

INTERFERON BETA 1-A NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

EXPERIÊNCIA DE UM ANO EM 62 PACIENTES

*CHARLES P. TILBERY**, *EDUARDO FELIPE***,
*MARCOS A. MOREIRA****, *MARIA F. MENDES***, *ANDREA S. FRANÇA*****

RESUMO - Relatamos os resultados de estudo com o interferon beta 1-a em 62 pacientes ambulatoriais com a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla durante um ano. Os critérios de inclusão para este tratamento foram de escore do EDSS entre 0 e 5,5 e de pelo menos relato de dois surtos nos dois últimos anos. Administramos 3 milhões de unidades internacionais de interferon beta 1-a três vezes por semana. Os objetivos deste estudo foram verificar o efeito da medicação no número de surtos e avaliar a eficácia da droga na progressão da doença. O índice anual de surtos nos pacientes que não tomaram a medicação foi 1,32 e naqueles medicados 0,63. O escore do EDSS em pacientes não medicados foi 4,7 e naqueles com medicamento 2,0. O interferon beta 1-a foi bem tolerado e 85% dos pacientes completaram um ano de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: interferon beta 1-a, esclerose múltipla, tratamento.

Interferon beta 1-a in multiple sclerosis: experience of one year in 62 patients

ABSTRACT - We report the results of a trial of interferon beta 1-a in 62 ambulatory patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Entry criteria included EDSS of 0 to 5.5 and at least two exacerbations in the previous 2 years. The patients received 3 million international units by subcutaneous injections three times a week. The end points were differences in exacerbation rate and treatment effect on disease progression. The annual exacerbation rate for patients that did not take the interferon beta 1-a was 1.32 and for the patients under medication 0.63. The EDSS score in patients that did not take the medication was 4.7 and 2.0 for the patients with interferon beta 1-a. Interferon beta 1-a was well tolerated and 85% of patients completed 1 year treatment.

KEY WORDS: interferon beta 1-a, multiple sclerosis, treatment.

A esclerose múltipla (EM) é doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central. Admite-se que células T, ativadas por autoantígeno ainda não determinado, passam da periferia para o SNC pela barreira hematoencefálica, evento considerado essencial na patogênese da desmielinização^{1,2}. Até o início da década passada, dispunhamos apenas de corticóides e imunossuppressores para o tratamento de pacientes com EM entretanto, estes medicamentos apresentam resultados pouco eficazes e não evitam a progressão da doença^{3,4}. Após os relatos de Jacobs e Munschauer⁵, inúmeros ensaios clínicos com interferon foram realizados até que, em 1993, o FDA americano aprovou e autorizou seu uso em pacientes portadores da forma remitente-recorrente da EM⁶.

Estudo do CATEM (Centro de Atendimento e Tratamento da Esclerose Múltipla) da Clínica Neurológica do Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo: *Professor Adjunto, **Professor Instrutor, ***Neurologista, ****Acadêmica do 6 ano da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Aceite: 11-fevereiro-2000.

Dr. Charles Peter Tilbery – Av. Albert Einstein 627/1217 - 05652-907 São Paulo SP - Brasil.
E-mail: neurologia@santacasasp.org.br

Este estudo tem a finalidade de relatar a nossa experiência, durante o primeiro ano, com o uso deste medicamento, em pacientes com EM.

MÉTODO

Casuística

Atualmente estão em tratamento no CATEM 104 pacientes portadores de EM. Foram selecionados, no período compreendido entre janeiro de 1998 e junho de 1999, 62 pacientes (47 do sexo feminino e 15 do masculino), com idade entre 18 e 50 anos de idade (média de idade de 26,8 anos) com diagnóstico definido de EM, segundo os critérios estabelecidos por Poser e col.⁷. Os critérios de inclusão para este tratamento são os adotados anteriormente⁶: pacientes com a forma remitente-recorrente da doença, terem sido diagnosticados como portadores de EM há pelo menos 5 anos, idade entre 18 e 50 anos, apresentaram pelo menos dois surtos da doença nos últimos dois anos, que não tenham utilizado imunossuppressores e /ou imunomoduladores há pelo menos 6 meses e corticoesteróides há pelo menos 3 meses, e que não tenham tido surto nos últimos 60 dias antes do início deste tratamento e com escore obtido no Expanded Disability Status Scale (EDSS)⁸ entre 0 e 5,5. Todos os pacientes apresentavam ressonância magnética da cabeça (RNM) com lesões sugestivas da doença e /ou exame do líquido cefalorraqueano com presença de bandas oligoclonais. Os pacientes estavam em seguimento clínico no CATEM há pelo menos 12 meses (Tabela 1) e foram devidamente esclarecidos quanto ao novo medicamento, assinando o termo de consentimento devidamente aprovado pela Comissão Ética da Santa Casa de São Paulo.

Pacientes com EM forma remitente-recorrente, também em tratamento e seguimento no CATEM, e que se recusaram a participar deste tratamento, foram avaliados da mesma maneira que os demais, para fins de comparação, constituindo o grupo controle (35 pacientes) .

Os pacientes que iniciaram o tratamento com o interferon beta 1-a, fornecido pela Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo, foram submetidos a dois esquemas posológicos: 6 milhões de unidades internacionais (UI), por via subcutânea, em dose única semanal para pacientes com EDSS menor ou igual a 3,5 (16 casos) e 3 milhões UI, por via subcutânea, três vezes por semana para pacientes com EDSS entre 3,5 a 5,0 (46 casos). Após seis meses de tratamento todos os pacientes passaram a dose única de 3 milhões UI, por via subcutânea, três vezes por semana. Durante este primeiro ano de tratamento, todos os pacientes foram submetidos a cada três meses a reavaliações: exame neurológico, com quantificação dos escores do EDSS e do NRS sempre pelo mesmo examinador, testes neuropsicológicos, testes de fadiga, avaliação da qualidade de vida, teste da caixa e blocos e outros, cujos resultados serão objeto de futuras publicações. Sempre que possível e a cada seis meses, os pacientes realizavam uma RNM da cabeça. Os pacientes do grupo controle também participaram da mesma metodologia acima descrita.

Os pacientes que apresentavam sintomas diferentes no transcurso do tratamento eram examinados no CATEM, no máximo em 48 horas, ou quando não possível, entrevistados por telefone, com a finalidade de detectar provável surto ou efeito colateral do medicamento.

O surto de EM foi definido como o desenvolvimento de novos sinais neurológicos ou piora de sintomas neurológicos prévios, com duração de 48 horas em paciente que estava estável ou melhorando nos últimos 30 dias, ocorrendo na ausência de febre e/ou infecção^{9,10}. Para caracterizar um surto o exame neurológico deveria mostrar sinais evidentes de alterações comparadas com exame prévio do paciente, e considerado como exacerbação quando detectava-se incremento de 0,5 ponto no EDSS ou de 1 ponto nas funções cerebelares, piramidais, de tronco cerebral ou visual. Pacientes que apresentavam nevralgia de trigêmeo e/ou distonia paroxística, com duração mínima de 48 horas, mesmo sem comprometer o escore do EDSS, eram considerados como em surto. Ao contrário não se consideram sintomas de surto alterações sensitivas, inclusive o sinal de Lhermitte, alterações esfinterianas, cognitivas, fadiga ou depressão, sem entretanto acarretar modificações do escore do EDSS, critério adotado por Jacobs e col.⁹. Ocorrendo surto, o paciente era medicado com metilprednisolona, sob a forma de pulsoterapia, seguida ou não de prednisona oral por 3 semanas, mantendo-se o interferon beta.¹¹ Pacientes com mais de dois surtos na vigência do tratamento com interferon eram excluídos do protocolo⁹.

Determinou-se para cada paciente, tanto para os do grupo controle como para os que tomaram medicação, os valores do EDSS e do Neurological Rating Scale (NRS)¹² respectivamente na primeira e última visita e, com estes dados, calculou-se o valor médio de cada um destes escores e o número de surtos nos dois anos que antecederam o tratamento e durante o primeiro ano com o uso do interferon beta 1-a (Tabela 2), obtendo-se assim o índice anual de surtos, obtido pela divisão do número total de surtos pelo número de pacientes¹³.

Tabela 1 - Dados de identificação, idade de início da doença, tempo de doença e tempo de seguimento em 53 pacientes com Esclerose Múltipla tratados com Interferon Beta 1 -A

Caso N°	Iniciais	Gênero	IID	TD	TA
1	S.B	M	30	24	36
2	M.A.T.G	F	18	30	30
3	M.A.B	F	44	84	84
4	I.S.D	F	53	144	60
5	P.M.M	F	30	36	36
6	R.V.G	F	31	120	24
7	J.L.R	M	39	36	36
8	A.S.F	M	40	108	20
9	D.R.L	F	33	118	22
10	S.N.F	F	35	48	12
11	E.R.S	F	41	86	22
12	L.C.L	F	56	120	18
13	S.M.L.S	F	42	156	18
14	F.M.G	F	24	36	24
15	M.B.M.G	M	41	48	48
16	E.P.G	F	39	240	12
17	L.J.P.F	F	43	18	12
18	M.C	M	37	184	15
19	R.A.S	F	49	192	17
20	R.F.E.S	F	47	120	27
21	V.A.J	F	45	96	30
22	M.M.S	F	37	48	48
23	A.C.P	F	36	72	24
24	A.S	F	38	132	30
25	I.S.F	F	27	60	60
26	M.F.F	M	21	49	17
27	M.S	M	28	16	12
28	T.N	M	41	113	12
29	M.O.B.G	M	35	87	7
30	M.C.S	F	49	88	16
31	K.I.M	F	28	16	13
32	G.M.B.L	F	38	169	13
33	D.A.M	F	24	25	13
34	S.A.B	F	42	156	12
35	M.C	M	37	112	16
36	K.C.M	F	22	17	12
37	L.C.C	F	18	37	13
38	M.M.S.V	F	28	46	16
39	S.B	F	36	156	32
40	L.L	F	34	69	48
41	A.L.F.F	F	25	18	12
42	S.P.Z.R	F	31	64	54
43	A.Z.M	F	19	26	20
44	E.B.S	F	13	24	18
45	S.F.T.H	F	29	37	20
46	A.G	F	38	12	15
47	C.V.M.C	F	37	4	13
48	R.M.S.P	F	35	75	22
49	A.C.R	F	30	48	24
50	E.G.G	F	35	84	30
51	G.M.S	F	21	64	25
52	M.R	F	25	108	18
53	A.M.K.M	F	44	164	52

M, masculino, F, feminino; IID, idade de início da doença em anos; TD, tempo da doença em meses; TA, tempo de acompanhamento em meses.

Tabela 2. Escore das escalas de incapacidade funcional (edss e nrs) inicial e final, número de surtos nos últimos 2 anos e durante o tratamento em 53 pacientes com esclerose múltipla tratados com interferon beta 1-A.

Caso nº	EDSS I	EDSS F	NRS I	NRS F	S U 2	S T
1	3.0	3.5	85	78	2	2
2	1.0	0	98	100	2	0
3	1.0	2.0	99	89	3	1
4	3.0	3.0	81	85	2	0
5	1.0	0	97	100	2	0
6	3.5	3.5	88	77	2	2
7	0	1.0	100	98	2	1
8	0	0	100	100	3	0
9	3.5	1.5	87	93	2	0
10	3.0	1.0	88	96	2	0
11	1.0	0	98	100	4	0
12	3.5	3.5	76	72	2	0
13	2.5	2.5	77	84	3	0
14	0	1.0	100	97	3	2
15	1.0	3.0	96	86	2	1
16	2.5	2.0	82	84	3	0
17	1.5	1.5	94	97	3	1
18	1.0	0	98	100	2	1
19	3.5	3.5	68	68	2	0
20	0	0	100	100	2	0
21	6.0	3.5	75	85	2	1
22	1.0	1.0	98	98	2	1
23	1.0	0	98	100	2	0
24	5.0	3.0	79	85	2	0
25	1.0	0	98	100	2	0
26	2.0	0	94	100	2	0
27	1.0	1.0	99	99	3	0
28	4.5	4.5	71	84	2	1
29	3.0	3.0	81	70	4	0
30	1.0	1.0	92	98	4	1
31	1.0	0	99	100	2	0
32	3.5	3.5	80	87	3	0
33	1.0	1.0	100	96	4	1
34	2.5	2.0	88	94	3	0
35	2.5	3.5	87	78	3	1
36	2.5	2.5	84	77	2	1
37	3.5	4.0	70	50	3	2
38	2.0	2.0	80	90	2	1
39	1.5	1.5	95	90	3	2
40	3.5	5.5	74	58	5	2
41	1.5	1.5	94	94	3	1
42	1.5	1.0	95	99	4	1
43	2.0	2.0	92	98	3	2
44	2.5	3.0	85	80	3	2
45	2.0	3.0	74	70	3	2
46	1.0	1.0	98	98	3	0
47	2.5	2.5	90	95	2	0
48	3.5	3.5	75	75	2	0
49	2.5	3.5	80	85	3	1
50	1.5	1.5	90	95	3	1
51	2.0	3.0	85	95	2	1
52	1.5	1.5	90	98	2	1
53	1.0	1.0	95	95	4	0

EDSS I, escore do EDSS inicial; EDSS F, escore do EDSS final; NRS I, escore do NRS inicial; NRS F, escore do NRS final; SU2, número de surtos nos últimos 2 anos; ST, número de surtos durante o tratamento

Avaliação

1. Confrontar o número de surtos em pacientes com EM forma remitente-recorrente medicados e não medicados com interferon beta 1, verificando se houve redução deste no grupo medicado
2. Confrontar os escores médios das escalas de incapacidade EDSS e EAN no grupo de pacientes medicados e não medicados com interferon beta 1-a, com intuito de verificar se houve progressão da doença
3. Verificar a ocorrência e gravidade de efeitos colaterais com o uso do interferon beta 1-a, com finalidade de verificar sua segurança

RESULTADOS

Dos 62 pacientes que iniciaram o tratamento, nove o abandonaram: quatro por falta de aderência, um por depressão, três pacientes por terem apresentado mais de dois surtos e um por piora progressiva do quadro .

Em relação ao número de surtos, observamos nos últimos dois anos as médias de 1,32 surtos no grupo controle, 1.30 no grupo em tratamento antes de iniciar a medicação e 0, 63 após um ano de uso da droga

O EDSS médio inicial e final no grupo controle foi 2,0 e 4,7 respectivamente, ao passo que no grupo em tratamento, após um ano variou de 2,1 para 2,0. O EAN inicial e final no grupo controle foi 89,1 e 79,5 e no grupo tratado 88,6 e 91,0 respectivamente

Apenas 19 pacientes puderam realizar nova ressonância magnética da cabeça durante o tratamento. Observamos em 10 deles redução no número e volume das lesões desmielinizantes, em 5 não se notaram alterações significativas e em 4 dos pacientes houve aumento do número de lesões ao comparar estes exames com os realizados no início do tratamento.

Os principais efeitos colaterais observados foram de febre em 26% dos casos, 22% de reações locais e em 14% parestesias. Em nenhum destes casos foi necessária a interrupção do tratamento, pois estes sintomas foram leves ou moderados e desapareceram após algumas semanas. Em apenas um caso foi necessário interromper a administração do medicamento por depressão.

DISCUSSÃO

Clinicamente a EM se inicia pela ocorrência alternada de surtos e remissões (forma remitente-recorrente) e, na maioria dos casos após alguns anos evolui para um quadro neurológico no qual não se observam claramente os surtos e remissões e o paciente lenta e progressivamente acumula incapacidades neurológicas crescentes (forma secundariamente progressiva) Alguns pacientes, desde o início, manifestam sintomas e sinais neurológicos progressivos, caracterizando a forma primariamente progressiva, forma clínica mais rara da doença¹⁴.

A terapêutica na EM tem três objetivos: tratamento dos surtos, prevenção de futuras exacerbações e conseqüente progressão da doença e tratamento das complicações da doença (espasticidade, tremores, fadiga, etc)¹⁵.

Os interferons são proteínas produzidas por quase todas as células de vertebrados e atuam na função celular e na imunorregulação, sendo utilizadas em várias doenças como lupus eritematoso disseminado, artrite reumatóide e linfomas e mais recentemente na EM¹⁶.

A EM apresenta-se com atividade clínica recorrente ou contínua, sugerindo que ela pudesse estar relacionada à persistência ou latência de um vírus no SNC¹⁵. Este fato motivou o uso de interferons na doença, uma vez que este tem também atividade antiviral.

O processo autoimune na EM implica na ativação de células T por um ou mais antígenos da mielina (peptídeos da proteína básica de mielina) apresentadas por moléculas do complexo maior de

histocompatibilidade da classe II (MHC II) na superfície de astrócitos, células da microglia e endoteliais no SNC^{17,18}. O interferon gama é o maior regulador da expressão do MHC II e produz ativação das células macrófagas ou glias na produção do fator de necrose tumoral alfa, que tem efeito citotóxico nos oligodendrócitos¹⁹⁻²¹. O mecanismo de ação proposto para o interferon beta é de que este antagoniza a síntese do interferon gama²².

Jacobs e col., em 1981, descreveram pela primeira vez, resultados promissores com uso de interferon beta natural, administrado por via intratecal, em pacientes com EM, com redução significativa dos surtos da doença nestes casos, desencadeando inúmeros estudos com o medicamento, com o intuito de se obter uma forma terapêutica eficaz no controle de pacientes com a forma remitente-recorrente da EM²³. Os primeiros ensaios clínicos com resultados promissores foram obtidos com o interferon beta natural, sintetizado de fibroblastos humanos e por via intratecal²⁴. Demonstrou-se, a seguir, que a administração sistêmica de interferon beta também atravessava a barreira hematoencefálica^{22,23} e com o desenvolvimento das técnicas de DNA, na década de 80, propiciou-se a síntese de interferons recombinantes, purificados a partir de células bacterianas e de mamíferos, resultando em grande produção de interferons a custos mais razoáveis, permitindo o desenvolvimento de ensaios clínicos com grupos maiores de pacientes^{25,26}.

As doses de interferon beta a serem administradas em pacientes portadores de EM ainda não estavam padronizadas na literatura mundial quando iniciamos este estudo. No Brasil o primeiro interferon aprovado e utilizado foi o natural, obtido de fibroblastos humanos, este que utilizamos em ensaio anterior²⁷. Gradativamente a produção deste medicamento tornou-se muito onerosa e, no nosso meio, foi aprovado a substituição do interferon natural pelo recombinante, utilizado neste estudo. Baseados em relatos anteriores^{9,28}, optamos por utilizar o interferon beta 1-a (Rebif) na dose de 6 milhões de unidades internacionais (UI), por via subcutânea, em aplicação única semanal, em pacientes com escore do EDSS entre 0 e 3,5, pois ambos os interferons beta 1-a (Rebif e Avonex) apresentam a mesma estrutura química. Após 6 meses de uso desta dose, optamos por adotar a dose de 3 milhões de UI, por via subcutânea, três vezes por semana, baseados no fato desta dose mostrar alterações significativas na atividade das células “natural killers” e na atividade citotóxica^{11,29}.

No nosso estudo não utilizamos grupo placebo, pois só devemos utilizar tal procedimento quando a eficácia do medicamento testado ainda não foi determinada³⁰, o que não ocorre com o interferon na EM. Outro fato que justifica a nossa atitude é o relatado em outros estudos de que quando os medicamentos têm resultados conhecidos, os pacientes dificilmente aceitam participar de ensaios clínicos, principalmente se suspeitam estar tomando placebo^{30,31}.

A correlação entre a RNM e a clínica não é precisa³², pois esta detecta atividade de 5 a 10 vezes maior que a atividade da doença, além de não se constatar relação entre o EDSS e o número e volume das lesões vistas na RNM da cabeça. Quando os EDSS são mais altos, geralmente os pacientes apresentam dificuldades crescentes à deambulação devido a lesões medulares e não cerebrais³³. É difícil, na maioria dos casos examinados individualmente, correlacionar os sintomas clínicos com as imagens, fato este que é em parte contornado quando a análise é feita por grupo de pacientes, dependendo entretanto nestes casos da localização das lesões. Apesar destes dados, a maioria dos estudos clínicos realizados se valeu das imagens obtidas à RNM como indicador de diminuição da atividade e monitoramento da doença³⁴. Para estudos de curta duração bastaria quantificar as lesões contrastantes à RNM, ao passo que em estudos mais prolongados o controle se baseia na variação do volume das lesões, utilizando para este fim medidas computadorizadas; assim demonstrou-se diminuição de até 75% de lesões em pacientes que utilizaram interferon beta³⁴. No nosso meio há dificuldades inerentes à realização longitudinal de RNM e as medidas computadorizadas não estão ainda disponíveis, de tal sorte que a RNM no nosso estudo não foi considerada como indicador de eficácia clínica do interferon beta 1-a.

Houve no nosso estudo uma redução no número e gravidade dos surtos, como descrito em outros trabalhos entretanto estes dados são ainda parciais, devido ao curto período de observação.

A progressão da doença é conceituada com piora igual ou maior de 1 ponto no escore do EDSS pelo prazo mínimo de 6 meses³⁵. Inúmeras escalas têm sido propostas para avaliar pacientes com EM. O EDSS apresenta uma série de imperfeições³⁶ e por este motivo adotamos como norma aplicar concomitantemente o NRS, verificando que esta escala aparentemente se mostrou mais sensível na avaliação dos pacientes. Estes resultados serão publicados futuramente .

Em estudos anteriores^{6,9} verificou-se progressão da doença em 50% dos pacientes do grupo placebo em 2 anos, ao passo que para pacientes em uso de interferon beta 1 este percentual foi de 33%¹¹. No nosso estudo confirmamos também progressão menor da doença no grupo tratado.

Os principais efeitos colaterais observados por nós são semelhantes aos descritos por Fieschi e col.²⁸: sintomas gripais em 26,6%, febre em 13,3%, astenia em 16,6%, eritema em 40%, cefaléia em 13,3%, ansiedade e depressão em 10%. Jacobs e col.¹¹ encontraram cefaléia em 67%, sintomas gripais 61%, dores musculares 34%, náuseas 31%, febre 23% astenia em 21%, mas ressaltam que apenas os sintomas gripais se mostraram estatisticamente significantes quando comparados ao grupo placebo. Os efeitos colaterais do uso do interferon beta 1 a são transitórios e provocaram apenas a interrupção do tratamento em 4% dos casos¹¹, ao passo que em pacientes que utilizaram o interferon beta 1 b observou-se 17% de abandono do tratamento⁶. Alguns autores recomendam o uso de paracetamol e corticóide para amenizar estes efeitos colaterais^{37,38}, procedimento este que não foi utilizado por nós.

Nos últimos anos tem-se preconizado doses mais altas de interferon para pacientes portadores de EM^{11,13}, além de recomendar seu uso também nas formas progressivas da doença, porém devemos ainda manter cautela e aguardar novas publicações que confirmem estes dados. Pacientes podem optar na via de administração do medicamento (subcutânea ou intramuscular), uma vez que não há diferenças farmacodinâmicas ou de absorção do medicamento por estas vias¹¹.

Conclusões

1. O uso de interferon beta em pacientes com a forma remitente-recorrente mostrou tendência em reduzir o número de surtos em parcela significativa de pacientes.

2. Observa-se tendência de progressão mais lenta da doença em pacientes que utilizam o interferon beta.

3. O interferon beta é um medicamento seguro e provoca efeitos colaterais transitórios bem tolerados pelos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Tsukada N, Matsuda M, Myyagi K, Yanagisawa N. In vitro intracellular adhesion molecule-1 expression on brain endothelial cells in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 1994;49:181-187.
2. Canella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 1995;37:424-435.
3. Ebers GC. Treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1994;343:275-279.
4. Kinkel RP, Goodkin De. Immunotherapy for multiple sclerosis:a review of the clinical experience. *Clin Immunother* 1994;1:117-134.
5. Jacobs L, Munschauer FE. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science* 1981;214:1026-1028.
6. The Interferon B Multiple Sclerosis Study Group. Clinical results of a multicenter, randomized, double/blind placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
7. Poser CM, Paty DW, Scheimberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis:guidelines for research protocols. *Ann. Neurol* 1983;13:227-231.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis:na expanded disability status scale (EDSS) *Neurology* 1983;13:1444-1452.
9. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbation-remitting multiple sclerosis:design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *MS* 1996;1,118-135.
10. European Study Group on Interferon B 1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon 1 b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-1497.
11. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta 1 a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996;39:285-294.

12. Sipe JC, Knobler RL, Braheny GPA, Rice HS, Oldstone, MBA. - A neurological rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1368-1372.
13. PRIMS (Prevention of relapses and disability by interferon beta 1 a subcutaneously in Multiple Sclerosis Group). Randomized double/blind placebo –controlled study of interferon beta 1-a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1510.
14. McFarlin De, McFarland HF. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1982;307:1183-1188.
15. Montezuma De, Carallo MJ. A treatment for the chronic disabilities of stable multiple sclerosis. *Acta Medicoetech* 1983;3:155-160.
16. Goodkinn De. MS clinical trial design for the future MS 1996;1:393-399.
17. Cook SD, Dowling PC. Multiple sclerosis and viruses:an overview. *Neurology* 1980;30:80-91.
18. Steinman LS, Sriram S. In vivo effects of antibodies to immune response gene products:prevention of experimental allergic encephalomyelitis. *Proc. Natl Acad Sci* 1981;78:7111-7114.
19. Steinman LS, Sriram S. Experimental allergic encephalomyelitis:effects of antibodies. *Proc. Natl Acad Sci* 1983;82:5112-5120.
20. Ransohoff RM. Interferon beta specifically inhibits interferon gama induced class II major histocompatibility complex gene transcription in a human astrocytoma cell line. *J. Neuroimmunol* 1991;33:103-112.
21. Bever CT, Whitaker JN. Proteinases in inflammatory demyelinating disease, *Springer Semin Immunopathol* 1985;8:235-250.
22. Wucherpfennig KW, Weiner HL, Hafler DA. T cell recognition of myelin protein. *Immunol. Today* 1991;2:277-282.
23. Jacobs L, Munschauer FE. Intrathecal interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982;39:609-615.
24. Jacobs L, Fischer JS. Multicenter double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis. *Lancet* 1986;2:1411-1414.
25. Ransohoff RM, Tuohy V, Lehmann P. The immunology of multiple sclerosis. New intricacies and new insights. *J. Neuroimmunol.* 1991;33:103-112.
26. Panitch HS, Milo R. Interferon therapy for multiple sclerosis. *Int MSJ* 1995;2:13-25.
27. Tilbery CP, Felipe E, Mendes MF. Uso do interferon beta natural na esclerose múltipla: resultados preliminares. *Ver Bras Neurol.* 1997;33:269-272.
28. Fieschi C, Pozzilli C, Bastianello S, et al. Human recombinant interferon beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis:preliminary observations. *MS* 1995;1(Suppl):28-31.
29. Panitch HS, Bever CT. Clinical trials of interferons in multiple sclerosis. What have we learned ? *J Neuroimmunol.* 1993;46:155-164.
30. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *J Med Ethics* 1993;19:219-222.
31. Bahlman W. Innovative combination clinical trial designs/ patient compliance:a community perspective. *Antiviral Res.* 1996;29:115-117.
32. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R. Assesment of MRI criteria for a diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:905-909.
33. Tas MW, Barkhof F, van Walderveen MAA. Gadolinium enhancement increases the specificity of MRI in the early diagnosis of MS. *Radiology* 1992;182:483-491.
34. Koopmans RA, Paty DW. Magnetic resonance imaging as na outcome in the treatment of multiple sclerosis:results of the interferon trial. *MS* 1995;1(Suppl):22-23.
35. Bornstein MB, Miller A, Slagle S et al. A pilot trial of copolymer in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987;317:408-414.
36. Sharrack B, Hughes RC. Clinical scales for multiple sclerosis. *J. Neurol, Sci.* 1996;135:1-9.
37. Martínez-Cáceres EM, Rio J, Barrau M. et al. Amelioration of flulike symptoms at the onset of interferon b 1 b therapy in multiple sclerosis by low dose oral steroids is related to a decrease in interleukin-6 induction. *Ann Neurol* 1998;44:682-685.
38. Rio J, Nos C, Marzo ME et al. Low-dose steroids reduce flu-like symptoms at the initiation of IFNB-1b in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1998;50:1910-1912.