

CONSENSO EXPANDIDO DO BCTRIMS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

I. As evidências para o uso de imunossuppressores, plasmaférese e transplante autólogo de células tronco

*Dagoberto Callegaro, Marco Aurélio Lana-Peixoto, Marcos Aurélio Moreira, Paulo Eurípedes Marchiori, Luiz Alberto Bacheschi, Walter Oleschko Arruda, Gilberto Belisário Campos, Angelina Maria Martins Lino, Aílton Souza Melo, Fernando Coronetti Gomes da Rocha, Maria Lúcia Brito Ferreira, Luiz Ataíde Júnior, Damacio Ramón Kaimen Maciel, e demais Participantes da Reunião do Consenso Expandido sobre Tratamento da Esclerose Múltipla do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS)**

RESUMO - O tratamento da esclerose múltipla (EM) com imunossuppressores teve início na década de 60. As observações laboratoriais e clínicas de que a doença tinha um caráter inflamatório induziu os clínicos a utilizarem medicamentos citostáticos e imunossuppressores. Foram assim incorporados ao arsenal terapêutico da EM as drogas utilizadas em outras doenças inflamatórias sistêmicas como a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistêmico. As drogas imunossuppressoras mais utilizadas são a ciclofosfamida, azatioprina e o metotrexate. A ciclosporina e a cladribina foram utilizadas mais recentemente para o controle da EM na forma recorrente-remittente (RR). O mitoxantrone foi aprovado pelo FDA em 2000 para as formas mais agressivas, tanto RR, como secundariamente progressiva (SP) ou primariamente progressiva (PP). Outras formas de tratamento como plasmaférese e transplante autólogo de células tronco (TACT), foram inseridas neste arsenal terapêutico com suas características específicas e para casos especiais.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose múltipla, tratamento, imunossuppressores, plasmaférese, transplante autólogo de células tronco.

The BCTRIMS Expanded Consensus on treatment of multiple sclerosis. I. The evidences for the use of immunosuppressive agents, plasma exchange and autologous hematopoietic stem cell transplantation.

ABSTRACT - Since the sixties immunosuppressive agents have been used in the treatment of multiple sclerosis as there was cumulating evidence of the inflammatory nature of the disease. Cyclophosphamide, azathioprine and methotrexate have been the most frequently employed drugs whereas other agents such as cyclosporine and cladribine have been recently tested for RRMS. Mitoxantrone, on the other hand, was approved by the FDA for treatment of aggressive forms of the disease. Other immunointerventions such as plasma exchange and autologous hematopoietic stem cell transplantation have recently been employed in some special circumstances. This paper analyses the most important published data on the use of the immunosuppressive agents, plasma exchange and autologous hematopoietic stem cell transplantation according to the classes of evidences and types of recommendations of these drugs and immunointerventions. It provides sufficient information to support the guidelines expressed in the *BCTRIMS Expanded Consensus on Treatment of MS*.

KEY WORDS: multiple sclerosis, treatment, immunosuppressive agents, plasma exchange, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Participantes da Reunião do Consenso Expandido do BCTRIMS para Tratamento da Esclerose Múltipla (São Paulo, 27 de abril de 2002): Aílton Souza Melo (Salvador-BA), Alberto Alain Gabbai (São Paulo-SP), Angelina Maria Martins Lino (São Paulo-SP), Antônio Lúcio Teixeira Júnior (Belo Horizonte-MG), Ayrton Gomes da Fonseca Filho (Vitória-ES), Bianca Etelvina Santos de Oliveira (São Paulo-SP), Carla Vieira Stella (Campinas-SP), Carlos Alberto de Almeida Boer (Londrina-PR), Carlos Antônio Silveira Pagliuso (São Paulo-SP), Carlos Otávio Brandão (Campinas-SP), Carolina Reis Araújo (Belo Horizonte-MG), Caroline Miranda Botelho (Belo Horizonte-MG), Clodoaldo Pirani Júnior (Campinas-SP), Dagoberto Callegaro (São Paulo-SP), Damacio Ramón Kaimen Maciel (Londrina-PR), Denise Susterolli Diniz (Goiânia-GO), Elizabeth Regina Comini Frota (Belo Horizonte-MG), Elza Dias Tosta da Silva (Brasília-DF), Fernanda Bahadrian Bardy (Rio de Janeiro-RJ), Fernando Coronetti Gomes da Rocha (Botucatu-SP), Francisco di Biase (Barra do Pirai-RJ), George Linard Silva Malveira (Campinas-SP), Gilberto Belisário Campos (Belo Horizonte-MG), Igor Levy Reis (Belo Horizonte-MG), Jair Urbano da Silva (São Paulo-SP), Luiz Alberto Bacheschi (São Paulo-SP), Luiz Ataíde Júnior (Recife-PE), Luiz Carlos Coral (Florianópolis-SC), Márcio Antônio da Silva (Campinas-SP), Marco Aurélio Lana-Peixoto (Belo Horizonte-MG), Marcos Aurélio Moreira (São Paulo-SP), Marcos Aurélio Peterlevitz (São Paulo-SP), Maria Angela Amaral Lorenti (São Paulo-SP), Maria Fernanda Mendes (São Paulo-SP), Maria Lúcia Brito Ferreira (Recife-PE), Maria Sheila Guimarães Rocha (São Paulo-SP), Mauro Pedro da Cunha (Maringá-PR), Norton Tadeu Goulart (Santa Rosa-RS), Paulo Diniz da Gama (Sorocaba-SP), Paulo Eurípedes Marchiori (São Paulo-SP), Paulo Norberto Discher Sá (Florianópolis-SC), Paulo Virgolino da Nóbrega (João Pessoa-PB), Renan Barros Domingues (Vitória-ES), Renata Parissi Buainain (São Paulo-SP), Rogério de Rizo Morales (Uberlândia-MG), Rosana Ferreira de Rezende (Santos-SP), Sebastião Eurico de Melo Souza (Goiânia-GO), Sérgio Roberto Haussen (Porto Alegre-RS), Sheila Bernardino Fenelon (Uberlândia-MG), Shirley Silva Lacerda (Belo Horizonte-MG), Sidney Gomes (São Paulo-SP), Suzana Costa Nunes Machado (Florianópolis-SC), Tatiana de Oliveira Yokomizo (São Paulo-SP), Vitor Geraldi Haese (Belo Horizonte-MG), Wagner de Góes Horta (Fortaleza-CE), Walter Oleschko Arruda (Curitiba-PR), Walter Roque Teixeira (Blumenau-SC), Yara Dadalti Fragoso (Santos-SP), Yuna Ribeiro de Araújo (Brasília-DF).

Recebido 19 Junho 2002. Aceito 1 Julho 2002.

Dr. Dagoberto Callegaro - Rua Marcos Fernandes 195/151 - 04149-120 São Paulo SP - Brasil. E-mail: dgcallegaro@yahoo.com

A revisão da literatura sobre os imunossuppressores e outros métodos que modificam a resposta imune no controle da esclerose múltipla (EM), tem a finalidade de fornecer informações para o Consenso Expandido do BCTRIMS. Esta revisão analisa os principais ensaios terapêuticos, utilizando os critérios de evidência e recomendação atualmente empregados pela comunidade científica internacional.

MÉTODO

Os trabalhos e ensaios clínicos terapêuticos sobre imunossuppressores na EM foram identificados a partir da consulta ao MEDLINE, selecionando-os de acordo com sua originalidade à época, em que foram publicados, assim como, pela demonstração de seu desenho como um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, objetivando demonstrar a eficácia ou ineficácia do medicamento modificador da evolução da EM. Esses ensaios terapêuticos foram analisados segundo normas classificatórias denominadas *classes de evidências e tipos de recomendações*. As classes de evidências foram pontuadas através das características dos estudos em preencher requisitos de confiabilidade¹⁻³.

Classe I: Ensaios randomizados com baixos índices de falso positivos (erro alfa) e baixos índices de falso negativos (erro beta). O primeiro indica a eficácia de um tratamento com 95% de confiança enquanto o segundo indica a ineficácia do tratamento com o mesmo intervalo de confiança.

Classe II: Ensaios terapêuticos randomizados com altos índices de falso positivo (erro alfa), e ou altos índices de falso negativo (erro beta). O primeiro indica pesquisa com resultados positivos, porém sem significado estatístico. Nas pesquisas com altos índices de falso negativos, apesar da demonstração estatística de ineficácia do esquema terapêutico, ainda poderia ser utilizado devido ao baixo poder do índice.

Classe III: Ensaios de coorte não randomizados que comparam simultaneamente grupos de pacientes que receberam ou não um determinado medicamento.

Classe IV: Ensaios de coorte, históricos, não aleatorizados que comparam grupos de pacientes que receberam determinado medicamento com grupos pré-estabelecidos de pacientes (da mesma instituição ou resultados da literatura) que não receberam medicação.

Classe V: Relatos de casos ou opinião de especialistas na área, sem grupo controle.

Os estudos de metanálise podem ser utilizados para dar maior poder de confiabilidade aos esquemas terapêuticos com essas qualificações^{1,2} (Tabela 1).

Agentes imunossuppressores

Os tratamentos com imunossuppressores para o controle da EM remitente-recorrente (EMRR), EM secundariamente progressiva (EMSP) e EM primariamente progressiva (EMPP), começaram na década de 60 baseados nos conhecimentos fisiopatológicos e nos modelos experimentais de encefalite alérgica experimental (EAE). O estudo

do líquido cefalorraquidiano (LCR) demonstrando a presença de um processo inflamatório crônico, envolvendo o sistema imune, nas suas vertentes celular e humoral e a EAE forneceram dados para a identificação de um processo autoimune contra antígenos da bainha da mielina, direcionando o tratamento da EM ao uso de drogas que modificassem o processo inflamatório³.

As primeiras drogas imunossuppressoras utilizadas foram a ciclofosfamida (CTX), azatioprina, metotrexate (MTX), e mais recentemente a ciclosporina, a cladribina e o mitoxantrone⁴.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante com potente ação citotóxica e imunossupressora⁵. Girard e col.⁶, em 1967, utilizaram pela primeira vez a CTX para o tratamento da EM. Foram tratados 30 pacientes com EMRR, com pulsos endovenosos, obtendo melhora acentuada em 17 pacientes (Evidência Classe IV).

Em 1983, Hauser e col.⁷ realizaram o primeiro estudo randomizado em 58 pacientes com EM progressiva (EMSP e EMPP), divididos em três grupos: 1) altas doses de CTX IV e ACTH; 2) ACTH, baixas doses de CTX por via oral e plasmáfese e 3) ACTH IV. Nenhum benefício com a plasmáfese foi notado, no entanto, obteve resultados favoráveis para estabilidade da doença no período de 6 e 12 meses ($p < 0,002$). Este estudo foi não-cego e não foi placebo-controlado, por isso trata-se de um ensaio Evidência Classe III.

Em 1985, Goodkin e cols. utilizaram CTX IV para o tratamento da EMSP e EMPP, não randomizado e não-cego⁸. Foram incluídos 27 pacientes tratados com CTX IV 500 mg/dia por 10-14 dias associada a ACTH IV ou prednisona oral e outro grupo com a medicação via oral 700 mg/m²/semana por 6 semanas, associada a prednisona oral. O tratamento foi benéfico nos anos 1 e 2 anos ($p = 0,002$ e $p = 0,009$) (Evidência Classe III).

O estudo multicêntrico canadense⁹ incluiu 168 pacientes com EMSP e EMPP que foram randomizados em três braços: 1) 1000 mg CTX EV em dias alternados associada a prednisona oral (55 pacientes); 2) plasmáfese e CTX VO e prednisona oral (57 pacientes) e 3) grupo placebo. Os resultados foram analisados após período de três anos. Após esse período os déficits acumulados nos dois grupos de tratamento não diferiram. Este estudo fornece Evidência Classe I que nem pulsos com CTX, nem plasmáfese alteram o curso da EM progressiva.

Em 1993, Weiner e cols.¹⁰, em estudo randomizado e não-cego, avaliaram 256 pacientes com EMSP e EMPP que foram tratados com CTX EV e ACTH. Os pacientes foram seguidos por um período de três anos tendo sido observado que no subgrupo de pacientes com faixa etária inferior a 41 anos houve benefício com o tratamento ($p = 0,003$), porém nenhum benefício na população mais idosa. Este estudo fornece Evidência Classe III, que pulsos de CTX podem beneficiar pacientes jovens.

Tabela 1. Classes de evidência e tipos de recomendação.

Classes de evidências dos ensaios terapêuticos	Tipos de recomendação	Tradução da evidência para a recomendação
<p>Classe I: Ensaio clínico controlado com avaliação mascarada do resultado, numa população representativa. São necessários:</p> <p>a) Resultado(s) primário(s) claramente definido(s);</p> <p>b) Critérios de inclusão/exclusão claramente definidos;</p> <p>c) Contagem adequada das <i>desistências</i> e <i>cross-overs</i> com números suficientemente baixos para se ter mínimo potencial para viés;</p> <p>d) Características relevantes do quadro inicial são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento, ou há ajustes estatísticos apropriados para as diferenças.</p>	A = Estabelecido como eficaz, ineficaz, ou prejudicial para a dada condição na população especificada.	Recomendação Tipo A requer no mínimo um estudo Classe I convincente, ou no mínimo dois estudos convincentes classe II.
Classe II: Estudo de coorte prospectivo com grupos pareados numa população representativa com avaliação mascarada do <i>resultado</i> que preencha a – d acima; ou um ensaio clínico terapêutico numa população representativa faltando um dos critérios a – d.	B = Provavelmente eficaz, ineficaz, ou prejudicial para a dada condição na população especificada.	Recomendação Tipo B requer no mínimo um estudo convincente Classe II, ou no mínimo três estudos consistentes Classe III.
Classe III: Todos os outros ensaios controlados (incluindo controles com história natural bem definida ou pacientes servindo como seus próprios controles) numa população representativa, onde a avaliação da desistência é independente do tratamento do paciente.	C = Possivelmente eficaz, ineficaz, ou prejudicial para a dada condição na população especificada.	Recomendação Tipo C requer no mínimo dois estudos convincentes e consistentes Classe III.
Classe IV: Evidência a partir de estudos não controlados, séries de casos, relatos de casos ou opinião de especialistas.	U = Dados inadequados ou conflitantes. De acordo com o conhecimento atual o tratamento não está comprovado.	

Azatioprina

A azatioprina foi um dos primeiros imunossuppressores usados para controle das doenças autoimunes. É um anti-metabólito análogo da 6-mercaptopurina que impede a síntese de ácido desoxiribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA) inibindo a proliferação celular⁵. Em 1973, foi publicado o primeiro trabalho¹¹ com esta droga onde foram analisados seis pacientes com EMRR e seis pacientes com EMSP após 16 meses de tratamento. A dose utilizada foi de 2,0 a 4,7 mg/kg/dia e os autores concluíram, através de um estudo *cross-over*, que não houve redução do número de surtos e retardo da progressão da incapacidade. No mesmo ano, Swinburn e Liversedge¹² estudando 19 pacientes com 2,5 mg/kg/dia da droga também não observaram benefício em relação à redução do número de surtos e progressão da incapacidade no grupo tratado.

O estudo multicêntrico britânico e holandês¹³ foi randomizado, duplo-cego, placebo-controlado incluiu 354 pacientes com EMRR e EMSP que foram tratados com dose

diária de 2,5mg/kg/dia de azatioprina por 3 anos O estudo concluiu que houve pequeno efeito benéfico no tratamento com azatioprina e que o tratamento não deveria ser recomendado de forma generalizada para todos os pacientes (Evidência Classe I).

Em 1989, Ellison e col.¹⁴ realizaram ensaio terapêutico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado com 98 pacientes com EMSP e EMPP, dividindo-os em 3 braços: 1) azatioprina (dose de 2,2 mg/kg/dia VO) associada à metilprednisolona (MP) IV; 2) azatioprina mais placebo IV substituindo a MP por placebo e 3) braço placebo. Os pacientes foram seguidos por 36 meses, observando-se que não houve modificação quanto à progressão da incapacidade, porém com significativa redução do número de surtos (Evidência Classe I).

Cavazzutti e col.¹⁵, comparando imagens obtidas por ressonância magnética (IRM) do encéfalo e da medula espinal de 19 pacientes tratados com azatioprina e corticosteróide com as de 17 pacientes, controle, tratados so-

mente com corticosteroíde, observaram redução na soma total de lesões em T2 na IRM no grupo tratado (-43,7%), no grupo controle um aumento de 15,6%

Os resultados modificadores da evolução da EM podem demorar meses (entre três e seis meses) para serem observados. Os efeitos colaterais como anemia, linfopenia, aumento das enzimas hepáticas, pancreatite e reativação de infecções virais são observados muitas vezes precocemente⁵. O aparecimento de linfomas ou outros tumores são descritos após vários anos de tratamento, porém, este fato deve ser avaliado individualmente, pois não difere acentuadamente para o esperado na população em geral, com a mesma faixa etária¹⁶.

Methotrexate

O methotrexate é uma molécula que inibe a deidrofolato redutase, atuando como um antifolato. Desde 1948, é usado como antineoplásico para tumores sólidos e leucemia. É também usado como adjuvante no tratamento de doenças inflamatórias como psoríase, artrite reumatóide e dermatomiosite, entre outras⁵. O primeiro estudo usando MTX no tratamento da EM foi realizado em 1972 por Neumann e Ziegler¹⁷, que alternaram o MTX (2,5 mg/kg/dia) com 6-mercaptopurina em ciclos trimestrais. Não obtiveram resultados satisfatórios.

Em 1993, Currier e col.¹⁸ realizaram estudo randomizado, placebo-controlado e duplo-cego com MTX na dose de 7,5 mg/semana via oral em 22 pacientes com EMRR. Houve redução do número de surtos no grupo tratado ($p=0,05$), mas não houve redução da progressão da incapacidade estudada no período de 18 meses (Evidência Classe II).

Goodkin e col.¹⁹ em 1995, realizaram estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em 60 pacientes com EMSP e EMPP (31 tratados e 29 controles), utilizando MTX na dose de 7,5 mg/semana, VO por 2 anos. Os resultados demonstraram eficácia no controle da progressão da doença quando comparados com placebo, mas foram pouco expressivos para redução da progressão da doença na forma progressiva. A análise de um subgrupo de 35 pacientes que realizaram IRM a cada 6 meses sugeriu uma redução no volume das lesões em T2 nos pacientes em uso de MTX. Porém analisando todo o coorte, não houve diferença estatística entre os 2 grupos²⁰.

Cladribina

É uma purina adenosina deaminase-resistente e por isso se acumula nos linfócitos que estão em repouso tanto quanto nos que estão se dividindo, induzindo à apoptose. Produz assim uma depleção prolongada dos linfócitos⁵. Estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado analisou o uso da cladribina²¹ em 52 pacientes com EMRR (dose diária de 0,07 mg/kg por 5 dias, repetição mensal por 6 meses), duração do ensaio de 18 meses. O grupo tratado apresentou redução não significativa da taxa anual de surtos. Houve, porém, redução do volume de lesões em T2 e nas lesões captantes de gadolínio (Gd) visualizadas em T1 ($p < 0,001$). Este estudo forneceu Evi-

dência Classe I, de ineficácia clínica em pacientes com EMRR, e de eficácia nas medidas pela IRM do encéfalo.

Em 2000, Rice e col.²², em estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, incluíram 159 pacientes com EMSP e EMPP que receberam cladribina (0,07/kg/dia IV por cinco dias em 2 a 6 ciclos mensais), por um ano sendo monitorados pelo EDSS e pela IRM. Os resultados confirmaram a inexistência de benefício clínico, porém houve redução de 90% nas lesões Gd+ nas imagens T1 ($p < 0,003$) no grupo tratado. Ineficácia clínica em pacientes com EM progressiva, Evidência Classe I, no entanto, demonstrou eficácia quanto à redução de lesões no encéfalo à IRM.

Ciclosporina

A ciclosporina é uma droga muito eficaz no controle de pacientes transplantados. Sua ação se deve a: 1) formação de uma ligação complexa entre proteínas que interferem na entrada de Ca na célula alterando a relação calcineurina/ciclofilina; 2) bloqueio da transcrição de um número significativo de genes da célula T ativada, que codificam a interleucina-2; 3) aumento da expressão do TGF- β com acentuado efeito imunossupressor⁵. Estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado britânico e holandês²³ incluiu 37 pacientes holandeses e 43 ingleses com EM ativa definida pela presença de pelo menos dois surtos nos dois últimos anos ou progressão da doença no último ano. Os ingleses receberam 7,5 mg/kg/dia e os holandeses 5 mg/kg/dia. Não houve diferença estatística entre o grupo tratado e o placebo em relação à taxa anual de surtos e à progressão da incapacidade. Os efeitos colaterais foram significativos, pois todos apresentaram graus variáveis de insuficiência renal e cerca da metade desenvolveu hipertensão arterial. Este estudo fornece evidência Classe II que a ciclosporina é ineficaz no tratamento de pacientes com EM ativa, além de apresentar importante toxicidade²³.

Grande estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado incluiu 544 pacientes com EMSP e EMPP (evidência classe I). Os pacientes receberam ciclosporina na dose inicial de 6 mg/kg/dia por dois anos. Nenhum benefício do tratamento sobre a progressão da doença foi evidenciado. Contudo, uma pequena diferença estatística foi demonstrada nos pacientes tratados em relação ao início do uso de cadeira de rodas ($p = 0,038$). Houve um elevado índice de desistência (44%)²⁴.

Em 1988, Kappos e col. demonstraram, em estudo comparativo entre ciclosporina e azatioprina, que os resultados de eficácia terapêutica eram semelhantes, contudo com um perfil de efeitos colaterais muito vantajoso para a azatioprina²⁵.

Mitoxantrone

O mitoxantrone é um agente antineoplásico sintetizado em 1978 e utilizado com eficácia no tratamento de leucemia linfóide aguda, tumores da mama, fígado e carcinoma de ovário. Em 1984, foi utilizado como droga imunossupressora por diminuir atividade das células T-auxiliadoras, aumentar função das células T-supressoras e inibir acentuadamente atividade do linfócito B, reduzindo a produção de anticor-

pos⁵. Estudos com material de necrópsia confirmam a elevada concentração tecidual da droga onde permanece por mais de um mês²⁶. Há três estudos importantes sobre uso do mitoxantrone no tratamento da EM: o francês, o italiano e o europeu ou MIMS.²⁷⁻²⁹ Os ensaios foram desenhados para pacientes com EMRR, EMSP e EMPP, que apresentavam mais que dois surtos por ano ou com incremento de mais que dois pontos no EDSS por ano. Os estudos francês e MIMS avaliaram a IRM, durante o tratamento, ressaltando as imagens pesadas em T1 com Gd.

A utilização do mitoxantrone nos referidos centros ultrapassou três anos com 450 pacientes monitorizados através de exames hematológicos e exame funcional cardíaco. As complicações hematológicas e cardíacas não foram significativas que comprometessem o seu uso. Alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ocorreu em 2%, sendo a maioria assintomática. Não foram observadas alterações hematológicas graves desde que a dose total para o paciente se mantivesse inferior a 140 mg/m². Amenorréia, metrorragia, náuseas e alopecia ocorreram em mais de 50% dos pacientes; infecções urinárias e taquicardia em 20%; e leucopenia e anemia foram observadas em 6%²⁷⁻²⁹.

Para a eficácia da terapêutica, medida pelo controle dos surtos e progressão da incapacidade, esses trabalhos são classes I e II. Ao se avaliar a eficácia pela redução das lesões observadas à IRM, eles são considerados classe I. São resultados estatisticamente significantes que sugerem a utilização em pacientes com EM ativa, porém, por tempo limitado.

Plasmaférese

A plasmaférese é um procedimento utilizado em várias doenças cujo mecanismo fisiopatológico envolve complexos imunes circulantes. Apesar de ter sido descrita a existência de anticorpos contra a bainha de mielina nos pacientes com EM, a presença de complexo imune circulante ocorre somente nos pacientes com as formas agudas da doença ou nos pacientes com encefalomielite aguda disseminada (ADEM). Outros fatores circulantes podem ser encontrados no sangue periférico dos pacientes com EM tais como, citocinas pró-inflamatórias, TNF α , interferon γ e complemento³⁰. Uma das etapas deflagradoras da inflamação se inicia no leito venular a partir de citocinas circulantes, interagindo com moléculas de adesão do endotélio. É possível que a retirada dessas citocinas circulantes do sangue possa interferir na evolução da doença no período agudo na EM aguda ou na ADEM^{30,31}. Em 1999, Weinshenker e col. trataram 36 pacientes com episódio grave e recente (menos de 2 meses) de desmielinização que não responderam ao tratamento com corticosteróides. Foi um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. A plasmaférese foi realizada em dias alternados, durante 14 dias, tanto para o grupo tratado quanto para o controle (utilizando uma plasmaférese fictícia). Dos 19 tratados, oito obtiveram resposta boa ou moderada (42,1%), no grupo controle somente 1 dos 17 pacientes obteve melhora (5,9 %). Estes resultados foram somente marginalmente significativos³¹.

Transplante autólogo de células tronco (TACT)

Esta terapêutica se baseia na destruição completa e transitória do sistema imune pela ação de um imunossupressor associado à radioterapia de corpo inteiro, seguido pelo reimplante das células tronco do mesmo indivíduo, previamente retiradas. Considerando-se que a imunossupressão ou imunomodulação determinam controle parcial do processo inflamatório das doenças imunomediadas, o TACT será mais uma modalidade terapêutica a ser utilizada. O TACT apresenta mortalidade de 1-3% em pacientes com câncer de mama, fato este que autoriza seu estudo como terapêutica alternativa em pacientes com EM que não respondem aos tratamentos imunossupressores e/ou imunomoduladores³². Em 1997, Fassas e col.³³ coletaram células tronco do sangue periférico por aférese, após estímulos e fatores de mobilização celular. A seguir, após imunossupressão, as células tronco foram reimplantadas. Houve boa tolerância ao procedimento e os autores notaram que, após período de 6-18 meses, os pacientes apresentaram melhora clínica.

Diretrizes para o tratamento da EM com TACT estão sendo desenvolvidas pelo *European Group for Blood and Marrow Transplantation*³⁴ com o objetivo de unificação das condutas para minimizar toxicidade, definição de critérios de inclusão e estudo das alterações imunológicas nos pacientes tratados.

Terapia combinada

Partindo da premissa que a hipótese etiológica não deve ser única e a etiopatogenia diversificada é permitido inferir que a terapia combinada desponta como forma instigante de tratamento para a EM³⁵. As alterações imunes que são observadas no evento inflamatório no sistema nervoso central (SNC) dependem de uma desorganização mutante no decorrer da doença, devido em parte ao fenômeno da ampliação de exposição de antígenos, permitindo presumir-se a existência de diferentes subtipos da doença, do ponto de vista etiopatogênico³⁵. A associação de corticosteróide com imunossupressor ou plasmaférese foi amplamente utilizada em vários ensaios terapêuticos em diversas formas de EM. Embora os trabalhos fossem Classe I, II e III, os resultados não foram conclusivos em confirmar a eficácia das associações, portanto, recomendação C^{9,27}.

Com o advento dos imunomoduladores, as terapias combinadas baseiam-se em associá-los a um imunossupressor ou a outros agentes modificadores da resposta imune. Estas combinações são reservadas aos pacientes que revelam atividade inflamatória mais agressiva, demonstrada pela manifestação clínica. A associação imunomodulador e imunossupressor teria duas finalidades: efeito terapêutico em pontos distintos do evento inflamatório e eventual redução da produção de anticorpos neutralizantes^{36,37}.

O Consenso Europeu de Língua Alemã preconiza o uso do imunossupressor em períodos definidos. Quando o imunomodulador perde eficácia, administra-se CTX IV ou mitoxantrone por cerca de seis meses e a seguir retorna-se à terapêutica imunomoduladora inicial (Evidência Classe IV)³⁸.

CONCLUSÃO

A utilização dos imunossuppressores como drogas modificadoras da evolução da EM tem o seu ponto de atuação definido e deve ser compreendido à luz dos conhecimentos e de seus locais de ação no sentido de uma atuação isolada, assim como associada a imunomoduladores ou glicocorticóides e mesmo a TACT. Os ensaios terapêuticos demonstram eficácia destas drogas, embora em graus diversos. Destaque deve ser dado ao mitoxantrone que reduz a taxa de surtos/ano, a progressão da incapacidade, e modifica de modo estatisticamente significativo o volume das lesões em T2 e as lesões Gd+ em T1. As Classes de Evidências permitiram tipos variados de recomendações para os imunossuppressores e outras terapias modificadoras da evolução da EM, que serão referidos no artigo *Consenso Expandido do BCTRIMS para o Tratamento da Esclerose Múltipla*.

REFERÊNCIAS

- Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Can Med Ass J* 1988;138:697-703.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A and Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendation on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(Suppl 4):3055-3115.
- Report of the Quality Standards Subcommittee. Practice Advisory on Selection of Patients with Multiple Sclerosis for Treatment with Betaseron. *Neurology* 1994;44:1537-1540.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GPJr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-178.
- Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Antineoplastic agents. In Hardman JG, Molinoff PB, Gilman AG. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 9.Ed. New York: McGraw-Hill Companies, 1996:1233-1299.
- Girard P, Aimard G, and Pellet H. Therapeutique immunodepressive en neurologie. *Presse Med* 1967;75:967-969.
- Hauser SL, Dawson DM, Lehigh JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983;308:173-180.
- Goodkin DE, Plencer S, Palmer SJ, Teetzen M, Hertsgaard D. Cyclophosphamide in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987;44:823-827.
- Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441-446.
- Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993;43:910-918.
- Silberberg D, Lizak R, Zweiman B. Multiple sclerosis unaffected by azathioprine in pilot study. *Arch Neurol* 1973;28:210-12.
- Swinburn WR, Liversedge LA. Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:124-26.
- British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1988;2:179-83.
- Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1018-1026.
- Cavazzutti M, Merelli E, Tassone G, Mavilla L. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. *Eur Neurol* 1997;38:284-290.
- Confavreux C, Saddinger J, Grimaud J, Moreau Th, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 1996;46:1607-1612.
- Neumann JW, Ziegler DK. Therapeutic trial of immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurology* 1972;22:1268-1271.
- Currier R D, Haerer AF, Meydrecht E F. Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1217-1218.
- Goodkin DE, Rudick RA, Medendorp SV, et al. Low-dose (7.5mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37:30-40.
- Goodkin DE, Rudick RA, Medendorp SV, Daughtry MM, Van Dyke C.I. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analysis of serial MRIs. *Neurology* 1996;47:1153-57.
- Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, Beutler E. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:35-44.
- Rice GPA, for the Cladribine Clinical Study Group; and Filippi M, Comi G, for the Cladribine MRI Study Group. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Neurology* 2000;54:1145-1155.
- Rudge P, Koester JC, Mertin J, et al. Randomized double blind controlled trial of cyclosporin in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:559-565.
- The Multiple Sclerosis Study Group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1990;27:591-605.
- Kappos L, Patzold U, Dommasch D, et al. Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis: results of the german multicenter study. *Ann Neurol* 1988;23:56-63.
- Stewart DJ, Green RM, Mikhael NZ, Montpetit V, Thibault M, Maroun JA. Human autopsy tissue concentrations of mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* 1986;70 :1225-1261.
- Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:112-118.
- Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244:153-159.
- Hartung HP, Gonsette R, and the MIMS Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis. A placebo-controlled, randomized, observer-blind European phase III Multicenter study. *Clinical Results. Multiple Sclerosis* 1998;4: 325.
- Weinschenker BG. Therapeutic plasma exchange in multiple sclerosis. In Rudick R, Goodkin D. Multiple sclerosis therapeutics. London: Martin Dunitz Ltd, 1999:323-333.
- Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.
- Marmont AM. Immune ablation followed by allogenic or autologous bone marrow transplantation: a new treatment for severe autoimmune disease? *Stem Cell* 1994;12:125-135.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kasis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:631-638.
- Comi G, Kappos L, Clanet M, et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. BMT-MS Study Group. *J Neurol* 2000;247:376-382.
- Weiner HL. A 21 point unifying hypothesis on the etiology and treatment of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1998;25:93-101.
- Patti F, Cataldi ML, Nicoletti F, Reggio E, Nicoletti A, Reggio A. Combination of cyclophosphamide and interferon-beta halts progression in patients with rapidly transitional multiple sclerosis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2001;71:404-7.
- Lublin FD, Reingold SC. Combination therapy for treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;44:7-9.
- Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Austrian- German- Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG] *J Eur Neurol* 1999;42:121-127.