

CONSENSO EXPANDIDO DO BCTRIMS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

III. Diretrizes baseadas em evidências e recomendações

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

RESUMO – Em razão dos avanços no conhecimento da esclerose múltipla (EM), dos novos critérios diagnósticos e ensaios terapêuticos publicados, a atualização e expansão das diretrizes para orientação do neurologista brasileiro em relação ao tratamento da EM se tornam necessárias. O *Consenso Expandido do BCTRIMS* enfatiza a individualização do tratamento a critério do neurologista, e a necessidade de informação do paciente quanto aos potenciais benefícios e riscos das drogas, assim como do *Consentimento Informado* e compromisso de realização de controles periódicos. Na ausência de evidências científicas favorecendo uma determinada droga o médico deve considerar o custo diferencial dos imunomoduladores ao fazer sua opção terapêutica. As várias situações clínicas e os diferentes agentes modificadores da doença, assim como as outras intervenções terapêuticas de eficácia no tratamento são consideradas à luz das classes de evidências científicas e dos tipos de recomendação, aceitos pela comunidade científica internacional. O *Consenso Expandido do BCTRIMS* pode servir de modelo para outros países em desenvolvimento.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose múltipla, tratamento, recomendações, imunointervenção.

The BCTRIMS Expanded Consensus on treatment of multiple sclerosis: III. Evidence and recommendation-based guidelines

ABSTRACT – There has been unprecedented advances in knowledge of multiple sclerosis (MS) in the last few years. A new set of criteria for its diagnosis and a bunch of recent clinical trials with disease-modifying agents (DMA) have been published. All of that has made it necessary to update and expand the previous consensus for MS treatment as formulated by the Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS) two years ago. The *BCTRIMS Expanded Consensus* emphasizes the need to (1) consider MS treatment on an individual basis; (2) educate patients about the potential benefits and risks of treatment; (3) monitor drugs side effects; (4) have a signed *Informed Consent Form*; (5) consider the relative cost of the drug. The various clinical possibilities and the indications of the DMA and other immunointerventions are considered according to classes of evidences and types of recommendations. The *BCTRIMS Expanded Consensus on Treatment of MS* may turn out to be a model to other developing countries.

KEY WORDS: multiple sclerosis, treatment, recommendation, immunointervention.

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 Susterilli 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 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), Vitor 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 Lana-Peixoto - Rua Padre Rolim 769/13º andar - 30130-090 Belo Horizonte MG - Brasil. E-mail: lanapma@uol.com.br

O Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS) tem entre suas finalidades, a orientação da classe médica brasileira e de órgãos governamentais em relação à assistência aos portadores de esclerose múltipla (EM) no Brasil. Portanto, o desenvolvimento de parâmetros clínicos e diretrizes, fundamentados no rigor científico e na relevância prática das evidências científicas disponíveis, constitui uma de suas mais importantes missões. Desde a publicação do Consenso do BCTRIMS¹ quanto ao uso de drogas imunomoduladoras no tratamento de EM, há dois anos, novos ensaios terapêuticos tem demonstrado, com diferentes forças de evidência, efeitos das drogas modificadoras da doença. Estas observações têm motivado instituições científicas como a *Federation Française de Neurologie*², a *American Academy of Neurology*³ e grupos internacionais⁴ a publicar análise dos dados existentes e sugerir diretrizes para a prática médica em seus países em relação à terapêutica da EM.

A oportunidade da revisão e da expansão do *Consenso do BCTRIMS*, até então vigente¹, foi ainda fortalecida pelas recentes Portarias do Ministério da Saúde⁵ que fazem incluir para dispensação gratuita aos portadores de EM todas as drogas imunomoduladoras disponíveis, respeitados os critérios estabelecidos de avaliação dos pacientes e de julgamento da indicação de seu uso⁵.

As numerosas lacunas no conhecimento da EM, as dificuldades em seu diagnóstico, principalmente devido à ausência de um marcador específico, os efeitos colaterais das atuais drogas empregadas em seu tratamento assim como a indeterminabilidade do tempo de seu uso, se so-

Quadro 1. Deliberações do Painel Internacional para o Diagnóstico da Esclerose Múltipla.

- O diagnóstico requer evidências objetivas de disseminação espacial e temporal.
 - Evidências clínicas objetivas significam presença de sinais clínicos. A história apenas não é suficiente.
 - A IRM pode contribuir para determinação de disseminação espacial e temporal.
 - O LCR (presença de bandas oligoclonais não correspondentes aos do soro e índice de IgG) e os PEV podem ser úteis no diagnóstico.
 - As categorias diagnósticas são: EM, Possível EM, Não EM.
 - Um surto (ataque, recorrência, crise) refere a um episódio subjetivo ou objetivo de distúrbio neurológico, julgado por um especialista, com duração mínima de 24 horas.
 - Os surtos são considerados como separados quando há intervalo mínimo de 30 dias entre seus inícios.
 - Os critérios de disseminação no espaço através da IRM são os definidos por Barkof et al.¹⁰ e Tintoré et al.¹¹.
 - Os critérios de disseminação no tempo estão delineados no Quadro 2.
-

am às limitações metodológicas dos vários ensaios terapêuticos realizados, principalmente a falta de uniformidade dos critérios de inclusão e as falhas das análises estatísticas de seus resultados³. Estas importantes limitações são algumas das razões que justificam extrema prudência do neurologista em sua decisão quanto ao início do tratamento e a seleção do agente a ser prescrito. Não menos importante, pelo menos em termos de saúde pública, é o elevado custo financeiro destes agentes, fazendo com que seguros de saúde e governos, mesmo em países desenvolvidos, imponham regras e limites à sua dispensação².

Em artigos acompanhantes, os principais ensaios terapêuticos usando drogas imunossupressoras, imunomoduladoras e outras medidas de imunointervenção são analisados e classificados de acordo com a sua força de evidência científica.

O propósito desta publicação é relatar o *Consenso Expandido do BCTRIMS*, aprovado na *Reunião do Consenso de Tratamento da Esclerose Múltipla*, em São Paulo,

Quadro 2. Critérios de disseminação temporal pela imagem por ressonância magnética.

1. Primeira IRM é feita três ou mais meses após o evento clínico:
 - a. Presença de lesão com realce ao gadolínio (Gd) (desde que em local diferente) preenche critério
 - b. Se não há lesão Gd+: repetir IRM três ou mais meses depois. Uma nova lesão em T2 ou uma lesão Gd+ preenche critério
 2. Primeira IRM é feita menos que três meses após o evento clínico:
 - a. Repetir IRM três ou mais meses após o evento. Se neste segundo exame houver lesão Gd+ o critério está satisfeito.
 - b. Se não houver lesão Gd+ uma terceira IRM deve ser ainda realizada, pelo menos três meses mais tarde. Uma nova lesão em T2 ou uma lesão Gd+ é suficiente para preencher critério
-

Quadro 3. Drogas e intervenções de eficácia na esclerose múltipla.

Adrenocorticotrofina (ACTH) e corticoesteróides

Drogas imunomoduladoras

Acetato de glatirâmer (*Copaxone*)

Interferon beta 1a (*Avonex*)

Interferon beta 1a (*Rebif*)

Interferon beta 1 b (*Betaferon*)

Drogas imunossupressoras

Azatioprina

Ciclofosfamida

Methotrexate

Mitoxantrone

Imunoglobulina humana endovenosa

Plasmaférese

Transplante autólogo de células tronco

nos dias 26 e 27 de abril de 2002. Este *Consenso Expandido* formula, com base nas classes de evidências científicas aceitas pela comunidade internacional^{6,7}, nas características vigentes da política de saúde do país, e em princípios definidos pela Organização Mundial de Saúde⁸ recomendações práticas aos neurologistas brasileiros em relação à abordagem e ao tratamento atual da EM.

A importância da esclerose múltipla no Brasil

A EM é doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) acometendo predominantemente adultos jovens e trazendo consigo, em adição ao sofrimento individual e familiar, grande sobrecarga econômica à sociedade, devido à perda de força de trabalho, a seu curso prolongado e ao elevado custo do tratamento.

Embora a distribuição e a caracterização clínica da EM no Brasil ainda não sejam bem conhecidas, recentes estudos de prevalência no municípios de São Paulo⁹ e Belo Horizonte¹⁰ revelaram taxas de 15/100.000 habitantes e 18/100.000 habitantes. Considerando que estes municípios possam refletir características étnicas e geográficas similares a toda região Sudeste do Brasil, a estimativa do número de pacientes portadores de EM vivendo nesta região do país supera o número absoluto de vários países europeus.

A avaliação dos custos da doença é difícil devido a uma série de variáveis, como diferenças de prevalências em várias regiões, curso clínico heterogêneo e diferenças qualitativas e quantitativas das intervenções médicas. Custos diretos incluem despesas com hospitalizações, medicamentos, honorários médicos e de pessoal paramédico, enquanto custos indiretos refletem faltas ao trabalho, perda de emprego, custos de serviços sociais e previdenciários. Nos Estados Unidos o custo anual médio por paciente é de cerca de 55.000 dólares, sendo que as novas drogas imunomoduladoras tem um custo anual estimado de 20.000 dólares¹¹. O custo da EM durante a vida de um paciente foi calculado em 1994, como sendo de 2,5 milhões de dólares¹¹.

Em nosso meio não há informações a respeito do custo da EM. No entanto, o gasto com as drogas imunomoduladoras para o tratamento da EM consome parcela significativa do orçamento das Secretarias de Saúde dos Estados destinado à compra de medicamentos. Em Minas Gerais a Secretaria de Saúde gastou no ano de 2001 R\$ 4.683.780,00 em medicamentos imunomoduladores para EM (8,54% do orçamento para compra dos 38 itens de Medicamentos Excepcionais – Portaria SAS/MS Nº 341 de 22/08/2001). (Dados fornecidos pela Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais).

Os critérios diagnósticos da esclerose múltipla

Desde 1983 quando os critérios do Comitê de Poser¹² foram publicados um grande avanço na compreensão da EM foi registrado principalmente devido ao uso da imagem por ressonância magnética (IRM).

Em 2000 um Painel Internacional para o Diagnóstico da Esclerose Múltipla¹³ decidiu criar novos critérios diag-

nósticos, incluindo a IRM como método auxiliar e definindo critérios de diagnóstico da forma progressiva primária. As principais deliberações do Painel estão dispostas no Quadro 1. O Painel Internacional adotou os critérios Barkhof e col.¹⁴ e de Tintoré e col.¹⁵ para definição de disseminação espacial pela IRM e estabeleceu critérios de disseminação temporal pela IRM (Quadro 2). As várias possibilidades de apresentação clínica e os requisitos para o diagnóstico da EM estão delineadas na Tabela 1.

Classificação das formas evolutivas da esclerose múltipla

A EM pode evoluir de diferentes maneiras. Em 1996, Lublin e col.¹⁶ definiram através de um consenso internacional as formas de evolução da doença. A *forma recorrente-remittente (EMRR)* – evolui em surtos bem individualizados que deixam ou não sequelas, não havendo progressão dos déficits entre os surtos. A *forma secundariamente progressiva (EMSP)* se caracteriza por uma fase precedente de recorrências e remissões seguida de progressão dos déficits sem surtos, ou com surtos subjacentes (*forma secundariamente progressiva com surtos*), havendo progressão dos déficits entre os surtos. A *forma primariamente progressiva (EMPP)* se caracteriza desde o início por doença progressiva evoluindo com ocasionais estabilizações e discretos períodos de melhora. A *forma progressiva-recorrente (EMPR)* se caracteriza desde o início por doença progressiva, porém intercalada por surtos claramente objetivos, com ou sem recuperação total; períodos entre os surtos caracterizados por contínua progressão.

A Intervenção modificadora da doença

Desde o estudo pioneiro de Miller e col.¹⁷, numerosos ensaios terapêuticos têm sido conduzidos, com drogas imunossupressoras e mais recentemente com agentes imunomoduladores. Outros métodos de tratamento incluindo plasmaférese e transplante autólogo de células tronco têm sido avaliados. O Quadro 3 relaciona as drogas e intervenções, atualmente disponíveis, que se mostraram de alguma eficácia no tratamento da EM.

Os agentes imunomoduladores foram incorporados ao arsenal terapêutico na EM após o estudo inicial do interferon beta-1b (*Betaferon*) realizado pelo *INFB Study Group*¹⁸, em 1993. Posteriormente ensaios terapêuticos com interferon beta-1a (*Avonex*¹⁹⁻²¹ e *Rebif*^{22,23}) e acetato de glatirâmer (*Copaxone*)²⁴⁻²⁶ demonstraram semelhante eficácia na redução da taxa de surtos. Estes agentes tem diferentes origens, características biológicas, vias e frequências de administração, e efeitos adversos (Tabela 2).

Os efeitos do interferon beta se devem (1) a diminuição da produção de interferon gama, aumento da produção da interleucina 10, e diminuição da relação TH1/TH2; (2) diminuição da permeabilidade da barreira hematoencefálica, por ação sobre as moléculas de adesão e metaloproteases; e (3) efeito sobre as células gliais²⁷. Por outro lado, a ação terapêutica do acetato de glatirâmer é principalmente devida à expansão de células Th2-específicas com propriedades imunoreguladoras²⁸.

Tabela 1. Critérios diagnósticos da esclerose múltipla (Painel Internacional).

Surtos (ataques)	Lesões objetivas	Requisitos adicionais para o diagnóstico
2 ou mais	2 ou mais	Nenhum, desde que não haja nenhuma explicação melhor para o quadro clínico
2 ou mais	1	Disseminação espacial pela IRM ^a ; ou então 2 ou mais lesões cerebrais à IRM (ou 1 no cérebro e 1 na medula) <i>junto a</i> LCR positivo; ou então aguardar outro surto clínico
1	2 ou mais	Disseminação temporal pela IRM ^b ou aguardar outro surto clínico
1	1 (Síndrome clínica isolada)	1) Disseminação espacial pela IRM ^a , ou então 2 ou mais lesões à IRM e LCR positivo <i>junto a</i> 2) Disseminação temporal pela IRM ^b ou aguardar outro surto clínico
Progressão insidiosa sugestiva de EM (Forma primária progressiva)		LCR positivo, <i>junto a</i> : 1) Disseminação espacial pela IRM demonstrada por 9 ou mais lesões cerebrais em T2, ou por 2 ou mais lesões medulares, ou por 4-8 lesões cerebrais e uma medular; ou por anormalidade típica do PEV associada a 4-8 lesões cerebrais, ou < 4 lesões cerebrais e 1 medular 2) Disseminação temporal demonstrada pela IRM ^b ou por progressão continuada por 1 ano

^aDisseminação espacial pela IRM conforme os critérios de Barkhof et al. e de Tintoré et al. ^bDisseminação temporal pela IRM conforme delineado no Quadro 2.

Tabela 2. Características das drogas imunomoduladoras na esclerose múltipla.

	IFNβ1b Betaferon	IFNβ 1a Avonex	IFNβ 1a Rebif	Acetato de Glatirâmer Copaxone
Origem	Escherichia coli	Ovário de hamster	Ovário de hamster	Polipeptídeo sintético
Dose	8 MUI (250 µg)	30 µg (6 MUI)	22 µg (6 MUI) 44 µg (12 MUI)	20 mg
Via de administração	Subcutânea	Intramuscular	Subcutânea	Subcutânea
Frequência de administração	Dias alternados	01 vez por semana	03 vezes por semana	Diária
Indicação	EMRR EMSP com surtos	EMRR	EMRR	EMRR
Contraindicações	Gravidez Depressão grave Idéias suicidas Epilepsia não controlada Insuficiência hepática Hipersensibilidade à droga ou à albumina humana	Idem	Idem	Hipersensibilidade à droga
Efeitos adversos	Reações locais, síndrome gripal, aumento da espasticidade, linfopenia, depressão, idéias suicidas	Idem	Idem	Reações locais

MUI, milhões de unidades internacionais; EMRR, esclerose múltipla recorrente-remitente; EMSP, esclerose múltipla secundariamente progressiva; * Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais.

O CONSENSO EXPANDIDO PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Com base na análise das classes de evidências e dos tipos de recomendação dos vários ensaios terapêuticos até aqui publicados (vide os artigos acompanhantes), diretrizes de conduta podem ser delineadas para diferentes situações clínicas. Estas diretrizes serão periodicamente revistas e modificadas a medida que novas evidências científicas sobre o tratamento da EM estiverem disponíveis.

1. Quem deve tratar a EM

O tratamento da EM deve ser conduzido exclusivamente por médico neurologista com experiência na área e em centros médicos com recursos para estabelecimento do diagnóstico diferencial. O uso dos critérios diagnósticos do Painel Internacional¹³ e a classificação das formas evolutivas da doença segundo Lublin e col.¹⁶ são fortemente recomendados.

2. O tratamento dos surtos

Os surtos da EM podem ser tratados com pulsoterapia de metilprednisolona endovenosa para acelerar a recuperação funcional. (Evidências Classes I e II e Recomendação Tipo A).

3. O tratamento da forma recorrente-remitente

3.1. A decisão quanto ao início do tratamento deve ser julgada individualmente considerando que (1) o benefício das drogas imunomoduladoras na EM é modesto; (2) as medidas das taxas de recorrência e de gravidade da doença usadas nos ensaios terapêuticos tem relação incerta com a incapacidade causada pela doença a longo prazo; (3) não há dados que mostram que o tratamento modifica o tempo para desenvolvimento da forma secundariamente progressiva; (4) alguns pacientes desenvolverão importantes efeitos colaterais das drogas; e (5) alguns pacientes têm curso benigno mesmo sem usar qualquer terapêutica específica.

3.2. É aceitável não iniciar tratamento com imunomoduladores em pacientes com surtos muito brandos e infrequentes, recomendando-se, no entanto, que nestes casos a decisão deva ser reavaliada anualmente, ou quando houver modificação do quadro clínico.

3.3. O tratamento com imunomoduladores pode ser considerado: (1) Após uma primeira crise desde que o diagnóstico de EM seja estabelecido pela presença de disseminação espacial e temporal conforme definidas pelo Painel Internacional¹³. (2) Em pacientes com EMRR; (3) Em pacientes com EMSP e presença de surtos (Evidência Classe I e Recomendação Tipo A).

3.4. Antes da prescrição dos agentes modificadores da doença, o paciente (e por vezes seu cuidador) deve ser informado quanto aos potenciais benefícios e riscos do tratamento e assinar *Termo de Consentimento Informado*⁵.

3.5. O paciente deve se submeter a avaliações periódicas, incluindo exame hematológico e da função hepática.

3.6. Não há imunomodulador de escolha. O acetato de glatirâmer e os interferons beta-1a e beta-1b podem ser prescritos para pacientes com EMRR, a critério do médico neurologista assistente (Evidência Classe I e Recomendação Tipo A).

3.7. Na ausência de evidências favorecendo o uso de um determinado imunomodulador o custo do tratamento deve ser considerado.

3.8. Há conflito dos resultados dos estudos da relação entre as doses do interferon beta-1a (Rebif) e beta-1a (Avonex) e a resposta terapêutica (Evidências Classes I e II).

3.9. A via de administração dos interferons beta não parece de importância em sua eficácia (Evidência Classe II e Recomendação Tipo B).

3.10. Os interferons beta administrados por via subcutânea podem apresentar maior antigenicidade e portanto, maior produção de anticorpos. Não há evidências que o acetato de glatirâmer induza a produção de anticorpos neutralizantes.

3.11. Os efeitos biológicos dos anticorpos neutralizantes são ainda incertos, mas sua presença pode estar relacionada à redução de eficácia da droga (Recomendação Tipo C).

3.12. A utilidade clínica da dosagem dos anticorpos neutralizantes é desconhecida (Recomendação Tipo U).

3.13. As mulheres em idade gestacional, em uso de interferon beta, devem usar meios anticoncepcionais seguros, e a medicação deve ser interrompida em caso de planejamento de gestação. Efeitos nocivos do acetato de glatirâmer na gestação não foram encontrados em animais. Os efeitos dos agentes modificadores da doença sobre o aleitamento não são conhecidos (Recomendação Tipo U).

3.14. O agente imunomodulador não deve ser interrompido durante o tratamento de um surto da doença.

3.15. É aceitável em situações especiais a prescrição de associação de drogas imunomoduladoras e imunossupressoras.

3.16. O tratamento deve ser continuado por prazo indeterminado a menos que haja evidências de sua ineficácia, de efeitos colaterais intoleráveis ou de riscos em sua continuação.

4. O tratamento das formas progressivas

4.1. O interferon beta-1b é útil na EMSP com surtos (Evidência Classe I e Recomendação Tipo A). Sua eficácia na forma EMSP sem surtos é incerta (Recomendação Tipo U).

4.2. O mitoxantrone pode ser útil na forma agressiva da EM caracterizada por surtos frequentes, aumento mínimo de dois pontos no EDSS em um ano, e presença de lesões com realce de gadolínio à IRM.² (Evidências Classes II e III).

4.3. É possível que o methotrexate modifique favoravelmente o curso da EMSP (Evidência classe I e Tipo de Recomendação C).

4.4. Nenhuma droga se mostrou eficaz no tratamento da EMPP até o presente.

5. O emprego de outros agentes e métodos terapêuticos

5.1. A azatioprina pode reduzir o número de surtos (Evidências Classe I e Classe II; Recomendação tipo C). Seu efeito sobre a progressão da incapacidade não foi demonstrado (Recomendação Tipo U).

5.2. A cladribina parece não modificar favoravelmente o número de surtos ou a progressão da incapacidade (Evidência Classe II e Recomendação Tipo C).

5.3. A ciclofosfamida não parece modificar o curso da forma progressiva da EM (Evidência Classe I e Recomendação Tipo B). Pacientes jovens podem se beneficiar com tratamento por pulso endovenoso seguido de administração periódica (Evidência Classe III e Recomendação Tipo U).

5.4. A ciclosporina pode ter algum benefício na forma progressiva da EM (Evidência Classe I e Recomendação Tipo C). No entanto, a relação risco/benefício, considerando a frequente nefrotoxicidade e outros efeitos adversos, torna seu uso inaceitável (Recomendação Tipo B).

5.5. A imunoglobulina endovenosa pode reduzir a intensidade e o número de surtos (Evidências Classes I e II e Recomendação Tipo C), mas parece ser de pouco benefício na progressão da doença (Recomendação Tipo C).

5.6. A plasmáfereze se mostrou de pouco valor no tratamento da EM (Evidências Classe I, Classe II e Classe III, Recomendação Tipo A).

5.7. O transplante autólogo de células tronco é um método recente de tratamento das formas graves da doença cuja eficácia ainda é incerta (Evidência Classe IV e Recomendação Tipo U).

REFERÊNCIAS

- Tilbery CP, Moreira MA, Mendes MF, Lana-Peixoto MA and The Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - BCTRIMS. Recomendações quanto ao uso de drogas imunomoduladoras na esclerose múltipla. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:769-776.
- Société Française de Neurologie. Conference de Consensus sur la Sclérose en Plaques. Rev Neurol (Paris) 2001;157:902-1192.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, 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.
- Freedman MS, Blunhardt LD, Brochet B, et al. International consensus on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2002;8:19-23.
- Secretaria de Assistência à Saúde, Ministério da Saúde. Portarias nº 97 e 98. Diário Oficial da União 23 de março de 2001.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, 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 betaferon. Neurology 1994;44:1537-1540.
- WHO Working Group in Multiple sclerosis. Multiple sclerosis and public health: education and management implications. Geneva: World Health Organization, 1999:6-11.
- Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, et al. the prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brasil, 1997. Acta Neurol Scand 2001;104:208-213.
- Lana-Peixoto MA, Frota ERC, Campos GB, Botelho CM, Aragão AL, Monteiro L. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. Multiple Sclerosis. Submetido para publicação.
- Whetten-Goldstein K, Sloan F, Conover C, Viscusi K, Kulas B, Chesson H. The economic burden of multiple sclerosis. MS Management 1996;3:33-338.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-231.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121-127.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria and first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997;120:2059-2064.
- Tintoré M, Rovira M, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes; comparisons of different MRI imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2000;21:702-706.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical trials of New Agents in Multiple sclerosis. Neurology 1996;46:907-911.
- Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis: treatment of acute exacerbations with corticotrophin (ACTH). Lancet 1961; 2:1120-1122.
- 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.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 1996;39:285-294.
- 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.
- 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.
- PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1498-1504.
- 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.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1995; 45:1268-1276.
- 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.
- 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.
- Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. Neurology 1998;51:682-689.
- Duda PW, Schimied MC, Cook SL, Krieger JJ, Hafler DA. Glatiramer acetate (Copaxone): degenerate Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. J Clin Invest 2000; 105:967-976.