estudante de medicina na Universidade de Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Orcid: 0009-0004-5222-2104

² Docente na Universidade de Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Formado em medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano. Link para o Lattes: <https://lattes.cnpq.br/3386419718431880>.

I. INTRODUÇÃO

Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), mais comumente conhecido como "coronavírus", é o patógeno causador da COVID-19. Seu primeiro relato aconteceu em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, e em março de 2020 foi declarada uma pandemia. Por se tratar de um agente infeccioso viral recém-descoberto, o SARS-CoV-2 se mostrou um grande desafio para a ciência moderna, gerando dúvidas em relação à sua fisiopatologia e à melhor forma de conduta terapêutica (Aljuhani et al.).

As manifestações clínicas dessa enfermidade diferem com a idade. Em geral, homens mais velhos, com idade acima de 60 anos e com comorbidades, são mais propensos a desenvolver doença respiratória grave, com grandes chances de internação e possível óbito, enquanto a maioria dos adultos jovens sem comorbidades e a população infanto-juvenil desenvolve uma síndrome gripal leve (não pneumonia ou pneumonia leve) ou são assintomáticos (Aomar-Millán et al., Batirel et al.).

Desde o início da pandemia, foram utilizados diversos esquemas terapêuticos em busca de uma intervenção medicamentosa eficiente, que fosse efetiva no sentido de diminuir o tempo médio de internação, evitar a progressão para doença grave e, conseqüentemente, diminuir a mortalidade da doença. Dentre muitas drogas, destacam-se os corticosteroides como a dexametasona, prednisona e a metilprednisolona (Climente-Martí et al.).

5461

Os mecanismos subjacentes do COVID-19 grave estão relacionados a respostas inflamatórias sistêmicas que podem levar a lesão pulmonar e disfunção de órgãos multissistêmicos. Com base nessa suposição, os anti-inflamatórios sistêmicos têm sido propostos como uma ferramenta alternativa de tratamento para evitar o estado inflamatório induzido por SARS-CoV-2 e reduzir a mortalidade nesses pacientes (Aomar-Millán et al.).

Atualmente, de acordo com as Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19, é recomendado o uso de dexametasona via oral ou intravenosa por 10 dias em pacientes internados com COVID-19 e em uso de oxigênio suplementar. Junto com o benefício comprovado, que tem uma certeza de evidência moderada, o medicamento é bem tolerado, amplamente disponível e de baixo custo, o que leva a uma forte recomendação a favor de seu uso nessa população.

A metilprednisolona, no cenário da COVID-19, se mostra como uma boa alternativa à dexametasona. Trata-se de um medicamento anti-inflamatório à base de corticosteroides que é usado para tratar doenças inflamatórias, como lúpus, artrite, psoríase e colite ulcerativa. Essa

medicação inibe a atividade da fosfolipase A₂ que, por sua vez, previne a formação de ácido araquidônico enquanto também inibe a ativação de NF-κB, bem como outros fatores de transcrição inflamatórios, promovendo a diminuição da resposta inflamatória sistêmica. No entanto, tem sido debatido se uma dosagem mais alta desse esteroide resulta em melhores resultados (Du Plessis EM et al., Duman I et al.). O objetivo deste estudo foi avaliar qual seria o esquema terapêutico ideal com metilprednisolona em pacientes da COVID-19, relacionando a dosagem utilizada durante no tratamento com a evolução clínica do paciente.

2. METODOLOGIA

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: Metilprednisolona AND Covid-19. Os descritores citados foram usados apenas na língua portuguesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

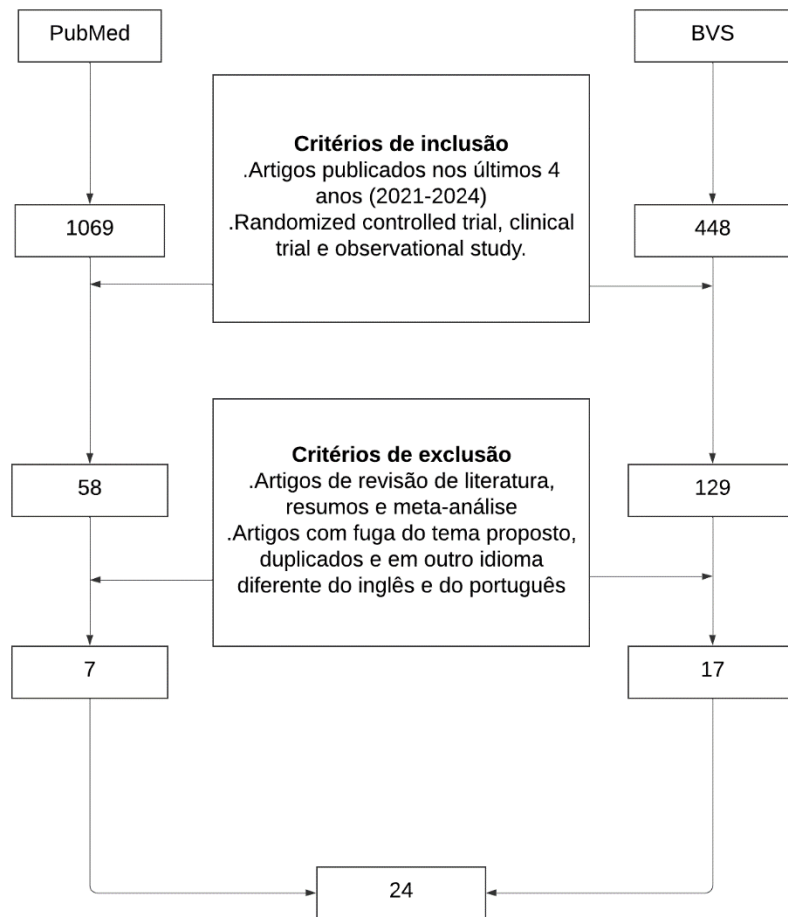
A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Foram usados como critérios de inclusão: ensaio clínico, ensaio clínico controlado e randomizado, e estudo observacional na plataforma PubMed, e ensaio clínico controlado e estudo observacional na plataforma BVS. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2021 a 2022, devido à escassa fonte de artigos científicos envolvendo a temática específica. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre a prescrição de metilprednisolona para pacientes internados com covid-19.

3. RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 187 artigos. Foram encontrados 58 artigos na base de dados PubMed e 129 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 7 artigos na base de dados PubMed e 17 artigos na BVS, totalizando para análise completa 24 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde.



Fonte: Autores (2024)

Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, esquema terapêutico utilizado, tempo de tratamento e conclusão clínica, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados, esquema terapêutico, tempo de tratamento e conclusão clínica.

Autor e ano	N= número de indivíduos	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento	Conclusão clínica
Aljuhani O, et al. (2024)	N= 264	2 mg/kg/dia de metilprednisolona	3 dias	Este estudo mostrou um nível de disfunção orgânica múltipla mais baixa no terceiro dia de admissão na UTI em pacientes gravemente doentes com COVID-19 tratados com dexametasona.
Salton F, et al. (2023)	N=677	Metilprednisolona 80 mg/dia	8 dias	A metilprednisolona prolongada e em dose mais alta não reduziu a mortalidade em 28 dias em comparação com a dexametasona convencional na pneumonia por COVID-19.
Zeiner C., et al. (2023)	N=37	1000 mg/dia de metilprednisolona	3 dias	Alta dose de metilprednisolona a curto prazo pode ser uma opção terapêutica viável na SARA COVID-19 refratária com hipoxemia persistente após ventilação mecânica prolongada.
Moromizato T, et al. (2023)	N=67.348	500 mg ou mais de metilprednisolona	3 dias	A terapia de pulso com metilprednisolona pode beneficiar pacientes gravemente doentes com COVID-19 agudo, tais como aqueles que requerem iMV.
Corral-Gudino L, et al. (2023)	N=125	250mg/dia de metilprednisolona	3 dias	Entre pacientes graves, mas não críticos, com COVID-19, 250 mg/dia por 3 dias de metilprednisolona em comparação com 6 mg/dia por 10 dias de dexametasona não resultaram em redução na mortalidade ou intubação.
Sari A, et al. (2023)	N=1153	Pulso (500 mg e acima/dia; grupo metilprednisolona pulso), minipulso (250 mg/dia; grupo metilprednisolona minipulso) e padrão (grupo Metilprednisolona 1-2 mg/kg/dia; grupo	7 a 15 dias	O uso de metilprednisolona em doses padrão foi associado a uma maior melhora nas relações P/F do que a dexametasona, especialmente no grupo gravemente doente que necessitou de terapia de ventilação mecânica.

		metilprednisolona dose padrão)		
Aomar--Millán I, et al. (2023)	N=145	1-2 mg/kg/dia de metilprednisolona por 3 a 5 dias; depois 40 mg/dia por 3 dias, 30 mg/dia por 3 dias, 20 mg/dia por 3 dias, 10 mg/dia por 3 dias	15 dias	Pior desfecho clínico com doses fixas de 6 mg/dia de dexametasona em comparação com metilprednisolona ajustada ao peso em pacientes com pneumonia SARS-CoV-2 moderada-grave e hiperinflamação.
Liu L, et al. (2022)	N=403	Metilprednisolona 1-2mg/kg/dia	3 a 7 dias	A terapia com metilprednisolona impede que pacientes com pneumonia do tipo COVID-19 comum de alto risco progridam para o estágio grave.
Monreal E, et al. (2022)	N=573	Metilprednisolona 250mg/dia a 1g/dia	Um ou mais dias consecutivos	É desaconselhado exceder 1-1,5 mg/kg/dia de corticosteroides para COVID-19 grave.
Dastena ZH, et al. (2022)	N=143	Metilprednisolona 60mg/dia	No máximo 10 dias	. Os resultados mostraram melhor eficácia de 8 mg/dia de dexametasona em comparação com 60 mg/dia de metilprednisolona com base no menor tempo de internação significativamente a mortalidade.
Kumar G, et al. (2022)	N: 1.379	Metilprednisolona >40mg/dia ou Metilprednisolona < 40mg/dia	14 dias.	No COVID-19, corticosteróides maiores ou iguais a 40 mg MED foram associados a maior mortalidade hospitalar.
Duman I, et al. (2022)	N: 867	Metilprednisolona 0,5-1 mg/kg/dia ou Metilprednisolona em pulso 250-1000 mg/kg/dia	5 dias	Personalizar a dose e a duração da metilprednisolona de acordo com a gravidade da doença do paciente avaliada com resultados demográficos, clínicos e laboratoriais pode beneficiar a mortalidade em pacientes graves com COVID-19
Tang X, et al. (2021)	N=86	Metilprednisonola 1mg/kg/dia	7 dias	O uso precoce de corticosteróides a curto prazo poderia suprimir as células imunes, o que pode prolongar a disseminação do coronavírus.

Ji J, et al. (2021)	N=338	Metilprednisolona 80mg/dia	< 7 dias	A terapia com metilprednisolona precoce, dose baixa e de curto prazo pode diminuir
Nelson B C, et al. (2021)	N=142	Metilprednisolona 1mg/kg/dia	5 dias	Diminuição do tempo de ventilação mecânica e aumento da probabilidade de extubação.
Ko J J, et al. (2021)	N=262	Metilprednisolona 1mg/kg/dia	3 ou mais dias	Pode levar a uma mortalidade menor em comparação com a dexametasona
Batirel A, et al. (2021)	N=450	Metilprednisolona 250mg/dia	---	O tratamento com pulso com esteroides seria uma opção para pacientes com COVID-19 que não respondem ao tratamento inicial com altas doses de esteroides.
Climente-Martí M, et al. (2021)	N=142	Metilprednisolona 0,5-1mg/kg/dia	5 a 10 dias	A metilprednisolona foi associada a uma redução significativa no risco de mortalidade em pacientes hospitalizados.
Jeronimo C M P, et al. (2021)	N=647	Metilprednisolona 1 mg/kg/dia	5 dias	Uma terapia rápida de metilprednisolona em pacientes hospitalizados com COVID-19 não reduziu a mortalidade na população geral.
Gundogdu O, et al. (2021)	N=600	Metilprednisolona 1g seguida de 1x80mg de metilprednisolona	1 dia	A terapia de pulso com corticoesteróides não diminui a duração da internação hospitalar.
Aomar-Millán I F, et al. (2021)	N=142	Metilprednisolona 2mg/kg/dia	3 a 5 dias	Os glicocorticóides demonstraram reduzir a mortalidade e a admissão na UTI
Rodríguez-Molinero A, et al. (2021)	N: 418	Metilprednisolona 1-2mg/kg/dia	7 dias.	Sem evidências de melhora da função respiratória ou do tempo até a alta, associada ao uso de glicocorticóides em altas doses.
Du Plessis E M, et al. (2021)	N=242	Metilprednisolona 80mg/dia	10 a 14 dias	Pacientes tratados com metilprednisolona tenderam a ter menor tempo de permanência na UTI e menos episódios de sepse.
Ye F, et al. (2021)	N=866	Metilprednisolona dose menor que 40mg/dia	---	. Um tratamento precoce com corticosteróides em baixa dose acelerou a recuperação de células T CD8+ para ajudar a combater o SARS-Cov-2 em casos críticos de COVID-19.

Fonte: Autores (2024)

Dos vinte quatro artigos selecionados, quinze (76,57%) descrevem doses baixas de metilprednisolona em seu esquema terapêutico. Dentre esses, dez utilizam o peso corporal como critério para definição de dosagem, sendo que a dose mínima relatada foi de 0,5mg/kg/dia e a máxima foi de 2mg/kg/dia, com tempo de tratamento variando entre três e quatorze dias. Dentre as conclusões clínicas, destaca-se a diminuição da taxa de mortalidade relatada em seis artigos.

Já a utilização de doses elevadas de metilprednisolona foi descrita em sete dos artigos selecionados, sendo a pulsoterapia feita com doses que variaram de 250mg/dia a 1g/dia. Dentre as conclusões clínicas, evidencia-se a ausência de evidências que corroborem a favor da utilização de altas doses em pulso, salvo em situações como a não responsabilidade após tratamento inicial com altas doses de glicocorticóide.

Apenas dois dos 24 artigos não abordam o tempo de tratamento em suas respectivas abordagens terapêuticas.

4. DISCUSSÃO

A metilprednisolona é um medicamento da classe dos corticoesteróides, e são eficazes para suprimir a atividade inflamatória e atenuar os danos da inflamação descontrolada. (Pinzon MA et al, Ye F et al) A hiperinflamação observada como parte de uma resposta imune desregulada da COVID-19, em sua forma mais grave pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e morte. (Tang X et al, Falavigna M et al). A terapia com metilprednisolona tem como alvo essa hiperinflamação. Estudos demonstraram que qualquer fator que impeça esses eventos pode prevenir danos pulmonares e tromboembolismo pulmonar. (Liu L et al) Diante dessa fisiopatologia, parece que a intervenção com corticosteroides pode ser eficaz.

Estudos indicam que o uso de glicocorticóides pode trazer diversos benefícios ao paciente com covid-19. (Gundogdu O et al) Segundo trabalho realizado por Liu L, et al. (2021), o número médio de dias de internação para pacientes com pneumonia por COVID-19 do tipo comum de alto risco foi significativamente menor em pacientes tratados com corticóide do que naqueles não tratados, além de menor taxa de progressão em pacientes com pneumonia por COVID-19 de tipo comum de alto risco para um tipo mais grave. (Du Plessis EM et al) O uso de

glicocorticoide também está relacionado a uma menor taxa de intubação e uma maior taxa de extubação em pacientes críticos. (Ko JJ et al)

De acordo com as diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19, é recomendado o uso de dexametasona por 10 dias em pacientes internados com COVID-19 e em uso de oxigênio suplementar. (Dastena ZH et al) No entanto, um estudo realizado por KO JJ, et al. (2020) demonstra que em pacientes com COVID-19 que necessitam de ventilação mecânica, a metilprednisolona foi superior à dexametasona. Já em pacientes que não necessitaram de ventilação mecânica, ambos os esteróides diminuíram a mortalidade para taxas baixas e nenhuma diferença entre os 2 esteróides pôde ser detectada. (Kumar G et al)

O uso em pacientes idosos deve ser administrado com cautela, uma vez que o tratamento prolongado em altas doses está diretamente relacionado ao aumento do índice de mortalidade exclusivamente nessa faixa etária. (Ji J et al, Aomar-Millán IF et al) A hiperglicemia e a hipocalcemia são complicações associadas que podem ser comuns durante o tratamento. (Corral-Gudino L et al, Liu J et al)

Dos 24 artigos analisados, 13 utilizaram doses baixas de metilprednisolona em seus respectivos estudos. Um tratamento precoce com esse corticóide em baixa dose parece acelerar a recuperação de células T CD8+, beneficiando pacientes com sinais de piora sem induzir a supressão das células T CD8+, que é um componente importante na imunidade adaptativa que luta contra a infecção viral. (Ye F et al, Monreal E et al) Estão relacionadas também menores taxas de mortalidade por todas as causas em 28 dias, menores valores de PCR, IL-6 e ferritina em pacientes críticos, além de melhora da microcirculação sistêmicos. (Nelson BC et al.)

Por outro lado, valores de dose maiores ou iguais a 80 mg/dia foram associados a maior mortalidade hospitalar. (Ochani RK et al., Aljuhani O, et al.) O uso de corticoesteróides em altas doses pode aumentar o risco de necessidade de ventilação mecânica, além de estar relacionado ao prolongamento do tempo de internação do doente. (Pinzon MA et al., Salton F et al.) Entretanto, a administração de metilprednisolona em dose imunossupressora, em pulso, apesar de aumentar o risco de trombose em pacientes internados, pode ser uma opção em casos do paciente não responder ao tratamento com doses mais altas. (Rodriguez-Molinero A et al., Zeiner C et al., Hu B et al.)

Um conjunto de pacientes que pode se beneficiar do uso de metilprednisolona compreende aqueles submetidos à ventilação mecânica. Dos 24 estudos analisados, cinco

apresentaram resultados promissores no tratamento de casos graves de COVID-19 em indivíduos que necessitavam de suporte ventilatório, quando administrada metilprednisolona em doses moderadas. As dosagens utilizadas variaram de 2 mg/kg/dia a 1000 mg/dia, revelando desfechos superiores aos observados com a administração fixa de 6 mg/dia de dexametasona. Quanto à duração do tratamento, os períodos variaram de 3 a 15 dias, conforme a resposta clínica do paciente. (Aomar-Millán IF et al., Sari A et al., Hu B et al., Zeiner C et al., Moromizato T et al.)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

São indubitáveis os benefícios da metilprednisolona no tratamento de casos graves da covid-19. O tratamento com doses menores que 80 mg/dia se mostrou eficiente no tratamento de pacientes críticos em necessidade de oxigenação suplementar, enquanto doses maiores que 80 mg/dia são uma boa opção caso o paciente não responda a doses baixas de corticóide, sobretudo para aquele que estão em ventilação mecânica. Em vista disso, personalizar a dose e a duração da metilprednisolona de acordo com a gravidade da doença do paciente avaliada com resultados demográficos, clínicos e laboratoriais pode beneficiar a mortalidade em pacientes com covid-19.

5469

REFERÊNCIAS

1. AOMAR-MILLÁN, I. F.; DEL PINO, G. F.; TORRES-PAREJO, U.; PÉREZ-FERNÁNDES, L.; MARTÍNEZ-DIZ, S.; SALVATIERRA, J. Dexametasona frente a metilprednisolona ajustada al peso en pacientes con neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2. *MedClin (Barc.)*, v. 160, n. 4, p. 156-159, fev. 2023.
2. AOMAR-MILLÁN, I. F.; SALVATIERRA, J.; TORRES-PAREJO, U.; NUÑEZ-NUÑEZ, M.; HERNÁNDEZ-QUERO, J.; ANGUITA-SANTOS, F. Glucocorticoids alone versus tocilizumab alone or glucocorticoids plus tocilizumab in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and mild inflammation. *Med Clin (Engl Ed)*, v. 156, n. 12, p. 602-605, jun. 2021.
3. ALJUHANI O, et al. Dexamethasone versus methylprednisolone for multiple organ dysfunction in COVID-19 critically ill patients: a multicenter propensity score matching study. *BMC Infect Dis*, v. 24, n. 1, p. 189, fev. 2024.
4. BATIREL, A.; DEMIRHAN, R.; ESER, N.; KORLU, E.; ENGIN TEZCAN, M. Pulse steroid treatment for hospitalized adults with COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 51, n. 5, p. 2101-243, out. 2021.
5. CORRAL-GUDINO L., et al. Effect of intravenous pulses of methylprednisolone 250 mg versus dexamethasone 6 mg in hospitalised adults with severe COVID-19 pneumonia: An open-label randomised trial. *Eur J Clin Invest*, v. 53, n. 1, p. 13881, Jan. 2023.

6. CLIMENTE-MARTÍ M., et al. Impact of intermediate to high doses of methylprednisolone on mortality rate in patients with COVID-19 pneumonia-induced severe systemic inflammation. *International journal of clinical practice*, v. 75, n. 9, p. 14479, set. 2021.
7. DASTENAE, Z. H.; BAHADORI, A.; DEGHANI, M.; ASADI-SAMANI, M.; IZADI, I.; SHAHRAKI, H. R. Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, p. 122, p. 659-664, set. 2022.
8. DU PLESSIS E. M., et al. Corticosteroids in critical COVID-19: Are all corticosteroids equal? *South African medical journal*, v. 111, n. 6, p. 550-553, abr. 2021.
9. DUMAN, I.; CELIK, J. B.; IYISOY, M. S.; DEGIRMENCIOGLU, S.; KORKMAZ, A.; DUMAN, A. Evaluation of personalized methylprednisolone therapy in critically ill COVID-19 patients: an observational comparative study using real-life data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 26, n. 12, p. 4497-4508, jun. 2022.
10. FALAVIGNA M., et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 34, n. 1, p. 1-12, mar. 2022.
11. GUNDOGDU, O.; DEMIR, B.; COSKUN, C. O.; ERSAN, I. Efficacy of pulse steroid therapy in patients critically ill with COVID-19. *Bratisl Lek Listy*, v. 122, n. 11, p. 793-798.
12. HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, v. 19, n. 3, p. 141-154, out. 2020.
13. HONG, S.; WANG, H.; LI, S.; LIU, J.; QIAO, L. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoids treatment in severe COVID-19: methylprednisolone versus dexamethasone. *BMC Infect Dis*, v. 23, n. 1, p. 290, mai. 2023.
14. JERONIMO C. M. P., et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical infectious diseases*, v. 72, n. 9, p. 373-381, mai. 2021.
15. JI J., et al. Early, low-dose, short-term methylprednisolone decreased the mortality in critical COVID-19 patients: A multicenter retrospective cohort study. *Journal of infection*, v. 82, n. 4, p. 84-123, abr. 2021.
16. KO, J. J.; WU, C.; MEHTA, N.; WALD-DICKLER, N.; YANG, W.; QIAO, R. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *Journal of intensive care medicine*, v. 36, n. 6, p. 673-680, jun. 2021.
17. KUMAR G, et al. Do high-dose corticosteroids improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients? *J Med Virol*, v. 94, n. 1, p. 372-379, jan. 2022.
18. LIU L., et al. Effectiveness of methylprednisolone therapy in patients with a high-risk common type of COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Nature Public Health Emergency Collection*, v. 22, n. 3, p. 487-497, ago. 2022.

19. LIU, J.; ZHENG, X.; HUANG, Y.; SHAN, H.; HUANG, J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. Elsevier Public Health Emergency Collection, v. 146, n. 2, p. 206-210, ago. 2020.
20. MONREAL E., et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. European journal of clinical microbiology and infectious diseases, v. 40, n. 4, p. 761-769, abr. 2022.
21. MOROMIZATO, T.; SAKANIWA, R.; TOKUDA, Y.; TANIGUCHI, K.; SHIBUYA, K. Intravenous methylprednisolone pulse therapy and the risk of in-hospital mortality among acute COVID-19 patients: Nationwide clinical cohort study. Crit Care, v. 27, p. 53, fev. 2023.
22. NELSON B. C., et al. Clinical Outcomes Associated With Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. Clinical infectious diseases, v. 72, n. 9, p. 367-372, mai. 2021.
23. OCHANI R. K., et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Le infezioni in medicina, v. 29, n. 1, p. 20-36, 2021.
24. PINZON M. A., et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. PLoS Um, v. 16, n. 5, p. 0252057, mai. 2021.
25. RODRIGUEZ-MOLINERO A, et al. Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study. Medicina Clínica, v. 156, n. 1, p. 7-12, jan. 2021. 5471
26. SARI, A.; EKINCI, O.; SARAÇOĞLU, K. T.; BALIK, R.; ASLAN, M.; BALIK, Y. A Comparison of the Effects of Dexamethasone and Methylprednisolone, Used on Level-3 Intensive Care COVID-19 Patients, on Mortality: A Multi-Center Retrospective Study. J Korean Med Sci, v. 38, n. 29, p. 223, jul. 2023.
27. SALTON F, et al. Prolonged higher dose methylprednisolone versus conventional dexamethasone in COVID-19 pneumonia: a randomised controlled trial (MEDEAS). Eur Respir J, v. 61, n. 4, p. 150, abr. 2023.
28. TANG X, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. Respiration, v. 100, n. 2, p. 116-126, 2021.
29. YE F, et al. Time-course analysis reveals that corticosteroids resuscitate diminished CD8+ T cells in COVID-19: a retrospective cohort study. Annals of medicine, v. 53, n. 1, p. 181-188, dez. 2021.
30. ZEINER C, et al. High-dose methylprednisolone pulse therapy during refractory COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study. BMC Pulm Med, v. 23, n. 1, p. 368, out. 2023.