

# CONSENSO EXPANDIDO DO BCTRIMS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

## II. As evidências para o uso de glicocorticóides e imunomoduladores

*Marcos Aurélio Moreira, Marco Aurélio Lana-Peixoto, Dagoberto Callegaro, Sérgio Roberto Haussen, Paulo Diniz da Gama, Alberto Alain Gabbai, Fernando Coronetti Gomes da Rocha, Angelina Maria Martins Lino, 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 - A esclerose múltipla (EM) é doença inflamatória em que mecanismos imunológicos desempenham importante papel na patogênese das lesões do sistema nervoso central. Drogas que agem em diferentes etapas destes mecanismos têm sido usadas em seu tratamento. O presente artigo analisa com base nas classes de evidências científicas e tipos de recomendações propostos pela comunidade científica, os mais importantes ensaios clínico-terapêuticos com os glicocorticóides e os imunomoduladores, incluindo a imunoglobulina humana endovenosa, no tratamento da esclerose múltipla. Ele tem por objetivo fornecer subsídios para a formulação do Consenso Expandido para o Tratamento da Esclerose Múltipla.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose múltipla, tratamento, glicocorticóides, imunomoduladores.

### The BCTRIMS expanded consensus on treatment of multiple sclerosis: II. The evidences for the use of glucocorticoids and immunomodulatory treatments

ABSTRACT - Multiple sclerosis is an inflammatory disease in which immunological mechanisms play an important role in causing demyelinating lesions in the central nervous system. A number of drugs acting in different stages of these mechanisms have been tested for its treatment. This paper analyses the most important clinical trials with glucocorticoids and immunomodulatory treatments, including human immunoglobulin, using the classes of evidences and types of recommendations as have been defined and widely accepted by the international scientific community. It aims to provide sufficient information to support the *BCTRIMS Expanded Consensus on Treatment of MS*.

KEY WORDS: multiple sclerosis, treatment, glucocorticoids, immunomodulatory treatments.

---

*Participantes da Reunião do Consenso Expandido do BCTRIMS para Tratamento da Esclerose Múltipla (São Paulo, 27 de abril de 2002):* Alton Souza Melo (Salvador-BA), Alberto Alain Gabbai (São Paulo-SP), Angelina Maria Martins Lino (São Paulo-SP), Antônio Lúcio Teixeira Júnior (Belo Horizonte-MG), Ayrtton 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 Sisterolli Diniz (Goiânia-GO), Elizabeth Regina Comini Frota (Belo Horizonte-MG), Elza Dias Tosta da Silva (Brasília-DF), Fernanda Bahadian Bardy (Rio de Janeiro-RJ), Fernando Coronetti Gomes da Rocha (Botucatu-SP), Francisco di Biase (Barra do Piraí-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 Ângela 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), Vítor Geraldi Haase (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 Julho 2002. Aceito 1 Julho 2002.

*Dr. Marco Aurélio Moreira - Rua Cardoso de Almeida 634/93 - 05013-000 São Paulo SP - Brasil. E-mail: drmarcosmoreira@uol.com.br*

Este artigo analisa à luz das classes de evidências, os principais ensaios terapêuticos sobre o uso de glicocorticóides e de imunomoduladores no tratamento da esclerose múltipla (EM) servindo de substrato para o Consenso Expandido do BCTRIMS para o Tratamento da Esclerose Múltipla. Em artigo acompanhante são descritos os métodos de análise e classificação dos trabalhos revisados segundo as classes de evidências.

#### *Os glicocorticóides*

Os glicocorticóides (GC) continuam sendo as drogas mais usadas no tratamento dos surtos da EM, apesar da ausência de estudos definitivos de sua superioridade sobre o ACTH. Há poucos estudos comparando doses ou vias de administração das diferentes preparações dos GC, ou mesmo demonstrando o benefício destes medicamentos sobre a recuperação natural dos surtos. Recentemente, altas doses de metilprednisolona intravenosa (MP IV) têm se tornado a terapia preferencial para os surtos.

Beck e col.<sup>1</sup>, iniciaram em 1988 o estudo denominado *optic neuritis treatment trial* com a finalidade de avaliar a eficácia de GC no tratamento da neurite óptica desmielinizante (NOD) aguda. Os dois braços de tratamento ativo receberam 1 g de MP IV/dia por três dias seguida por 11 dias de prednisona oral (1mg/Kg/dia), ou um curso de 14 dias de prednisona oral. Cada grupo foi comparado a um terceiro grupo que recebeu placebo. Foram admitidos 457 pacientes e os objetivos primários foram a avaliação do campo visual e da sensibilidade ao contraste. O grupo tratado com MP IV teve melhora mais rápida da função visual, mas em seis meses os dois grupos não foram estatisticamente diferentes em relação à recuperação visual. Este estudo também demonstrou aumento do número de recidivas da NOD no grupo tratado somente com prednisona oral, apesar de pouco significativo ( $p=0,02$ ). Observou-se que o tratamento com MP IV diminuiu o risco de desenvolvimento da EM nos dois anos após a NOI<sup>2,3</sup>.

Em 1987, Milligan e col.<sup>4</sup> publicaram estudo randomizado avaliando 22 pacientes durante surto de EM que receberam tratamento com MP IV 500 mg/dia por cinco dias ou placebo. Efeito benéfico sobre o EDSS e os escores funcionais foi observado na primeira e quarta semanas do grupo tratado comparado ao grupo placebo ( $p=0,04$ ).

Comparação entre doses de MP IV (500 mg/dia e 2000 mg/dia – cinco dias) na EM remitente-recorrente (EMRR) foi realizada por Burnham e cols<sup>5</sup>. A dose mais elevada demonstrou maior redução do número de lesões com realce na IRM e do número de novas lesões com realce no terceiro e sexto dias de tratamento. Após o final do tratamento, contudo, um segundo pico de realce pelo gadolínio (Gd) foi observado e pode estar relacionado ao modo de descontinuação do esteróide.

Os resultados de dois estudos placebo-controlados utili-

zando 500 mg de MP oral acompanhado de 10 dias de retirada decrescente em pacientes com EMRR ou NOI mostraram significativa benefício do tratamento de curta duração<sup>6,7</sup>.

Zivadinov e cols<sup>8</sup> em estudo randomizado, controlado, unicego demonstraram que pacientes com EMRR tratados com pulsos regulares de MP IV por cinco anos apresentaram menor volume dos buracos negros em T1 na IRM, menor atrofia cerebral, e maior intervalo de piora do EDSS, quando comparados a pacientes que receberam MP IV somente durante os surtos. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao volume de lesão em T2 ou a taxa anual de surtos.

#### *Interferon beta (IFN $\beta$ ) no tratamento da EMRR*

O estudo multicêntrico do IFN  $\beta$ -1b (*Betaferon*) na EMRR<sup>9-11</sup> foi randomizado, duplo-cego, e placebo-controlado (evidência classe I). Incluiu 372 pacientes com EMRR com EDSS  $\leq 5,5$  e que tinham tido pelo menos dois surtos nos últimos dois anos. Os pacientes foram randomizados para receberem placebo, baixa dose (1,6 milhões de unidades internacionais (MUI); 50  $\mu$ g), ou alta dose (8 MUI; 250  $\mu$ g) IFN  $\beta$ -1b subcutâneo (SC) em dias alternados por dois anos. Após dois anos, comparado com placebo, o tratamento com alta dose de IFN  $\beta$ -1b reduziu a taxa anual de surtos (-34%;  $p < 0,0001$ ), que foi o objetivo primário do estudo. Além disso, a taxa de agudização pela IRM medida pela média do número de lesões ativas em T2 (-83%;  $p < 0,009$ ) e a média do volume da carga de lesão em T2 (-17%;  $p = 0,001$ ) foram reduzidas comparado com o grupo placebo. A dose mais alta também resultou em redução na taxa de progressão de 1 ponto no EDSS, porém não estatisticamente significativa (-29%;  $p = 0,16$ ).

O estudo do IFN  $\beta$ -1a (*Avonex*) também foi multicêntrico, randomizado, e placebo controlado (evidência classe I)<sup>12-14</sup>. Incluiu 301 pacientes com EMRR que apresentavam EDSS de 1,0-3,5 e haviam tido pelo menos dois surtos nos últimos três anos anteriores à entrada no estudo. Os pacientes foram tratados com placebo ou IFN  $\beta$ -1a 6 MUI/semana (30  $\mu$ g/semana), intramuscular (IM) por dois anos. Comparado com o placebo, o tratamento com *Avonex* por dois anos produziu redução na taxa de progressão de um ponto no EDSS (-37%;  $p=0,02$ ), que foi o objetivo primário do estudo. Além disso, reduziu a taxa anual de surtos (-18%;  $p=0,04$ ) e a taxa de agudização pela IRM medida pela média do número de lesões que realçavam com o Gd. O volume total da carga de lesão em T2 também foi reduzido, porém não de maneira estatisticamente significativa. Este estudo também evidenciou uma redução na frequência dos surtos no primeiro ano de tratamento (-9,6%, não significativa) menor que a observada em pacientes que tinham completado dois anos de terapia (-32%;  $p=0,002$ ), sugerindo que a plenitude dos benefícios da terapia possa ser retardado em um ano ou mais após o início do tratamento<sup>15</sup>.

O estudo com IFN  $\beta$ -1a (*Rebif*)<sup>16,17</sup> foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (evidência classe I). Incluiu 560 pacientes com EMRR com EDSS  $\leq$  5,0 e que tinham apresentado pelo menos dois surtos nos últimos dois anos. Os pacientes foram tratados por dois anos com placebo ou IFN  $\beta$ -1a nas doses de 22  $\mu$ g (6 MUI) ou 44  $\mu$ g (12 MUI) SC três vezes por semana. Após dois anos, houve um significativo efeito benéfico do tratamento em ambas medidas de IRM e clínicas. Assim, comparado com o placebo, o tratamento com IFN  $\beta$ -1a, 132  $\mu$ g/semana (36 MUI/semana), reduziu a taxa de surtos (-32%;  $p < 0,005$ ), o que foi o objetivo primário do estudo, a taxa de agudização pela IRM (-78%;  $p < 0,0001$ ), a carga de lesão em T2 (-14,7%;  $p < 0,0001$ ) e a taxa de progressão de um ponto no EDSS (-30%;  $p < 0,05$ ).

#### *Interferon beta (IFN $\beta$ ) no tratamento da EM secundariamente progressiva*

O estudo do IFN  $\beta$ -1b (Betaferon) na EM secundariamente progressiva (EMSP)<sup>18</sup> foi randomizado, placebo-controlado, duplo-cego envolvendo 32 centros europeus (evidência classe I) e 718 pacientes com EDSS de 3,0-6,5. Os pacientes tinham apresentado pelo menos dois surtos ou aumento de mais de um ponto no EDSS nos dois anos anteriores à entrada no estudo. Eles foram randomizados para receber tratamento com placebo ou IFN  $\beta$ -1b 250  $\mu$ g (8 MUI) SC em dias alternados por cerca de três anos. Comparado com o grupo placebo, o grupo tratado com 28 MUI/semana de IFN  $\beta$ -1b teve redução na taxa de progressão de um ponto no EDSS (-22%;  $p=0,0008$ ), que foi o objetivo primário do estudo. Além disso, a taxa anual de surtos (-31%;  $p=0,0002$ ), a taxa de agudização pela IRM (-78%;  $p=0,0008$ ), e a carga de lesão na IRM (-13%;  $p=0,0001$ ) foram significativamente reduzidas no grupo tratado com IFN  $\beta$ -1b comparado com o grupo placebo.

No entanto, o estudo norte-americano de IFN  $\beta$ -1b na EMSP<sup>19</sup> não encontrou redução estatisticamente significativa na taxa de progressão de 1 ponto no EDSS apesar de ter demonstrado significativa redução na taxa anual de surtos, na taxa de agudização pela IRM, e na carga de lesão em T2. A razão para a aparente discrepância entre os dois estudos ainda não está clara. É possível que o coorte norte-americano tenha tido menor taxa de surtos que o europeu, e que talvez o IFN  $\beta$ -1b seja mais eficaz na fase com surtos da doença.

O estudo do IFN  $\beta$ -1a (*Rebif*) na EMSP (*SPECTRIMS*)<sup>20,21</sup> também não revelou redução estatisticamente significativa da taxa de progressão de um ponto do EDSS (objetivo primário do estudo). Quando os resultados deste estudo foram re-analisados separando pacientes com e sem surtos, o benefício do tratamento em relação à progressão de um ponto do EDSS foi notado ( $p=0,027$ ) em pacientes com surtos. Apesar de válida, a re-análise dos dados deve

ser considerada como um fraco suporte para a especulação que o IFN  $\beta$  seja mais eficaz em pacientes com EMSP que continuam apresentando surtos.

Estudo classe I de IFN  $\beta$ -1a (*Avonex*) no tratamento da EMSP (*IMPACT*)<sup>22</sup> usando melhora do escore do *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* como objetivo primário não demonstrou benefício na redução da taxa de progressão de 1 ponto no EDSS.

#### *Interferon beta (IFN $\beta$ ) no tratamento de pacientes com alto risco de desenvolvimento de EM*

O estudo com IFN  $\beta$ -1a-*Avonex* (*CHAMPS*)<sup>23</sup> foi multicêntrico, randomizado, placebo-controlado tendo envolvido 383 pacientes acompanhados por três anos (evidência classe I). Os critérios de inclusão foram: presença de um evento desmielinizante do SNC clinicamente isolado (monossintomático), IRM anormal definida como duas ou mais lesões clinicamente silenciosas (maior ou igual a 3 mm) em T2, pelo menos uma delas deveria ser ovóide ou de localização periventricular. Os pacientes inicialmente foram tratados com MP IV 1 g/dia por três dias, seguida de prednisona oral, 1 mg/Kg/dia por 15 dias. Os pacientes subsequentemente receberam IFN  $\beta$ -1a (30  $\mu$ g/semana, IM) ou placebo. O estudo mostrou diminuição de 44% na taxa de conversão para EM, que foi o objetivo primário do estudo. Medidas de IRM também revelaram efeito benéfico do tratamento. De maneira similar, estudo multicêntrico e randomizado com IFN  $\beta$ -1a-*Rebif* (*ETOMS*)<sup>24</sup> (evidência classe I) envolvendo 309 pacientes com um primeiro episódio clínico de doença desmielinizante (mono ou polissintomático) tratados com IFN  $\beta$ -1a (22  $\mu$ g/semana, SC) ou placebo e acompanhados por dois anos, revelou redução da taxa de conversão para EM no grupo tratado comparado ao placebo (-24%;  $p=0,047$ ). Além disso, a média do número de lesões ativas à IRM também foi reduzida no grupo tratado ( $p < 0,001$ ) assim como a carga de lesão em T2.

Os resultados destes dois estudos já poderiam ser previstos, pois sabe-se que o INF beta aumenta o intervalo entre os surtos<sup>9,12,16</sup>. Por outro lado, estes estudos não fornecem evidências que o desenvolvimento da EM possa ser evitado pelo tratamento precoce ou que a precocidade do tratamento possa afetar o curso da doença a longo prazo.

#### *Doses e vias de administração*

Os resultados dos dois estudos do IFN  $\beta$  classe I placebo-controlados que investigaram a relação dose-eficácia são discutíveis. No estudo do IFN  $\beta$ -1b (Betaferon)<sup>9,10</sup>, o tratamento com baixa dose de IFN  $\beta$ -1b (5,6 MUI/semana) foi significativamente melhor que o placebo ( $p < 0,01$ ), mas inferior aos obtidos com doses maiores (28 MUI/semana).

No estudo com IFN  $\beta$ -1a (*Rebif*)<sup>16,17</sup>, ambas doses foram eficazes, apesar do braço com dose mais alta (132  $\mu$ g/semana) ter sido melhor nas medidas de resultados

clínicos e de IRM que o braço com a menor dose (66 µg/semana). Com exceção da medida de lesão ativa em T2, não houve diferenças estatísticas entre as duas doses no final do segundo ano. Portanto, evidências de classe I a favor da relação dose-resposta não foram consistentes. Este estudo foi estendido por mais dois anos (PRISMS-4)<sup>25</sup>. Os pacientes tratados com placebo durante os dois primeiros anos foram rerrandomizados de modo duplo-cego para receber IFN β-1a, tanto 66 µg ou 132 µg/semana, em três doses. Após quatro anos, a relação dose-resposta foi observada em relação à redução da frequência de surtos durante os anos 3 e 4, ao prolongamento do intervalo para o segundo surto, ao aumento da porcentagem de pacientes livres de surtos, e à redução da carga de doença pela IRM. Por outro lado, o grupo com alta dose não foi estatisticamente melhor que o grupo com baixa dose em relação à frequência de surtos nos anos 1 a 4 (-12%; p=0,069), ou quanto ao tempo de progressão de um ponto confirmado no EDSS (+17%; p=0,33).

Uma análise (evidência classe III) de resultados combinados dos estudos do *Avonex* e *Rebif* sugeriu que há aumento da eficácia do IFN β-1a (medida pela frequência de surtos em um ano) entre as doses de 22 e 132 µg semanalmente (OWIMS)<sup>15</sup>. Por outro lado, os resultados do estudo SPECTRIMS<sup>20</sup> do IFN β-1a em EMSP não demonstraram diferenças de eficácia nas doses semanais de 66 µg e 132 µg.

Estudo multicêntrico, duplo-cego, com comparação de doses do IFN β-1a (*Avonex*)<sup>26</sup> incluiu 678 pacientes com EMRR que receberam doses de 30 µg/semana ou 60 µg/semana, IM por três anos (evidência classe I). Não houve diferença nos resultados entre os dois grupos de doses em relação à progressão da incapacidade pelo EDSS, frequência de surtos, lesões com realce pelo Gd, carga de lesão em T2, ou atrofia cerebral. Este estudo fornece evidência classe I que a dose de 60 µg de IFN β-1a IM semanalmente não forneceu benefícios adicionais em três anos quando comparada com a dose de 30 µg IM/semana.

Atualmente alguns estudos controlados *head-to-head* com imunomoduladores estão sendo realizados. O primeiro foi um estudo aberto, randomizado de dois anos com IFN β-1b (*Betaferon*) 28 MUI /semana SC comparado com IFN β-1a (*Avonex*) 30 µg/semana IM em 188 pacientes com EMRR (*INCOMIN*)<sup>27</sup>. Este estudo revelou maior benefício clínico no grupo IFN β-1b (dose e maior frequência de administração) em relação a percentagem de pacientes livres de surtos, progressão sustentada, novas lesões em T2 ou lesões Gd positivas. A avaliação médica, contudo, foi não-cega para medidas clínicas traduzindo-se, portanto em evidência classe III. Por outro lado, a IRM foi avaliada de modo cego, fornecendo evidência classe I.

Outro estudo aberto de dois anos<sup>28</sup> comparou os resultados do tratamento com IFN β-1b (*Betaferon*) 28 MUI /semana SC com os do tratamento com acetato de glati-

râmer (*Copaxone*) 20 mg SC diário ou em dias alternados em 58 pacientes com EMRR. Este estudo revelou que os tratamentos com IFN β-1b (*Betaferon*) e acetato de glatirâmer (*Copaxone*) diário ou em dias alternados foram igualmente eficazes no controle dos surtos. O perfil de efeitos colaterais foi melhor no grupo com acetato de glatirâmer (*Copaxone*), contudo no grupo do IFN β-1b (*Betaferon*) observou-se menor progressão da incapacidade medida pelo EDSS.

O outro estudo, denominado *EVIDENCE*<sup>29</sup>, é um estudo aberto e randomizado de um ano que compara os resultados do uso de *Rebif* (IFN β-1a 132 µg/semana, SC) com os do uso de *Avonex* (IFN β-1a 30 µg/semana, IM), em 677 pacientes com EMRR. Os resultados das medidas clínicas e de IRM foram avaliados de modo cego (evidência classe I). Em um ano, o grupo tratado com dose mais alta (e mais frequentemente administrada) foi estatisticamente superior ao grupo de menor dose, tanto em relação à frequência dos surtos quanto às alterações da IRM. No entanto, quando se analisa isoladamente os dados referentes ao período entre o sétimo e o décimo segundo mês de tratamento os resultados não foram estatisticamente significantes<sup>30</sup>. Este estudo ainda não foi publicado em sua íntegra.

O desenho destes estudos *head-to-head* já realizados confunde o efeito dose do IFN β com o efeito da frequência de administração, pois em ambos, os parâmetros diferiram entre os dois braços de tratamento. Contudo, eles fornecem evidência classe I que a dose, a frequência de administração, ou ambos influenciam significativamente o efeito, pelo menos a curto prazo.

#### *Anticorpos neutralizantes contra o IFN β*

A frequência de anticorpos neutralizantes é menor durante o tratamento com IFN β-1a do que com IFN β-1b, e sua presença pode estar associada à redução da eficácia do tratamento<sup>31</sup>. Os dados existentes são ainda ambíguos, e a utilidade clínica de sua mensuração permanece incerta.

#### *Acetato de glatirâmer (Copaxone)*

Em 1987, Bornstein e col.<sup>32</sup> em estudo piloto (Classe I) com o acetato de glatirâmer (AG) demonstraram redução na frequência dos surtos (-76%; p<0.001) e da taxa de progressão de um ponto no EDSS (-60%; p=0.05). Em estudo multicêntrico placebo-controlado, duplo-cego, randomizado com 251 pacientes com EMRR com EDSS ≤ 5.0 e dois ou mais surtos nos últimos dois anos, Johnson e col.<sup>33,34</sup> relataram redução significativa dos surtos nos pacientes que receberam 20 mg de AG SC diariamente por cerca de três anos, em comparação com o grupo placebo. Este estudo demonstrou que o tratamento com AG reduz significativamente os surtos num período de mais de dois anos (-29%; p=0.007). O tratamento também mostrou redução na progressão do escore do EDSS, apesar deste resultado não ter sido estatisticamente significativo (-12%).

Comi e col.<sup>35</sup> realizaram estudo cooperativo europeu-canadense de curta duração, para verificar especificamente as medidas de IRM em pacientes em uso de AG. O estudo foi placebo-controlado e envolveu 249 pacientes com EMRR randomizados para receber placebo ou 20 mg de AG SC/dia, por nove meses (evidência classe I). O grupo tratado teve redução no número total de lesões com realce (-35%;  $p=0.001$ ). Este efeito terapêutico, contudo, foi protelado até o sexto mês após início do tratamento. Os pacientes tratados também tiveram uma redução na frequência de surtos (-33%;  $p=0.012$ ) e redução na média de mudança da carga de lesão em T2 (-8,3%;  $p=0.0011$ ) comparado com o placebo.

Johnson e col.<sup>36</sup>, em 2002, relatam a experiência com o uso prolongado do AG por oito anos. Foram estudados 142 pacientes com EMRR, inicialmente randomizados e monitorados mesmo após a quebra da fase duplo-cega. Todos os pacientes estavam em uso da droga ativa durante o intervalo de seguimento e foram comparados com controles de estudos publicados de história natural (evidência classe III). Os autores relataram estabilização do escore do EDSS e uma acentuada redução na taxa anual de surtos (1,49: <0,2) durante o seguimento. No entanto, como a frequência de pacientes que saíram do estudo foi elevada (cerca de 40%), há possibilidade que o coorte tenha sido auto-selecionado e, portanto, que o estudo possa ter sido influenciado a favor do efeito terapêutico<sup>19</sup>. Outro importante ponto observado foi que a taxa anual de surtos durante a fase duplo-cega foi significativamente menor ( $p<0,001$ ) em pacientes que continuaram que em pacientes que abandonaram o tratamento (0,78 e 1,23 surtos/ano, respectivamente). Igualmente, houve diferença significativa ( $p=0,003$ ) na porcentagem de pacientes que progrediram 1,5 pontos no EDSS durante a fase duplo-cega (40% entre os que continuaram, e 62% entre os que abandonaram o tratamento)<sup>19</sup>.

#### *Imunoglobulina humana intravenosa (IgIV)*

Alguns estudos preliminares não controlados mostraram efeito benéfico da IgIV no tratamento da EM. Fazekas e col.<sup>37</sup> relataram os resultados de um estudo cooperativo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado com 148 pacientes com EMRR (evidência classe I). Pacientes foram randomizados para receber tratamento com IgIV (0,15-0,2 g/Kg) ou placebo por dois anos. O tratamento com IgIV reduziu a taxa anual de surtos (-49%;  $p=0,006$ ) e a taxa de progressão de 1 ponto não confirmado do EDSS (estatisticamente não significativo).

Achiron e col.<sup>38</sup> trataram 40 pacientes com EMRR com IgIV (0,4g/Kg/dia por 5 dias e depois uma vez por mês por um dia) comparando os resultados em dois anos com grupo placebo. Houve significativa redução na taxa de surtos, porém nenhuma diferença significativa em relação à progressão da doença, medida pelo EDSS e pela IRM.

## REFERÊNCIAS

1. Beck RW. The optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol 1988;106:1051-1053.
2. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled, trial of corticosteroids in treatment of acute optic neuritis. New Engl J Med 1992;326:581-588.
3. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: the experience of the ONTT. Neurology 1997;49:1404-1413.
4. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. 1. Clinical effects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:511-516.
5. Burnham JA, Wright RR, Dreisbach J, Murray RS. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions. Neurology 1991;41:1349-1354.
6. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. Neurology 1998;51:529-34.
7. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic acute. Neurology 1998;52:239-245.
8. Zivadinov R, Rudick RA, DeMasi R, et al. Effect of intravenous methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2001;57:1239-1247.
9. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993;43:655-661.
10. Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing and relapsing multiple sclerosis: II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993;43:662-667.
11. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of MS: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995;45:1277-1285.
12. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996;39:285-294.
13. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996;43:79-87.
14. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta 1-a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology 1997;49:358-363.
15. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. Neurology 1999;53:679-686.
16. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1498-1504.
17. Li DKB, Paty DW, UBC MS/MRI Analysis Research Group, PRISMS Study Group. MRI results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a subcutaneously in MS. Ann Neurol 1999;46:197-206.
18. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1491-1497.
19. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, 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.
20. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. Neurology 2001;56:1496-1504.
21. Li DKB, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in SPMS: MRI results. Neurology 2001;56:1505-1513.
22. Cohen JA, Goodman AD, Heidenreich FR, et al. Results of IMPACT, a phase 3 trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS. Neurology 2001;56(Suppl 3): A148-A149.
23. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. and the CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:898-904.

24. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al and the ETOMS Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-1582.
25. PRISMS Study Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-1636.
26. European Study Group on interferon beta-1a (Avonex) in multiple sclerosis. Double-blind randomized multicenter dose-comparison study of interferon beta 1a (Avonex): rationale, design and baseline data. *Mult Scler* 2001;7:179-183.
27. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A et al. Every-other-day interferon beta 1b versus once-weekly interferon beta 1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicenter study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-1460.
28. Flechter S, Vardi J, Pollak L, Rabey JM. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta 1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 2002;197:51-55.
29. Coyle P. Results of comparative efficacy trial using two formulations of interferon beta-1a in RRMS. *J Neurol Sci* 2001;187(Suppl 1):S436.
30. Summary of Comparative Study of Rebif to Avonex and Orphan Exclusivity. Division of clinical trial design and analysis. Food and Drug Administration (FDA) . March 7,2002. On file at: <http://www.fda.gov/cber/review/ifnbsr030702r1.pdf>
31. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1266-1272.
32. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of COP 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987;317:408-414.
33. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276.
34. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998;50:701-708.
35. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on MRI measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:290-297.
36. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al., and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Results of the long-term (8-year) prospective, open label trial of Glatiramer Acetate for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58(Suppl 3):A458.
37. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-relapsing multiple sclerosis. Austrian immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997;349:589-593.
38. Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50:398-402.