

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 01/2016

**Eficácia e segurança da betainterferona 1a 30 mcg
intramuscular no tratamento de esclerose múltipla**

**Efficacy and safety of intramuscular betainterferon 1a 30mcg
for the treatment of Multiple Sclerosis**

**Eficacia y seguridad del interferon beta 1a 30 mcg intramuscular
para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

Belo Horizonte - MG
Agosto - 2016

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2015. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Farm. Isabela Maia Diniz
Pós-graduação em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica/UFMG

Ma. Lívia Lovato Pires de Lemos
CCATES/UFMG

Ma. Isabella Piassi Godói
CCATES/UFMG

Ma. Marina Morgado Garcia
CCATES/UFMG

Farm. Gustavo Simões Santos Leal
Pós-graduação em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior
Departamento Farmácia Social– FAFAR/UFMG
Coordenador CCATES/UFMG

Prof. Francisco de Assis Acúrcio
Departamento Farmácia Social– FAFAR/UFMG
Coordenador CCATES/UFMG

Prof.^a Juliana Alvares
Departamento Farmácia Social– FAFAR/UFMG
Coordenador CCATES/UFMG

Prof.^a Alessandra Maciel
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais -
FCMMG
CCATES/UFMG

Ma. Renata C. R. Macedo do Nascimento
CCATES/UFMG

Dr. Rodrigo Kleinpaul
Centro de Investigação em Esclerose Múltipla/
HC/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Forte contra a tecnologia

Tecnologia: Betainterferona 1a 30 µg intramuscular uma vez por semana (βIFN-1a-30µg-IM)

Indicação: Tratamento de pacientes com esclerose múltipla

Caracterização da tecnologia: A betainterferona 1a 30 µg é uma citocina capaz de se ligar a receptores específicos na superfície da célula e viabilizar atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. É aplicada uma vez por semana por via intramuscular.

Pergunta: βIFN-1a-30µg-IM é tão eficaz e segura quanto às demais βIFN, também fornecidas pelo Sistema Único de Saúde, quais sejam as betainterferonas 1a 22 e 44 µg subcutâneas três vezes por semana (βIFN-1a-22µg-SC e βIFN-1a-44µg-SC) e a betainterferona 1b 300 µg subcutânea de 48 em 48 horas (βIFN-1a-300µg-SC)?

Busca e qualidade das evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte sobre a eficácia, efetividade e segurança das βIFN no tratamento de pacientes com esclerose múltipla foram incluídos. Estudos de corte transversal foram considerados elegíveis devido à carência de resultados de adesão nos estudos de coorte. Os ensaios clínicos randomizados e as revisões sistemáticas foram avaliados segundo o sistema GRADE e os estudos observacionais segundo os parâmetros de Newcastle-Ottawa. Também buscou-se por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e guias terapêuticos em websites da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e de agências internacionais. O custo do tratamento mensal foi calculado considerando-se as doses recomendadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde (2015) e o Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas três revisões sistemáticas, cinco ensaios clínicos randomizados, treze coortes prospectivas e dois estudos transversais. βIFN-1a-22/44µg-SC e βIFN-1a-300µg-SC foram superiores à βIFN-1a-30µg-IM para os desfechos de taxa de recaídas, alteração na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) e avaliação das lesões cerebrais pela ressonância magnética. Resultados de segurança favoreceram o uso de βIFN-1a-30µg-IM, com exceção da ocorrência de sintomas de gripe. Esses resultados foram obtidos em revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados randomizados e em estudos de coorte. Os estudos observacionais revelaram maior adesão à βIFN-1a-30µg-IM em comparação aos demais imunomoduladores (betainterferonas e glatirâmer), apesar de alguns resultados não apresentarem significância estatística entre os grupos controle e intervenção. Acompanhamento de pacientes em um dos estudos transversais revelou não haver diferença entre os medicamentos quanto à adesão no mês anterior à entrevista, após dois anos de seguimento. A qualidade das revisões sistemáticas variou

de moderada a alta, dos ensaios clínicos de baixa a moderada e dos estudos observacionais de baixa a alta. A maioria dos estudos foi financiada por indústrias farmacêuticas. O custo estimado do tratamento mensal foi de R\$ 4.600,80; R\$ 7.676,31; R\$ 8.733,11; R\$4.851,53 para β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC e β IFN-1a-300 μ g-SC, respectivamente.

Recomendações: A inferioridade da β IFN-1a-30 μ g-IM frente às demais betainterferonas não compensa, em termos clínicos, a comodidade de uma aplicação por semana e o seu custo inferior, uma vez que o objetivo do tratamento da EM é reduzir a ocorrência de surtos e, conseqüentemente, diminuir a velocidade da progressão da doença. Portanto, tendo em vista a efetividade do tratamento, a existência de alternativas terapêuticas que apresentam melhor relação entre custo e efetividade e, principalmente, os benefícios esperados para os pacientes, recomenda-se uma revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla do Sistema Único de Saúde. Recomenda-se ainda ampla divulgação, entre os profissionais envolvidos no tratamento e os pacientes dos motivos que levaram a qualquer que seja a alteração do PCDT, de modo a garantir transparência e dar a todos a certeza de que não haverá quaisquer prejuízos para os usuários do SUS.

ABSTRACT

Strength of Recommendations: Strong against technology

Technology: Beta interferon 1a 30 ug intramuscularly once a week (β IFN-1a-30 μ g-IM)

Indication: Treatment of patients with Multiple Sclerosis

Technology Characterization: The beta interferon 1a 30 ug is a cytokine capable of binding to specific receptors on the cell surface and enable antiviral activity, antiproliferative and immunomodulatory. It is applied once per week intramuscularly.

Question: β IFN-1a-30 μ g-IM is as effective and safe as the other β IFN also provided by the National Health System, which are the betainterferonas first 22:44 ug subcutaneous three times a week (β IFN-1a-22 μ g-SC and β IFN-1a-44 μ g-SC) and betainteferona 1b subcutaneous 300 ug of 48 in 48 hours (β IFN-1a-300 μ g-SC)?

Search and analysis of scientific evidence: The databases were searched The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via PubMed), LILACS and Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Systematic reviews of randomized controlled trials, randomized controlled trials and cohort studies on the efficacy, effectiveness and safety of β IFN in the treatment of patients with multiple sclerosis were included. Cross-sectional studies were considered eligible due to lack of adherence results in cohort studies. Randomized clinical trials and systematic reviews were evaluated according to the GRADE system and observational studies according to the parameters of Newcastle-Ottawa. Also sought is for health technology assessments (HTA) and therapeutic guidelines on websites of the National Commission on Technology Incorporation in SUS (CONITEC) and international agencies. The cost of monthly treatment was calculated considering the doses recommended by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Multiple Sclerosis of the Ministry of Health (2015) and the Maximum Price of Sale to the Government of the Pharmaceutical Market Regulation Chamber of the National Health Surveillance Agency.

Summary of results of selected studies: We included three systematic reviews were included five randomized clinical trials, thirteen prospective cohort studies and two cross-sectional studies. β IFN-1a-22 / 44 μ g-SC and β IFN-1a-300 μ g-SC were higher than the β IFN-1a-30 μ g-IM for the relapse rate outcomes, change in Expanded Disability Scale Status (EDSS) and evaluation of brain injuries by MRI. safety results favored the use of β IFN-1a-30 μ g-IM, except for the occurrence of flu symptoms. These results were obtained from systematic reviews, randomized controlled trials and cohort studies. Observational studies revealed greater adherence to β IFN-1a-30 μ g-IM compared to other immunomodulators (betainterferonas and glatiramer), although some results do not show statistical significance between the control and intervention groups. Monitoring of patients in one of the cross-sectional studies revealed no difference between the medicines as the membership in the month prior to the interview, after two years of follow-up. The quality of systematic reviews ranged from moderate to high, clinical trials of low to moderate and observational studies from low to high. Most of the studies were funded by pharmaceutical companies. The estimated

cost of monthly treatment was R \$ 4,600.80; R \$ 7,676.31; R \$ 8,733.11; R \$ 4,851.53 for β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC and β IFN-1a-300 μ g-SC, respectively.

Recommendations: The inferiority of β IFN-1a-30 μ g-IM against other betainterferonas does not compensate in clinical terms, the convenience of one application per week and its lower cost, since the goal of treatment of MS is to reduce the occurrence of outbreaks and thus slow the progression of the disease. Therefore, in view of the effectiveness of the treatment, the existence of therapeutic alternatives that have better relationship between cost and effectiveness and, above all, the expected benefits for patients, it is recommended a review of the Clinical Protocol and Multiple Sclerosis Therapeutic Guidelines System single Health. It is also recommended wide dissemination among the professionals involved in the treatment and patients of the reasons that led to whatever changes the PCDT, to ensure transparency and to give everyone the assurance that there will be no losses for users of SUS.

RESUMEN EJECUTIVO

Intensidad de recomendaciones: Fuerte contra la tecnología

Tecnología: El interferón beta 1a 30 ug por vía intramuscular una vez por semana (β IFN-1a-30 μ g-IM)**Indicação:** Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple

Indicación: Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple

Caracterización de Tecnología: El interferón beta 1a 30 ug es una citoquina capaz de unirse a receptores específicos en la superficie celular y permitir la actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Se aplica una vez por semana por vía intramuscular.

Pregunta: ¿ β IFN-1a-30 μ g-IM es tan eficaz y segura como la otra β IFN también proporcionada por el Sistema Nacional de Salud, que son los primeros betainterferonas 22:44 ug subcutánea tres veces a la semana (β IFN-1a-22 μ g-SC y β IFN-1a-44 μ g-SC) y 1b betainterferona subcutánea de 300 ug de 48 en 48 horas (β IFN-1a-300 μ g-SC)?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó la búsqueda en Medline (através de Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, EMBASE e LILACS. Las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios, ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes sobre la eficacia, efectividad y seguridad de β IFN en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple se incluyeron. Se consideraron los estudios transversales elegibles debido a la falta de resultados de adhesión en estudios de cohortes. Los ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas se evaluaron de acuerdo con el sistema de grado y estudios de observación de acuerdo con los parámetros de Newcastle-Ottawa. También es buscado para las evaluaciones de tecnologías sanitarias (HTA) y las pautas terapéuticas en los sitios web de la Comisión Nacional de Tecnología Incorporación en el SUS (CONITEC) y los organismos internacionales. El costo del tratamiento mensual se

calcula teniendo en cuenta las dosis recomendadas por el protocolo clínico y directrices terapéuticas para la esclerosis múltiple del Ministerio de Salud (2015) y el precio máximo de venta al Gobierno de la Cámara de Regulación del Mercado de Productos Farmacéuticos de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron tres revisiones sistemáticas se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorios, trece estudios de cohorte prospectivos y dos estudios transversales. β IFN-1a-22 / 44 μ g-SC y β IFN-1a-300 μ g-SC fueron superiores a la β IFN-1a-30 μ g-IM para los resultados de tasa de recaídas, cambio de estado Ampliado Escala de Discapacidad (EDSS) y la evaluación de las lesiones cerebrales por resonancia magnética. Los resultados de seguridad favorecieron el uso de β IFN-1a-30 μ g-IM, a excepción de la aparición de los síntomas de la gripe. Estos resultados se obtuvieron a partir de revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes. Los estudios observacionales revelaron una mayor adhesión a β IFN-1a-30 μ g-IM en comparación con otros inmunomoduladores (betainterferonas y glatiramer), aunque algunos resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y de intervención. El seguimiento de los pacientes en uno de los estudios transversales no reveló ninguna diferencia entre los medicamentos como el número de miembros en el mes anterior a la entrevista, después de dos años de seguimiento. La calidad de las revisiones sistemáticas varió de moderado a alto, los ensayos clínicos de baja a moderada y los estudios observacionales de bajo a alto. La mayoría de los estudios fueron financiados por las compañías farmacéuticas. El costo estimado del tratamiento mensual fue de R \$ 4,600.80; R \$ 7,676.31; R \$ 8,733.11; R \$ 4,851.53 para β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC y β IFN-1a-SC-300 μ g, respectivamente.

Recomendaciones: La inferioridad de β IFN-1a-30 μ g-IM contra otros betainterferonas no compensa, en términos clínicos, la conveniencia de una aplicación por semana y su menor coste, ya que el objetivo del tratamiento de la esclerosis múltiple es reducir la ocurrencia de brotes y así disminuir la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, en vista de la eficacia del tratamiento, la existencia de alternativas terapéuticas que tienen una mejor relación entre coste y eficacia y, sobre todo, los beneficios esperados para los pacientes, se recomienda una revisión del Protocolo Clínico y múltiple pautas terapéuticas Sistema de esclerosis Salud sola. también se recomienda una amplia difusión entre los profesionales implicados en el tratamiento y los pacientes de las razones que llevaron a lo que cambia el PCDT, para garantizar la transparencia y para que todos tengan la seguridad de que no habrá pérdidas para los usuarios de SUS.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
β IFN-1a-22/44 μ g-SC	Betainterferona 1-a 22/44 μ g, via subcutânea
β IFN-1a-30 μ g-IM	Betainterferona 1-a 30 μ g, via intramuscular
β IFN-1b-300 μ g-SC	Betainterferona 1-a 300 μ g, via subcutânea
BCTRIMS	Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e Doenças Neuroimunológicas
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIEM	Centro de Investigações em Esclerose Múltipla
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia
ECR	Ensaio Clínico Randomizados
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerose Múltipla
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida Humana
LEMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
MSSS	Multiple Sclerosis Score Gravidade
PTC	Parecer Técnico Científico
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	11
2. PERGUNTA.....	12
3. INTRODUÇÃO	13
3.1. Descrição da condição clínica	13
3.2. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais	16
3.3. Diagnóstico de esclerose múltipla	17
3.4. Avaliação da atividade da esclerose múltipla.....	18
3.5. Tratamento de esclerose múltipla.....	20
3.5.1. Descrição da tecnologia avaliada.....	22
3.5.2. Descrição das alternativas terapêuticas.....	23
3.6. Custo do tratamento	25
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	27
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	28
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	30
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	34
7.1. Revisões Sistemáticas	34
7.2. Ensaios Clínicos Randomizados	39
7.3. Estudos de coorte longitudinal	44
7.4. Estudos de transversais	61
8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIA EM SAÚDE.....	65
9. RECOMENDAÇÕES.....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ADENDO 1 - RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS	77
ADENDO 2 - RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS	79
ADENDO 3 - RESULTADOS DAS COORTES INCLUÍDAS.....	84



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

ANEXO 1 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	90
--	----

1. CONTEXTO

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão.

Recentemente, foram fomentadas discussões pela Comissão Nacional para a Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) acerca da avaliação da eficácia e segurança da β IFN-1a-30 μ g-IM e, principalmente, do possível desinvestimento deste medicamento do Sistema Único de Saúde (SUS), a partir de estudos que demonstram a não similaridade terapêutica de β IFN-1a-30 μ g-IM comparado a β IFN-1a-22/44 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC, medicamentos de 1ª linha de tratamento para esclerose múltipla. Com isso, realizou-se uma consulta pública com a participação de 5000 pessoas, dentre elas pacientes, familiares e cuidadores, a fim de melhor avaliar a manutenção de β IFN-1a-30 μ g-IM entre os medicamentos disponíveis gratuitamente pelo sistema público de saúde brasileiro.

Neste contexto, o CCATES elaborou o presente parecer técnico científico de caráter informativo, a fim de subsidiar futuras discussões sobre a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da β IFN-1a-30 μ g-IM no tratamento de pacientes com esclerose múltipla e, principalmente, auxiliar nas demais ponderações a respeito do seu possível processo de desinvestimento pelo SUS.

Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia, efetividade, segurança e adesão ao tratamento relacionadas ao uso da betainterferona 1a 30 µg para o tratamento da esclerose múltipla. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação se encontra no Quadro 1.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).

População	Pacientes portadores de esclerose múltipla
Intervenção	Betainterferona 1a 30 µg intramuscular (βIFN-1a-30µg-IM)
Comparações	Betainterferona 1a 22/44 µg (βIFN-1a-44µg-SC) Betainterferona 1b 300 µg (βIFN-1a-300µg-SC)
Desfechos (outcomes)	<p>Primários:</p> <p>Eficácia Diminuição da progressão da incapacidade – EDSS Diminuição da frequência de exacerbações clínicas Diminuição do número de lesões cerebrais ativas</p> <p>Efetividade Diminuição da progressão da incapacidade – EDSS Diminuição da frequência de exacerbações clínicas</p> <p>Segurança Alterações de enzimas hepáticas Alterações sanguíneas Alterações cutâneas Sintomas de gripe</p> <p>Secundário:</p> <p>Adesão Interrupção do tratamento</p>

Pergunta: βIFN-1a-30µg-IM é tão eficaz e segura quanto às demais βIFN, também fornecidas pelo Sistema Único de Saúde, quais sejam as betainterferonas 1a 22 e 44 µg subcutâneas três vezes por semana (βIFN-1a-22µg-SC e βIFN-1a-44µg-SC) e a betainterferona 1b 300 µg subcutânea de 48 em 48 horas (βIFN-1b-300µg-SC)?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Descrição da condição clínica

A esclerose múltipla (EM) caracteriza-se pelo acometimento do sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação (OLIVEIRA & SOUZA, 1998; BRASIL, 2015). É uma doença autoimune, neurológica, crônica e multifatorial, cujos aspectos etiológicos ainda são desconhecidos (KURTZKE *et al.*, 1968; OLIVEIRA & SOUZA, 1998; KAKALACHEVA & LÜNEMANN, 2011; MACHADO *et al.*, 2012).

O quadro clínico manifesta-se geralmente por surtos ou ataques agudos, que entram em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia), deixando mais ou menos sequelas. A necessidade do paciente apresentar dois surtos para o diagnóstico foi substituída por 1(um) surto associado à progressão de lesões pela ressonância magnética (RM) (novas lesões ou surgimento de impregnação pelo gadolínio em lesões anteriormente não impregnadas, ou aumento do tamanho de lesões prévias), após o primeiro surto (BRASIL, 2015).

Os sintomas relacionados à EM são divididos em motores, sensoriais, visuais e vésico-intestinais. Os principais sintomas motores incluem espasticidade, espasmos reflexos, contraturas, distúrbio da marcha, fadiga, sintomas cerebelares e bulbares como déficit de equilíbrio, nistagmo (oscilações rítmicas repetidas e involuntárias em um ou ambos os olhos), tremor intencional (tremor exarcebado e direcionado a um alvo), dificuldade de deglutir e respirar (MACHADO *et al.*, 2012).

Dentre os sintomas sensoriais destacam-se hipoestesia (redução da sensibilidade ao toque), parestesia (sensações cutâneas como formigamento, frio ou queimação nas extremidades), disestesia (enfraquecimento ou alterações da sensibilidade, especialmente do tato) e dor músculo-esquelética. Para os sintomas visuais são relatados diminuição da acuidade, diplopia, escotoma e dor ocular. Os sintomas vésico-intestinais caracterizam-se por retenção urinária, incontinência de urgência

e/ou aumento da frequência urinária e constipação (OLIVEIRA & SOUZA, 1998; MACHADO *et al.*, 2012).

Além das alterações mensuráveis, alterações neuropsiquiátricas como ansiedade e estresse, relacionados com o curso imprevisível da doença, bem como a depressão, são comuns (LIMA, 2008; FAZZITO *et al.*, 2009; MACHADO, 2012). A fadiga, ou a dificuldade fisiopatológica em manter a contração muscular, é um dos sintomas mais frequentes e incapacitantes da EM, atingindo de 75 a 90% dos pacientes (MENDES, 2000).

A evolução clínica da EM, pode ser classificada em quatro subtipos: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP) (MOREIRA, 2000; LEON, 2007; MACHADO *et al.*, 2012; BRASIL, 2015). A forma mais comum é EM-RR, representando aproximadamente 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos, após 10 anos do diagnóstico, em casos sem tratamento. As formas EM-PP e EM-PP com surto representam cerca de 10% a 15% de todos os casos (MOREIRA, 2000; LEON, 2007; MACHADO *et al.*, 2012; BRASIL, 2015) (Figura 1).

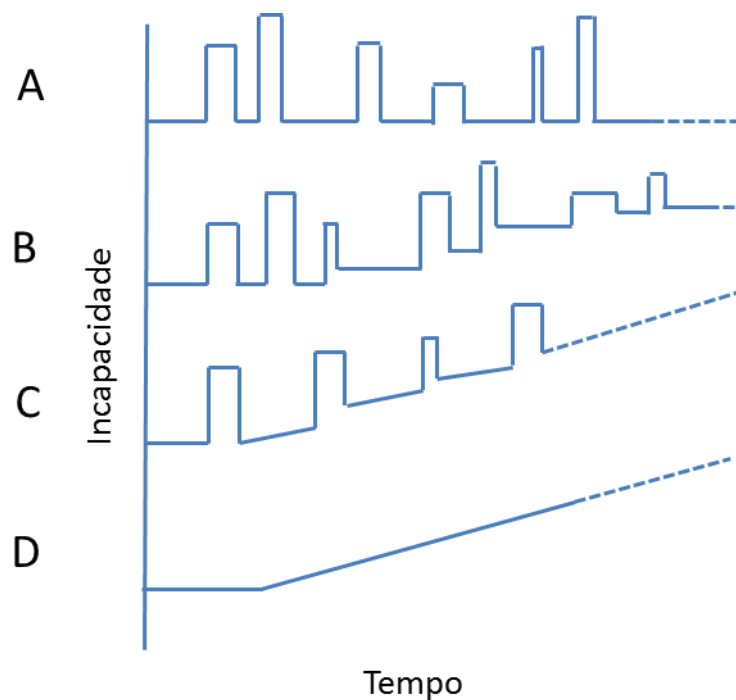


Figura 1. Apresentações da esclerose múltipla. A, remitente-recorrente (EM-RR); B, secundariamente progressiva (EM-SP); C, primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto); D, primariamente progressiva (EM-PP). **Fonte:** Elaborado pelo próprio autor

Em um estudo realizado na Escócia por Phadke (1987), em período anterior ao desenvolvimento das betainterferonas e glatirâmer, verificaram-se 216 mortes em pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla, com idade média de 25,5 anos. Observou-se um maior tempo de sobrevivência em pacientes mais jovens, comparados aos mais velhos. Dentre os participantes deste estudo, 55% necessitaram de internação devido a transtornos psiquiátricos ao longo do período de observação de 10 anos, e 84% tiveram problemas urinários em algum estágio. Um terço dos pacientes morreu em casa e dois terços em hospital. Contudo, apenas um terço dos pacientes necessitou de cuidados hospitalares de longo prazo (superior a três meses) (PHADKE, 1987).

Estudo realizado por Marrie *et al* (2014), em 5.797 indivíduos com diagnóstico de EM, verificou que, dentre as principais causas de hospitalização em pacientes com EM, 1541 (14,5%) foram decorrentes de transtornos do aparelho digestivo e 1106 (10,4%) do sistema circulatório. Neste mesmo estudo foi relatado que os portadores com EM apresentaram mais hospitalizações relacionadas às doenças do sistema nervoso, doenças da pele, infecções, doenças do aparelho geniturinário e lesões quando

comparados a indivíduos sem diagnóstico por qualquer doença desmielinizante (MARRIE *et al.*, 2014).

No estudo realizado por Phadke (1987), 72% dos óbitos foram devidos a complicações diretamente relacionadas à EM, 12% à doença maligna hematológica ou sistêmica e 19% à doença ateromatosa coronariana. Dos pacientes que morreram devido a complicações de esclerose múltipla, 55% foram relacionadas à broncopneumonia, 1% de septicemia, 15% de infarto do miocárdio, 4% de embolia pulmonar, e os 15% restantes por outras condições diversas, tais como hemorragia gastrointestinal, gangrena das pernas, pneumotórax e asfixia por inalação (PHADKE, 1987).

3.2. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A EM ocorre mais frequentemente em adultos com idade entre 20 e 40 anos (KAKALACHEVA & LÜNEMANN, 2011). Entretanto, pode acometer também crianças e adolescentes, tornando necessário, nessas faixas etárias, o diagnóstico diferencial para doenças com apresentação clínica semelhante à EM tais como leucodistrofias (BRASIL, 2015). É mais frequente no sexo feminino (2:1), bem como em indivíduos de cor branca e em áreas de clima temperado (MOREIRA, 2000; BCTRIMS; FAZZITO *et al.*, 2009; MILO, 2009; BRASIL, 2015).

A prevalência e incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do Equador, sendo considerada uma doença rara nos continentes localizados nos trópicos e subtropicais (ASCHERIO & MUNGER, 2007). Tal achado levanta a possibilidade de associação de fatores ambientais com o aparecimento da EM (ASCHERIO & MUNGER, 2007). A doença apresenta alta prevalência na Grã-Bretanha, Escandinávia, norte dos Estados Unidos da América e Canadá (MACHADO *et al.*, 2012).

A EM acomete, aproximadamente, 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo (NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY, 2016). No Brasil, estimam-se 15 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2015). Segundo a Associação Brasileira de Esclerose

Múltipla (ABEM), atualmente 35 mil brasileiros são portadores de EM (ABEM, 2015). De acordo com registros do DATASUS, durante o período de 1996 a 2013 foram notificadas no país 5.320 mortes decorrentes de EM (G35, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID)), sendo 317 no ano de 2013 (DATASUS, 2015). Um estudo realizado pelo Centro de Investigação em Esclerose Múltipla em Minas Gerais (CIEM) demonstrou que a prevalência da EM em Belo Horizonte, Minas Gerais, é de 18 casos/ 100.000 habitantes (CIEM, 2015).

3.3. Diagnóstico de esclerose múltipla

O diagnóstico definitivo de EM é realizado com base nos Critérios de Mc Donald revisados e adaptados (Quadro 1) (MCDONALD *et al.*, 2001). Ressalta-se a importância da realização de exames como RM do encéfalo, uma vez que permite a identificação de lesões características de desmielinização (WHITING *et al.*, 2006; BRASIL, 2015).

Quadro 1. Critérios de Mc Donald para Esclerose Múltipla.

Apresentação clínica	Dados necessários para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos associados à evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; ou Aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; ou Aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido e Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; ou Aguardar novo surto.

Informações retiradas do Protocolo Clínico de Tratamento de Esclerose Múltipla – 2015 (BRASIL, 2015)

Com o intuito de excluir outras doenças com apresentação clínica semelhante à EM, são preconizadas a realização de exames laboratoriais como anti-HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) e dosagem sérica de vitamina B12 (CALABRESI, 2004; WHITING *et al.*, 2006). Recomenda-se também a realização de exame do líquido, quando houver dúvida diagnóstica, por exemplo, suspeita de neurolues (VDRL positivo no sangue e manifestação neurológica, por exemplo). Outro exame preconizado é o Potencial Evocado Visual (PEV), exigido apenas quando há dúvidas quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença (BRASIL, 2015).

O paciente com síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM, ou seja, com o primeiro surto sugestivo da doença, sem comprovação de todos os critérios diagnósticos atuais referentes à doença, mas que apresente ao menos duas lesões típicas de EM à RM cerebral, deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes ou infecções crônicas que acometem o SNC e doenças paraneoplásicas (BRASIL, 2015).

3.4. Avaliação da atividade da esclerose múltipla

A monitorização dos pacientes com EM é clínico-laboratorial. Para pacientes em uso de quaisquer beta-interferonas, 1ª linha de tratamento, são recomendadas a monitorização da ocorrência e a gravidade dos surtos, efeitos adversos e perfil laboratorial (hemograma, TGO/AST, TGP/ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TSH) (BRASIL, 2015).

Medidas de resultados, incluindo recaídas e invalidez, têm sido utilizadas para avaliar a efetividade das diferentes terapias disponíveis para o tratamento da EM (DAUMER *et al.*, 2009). Para isso, têm sido utilizados os seguintes instrumentos: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*), Escore de Gravidade da Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis Severity Score - MSSS*), além da avaliação do número de surtos e a quantificação objetiva da atividade física (BRASIL, 2015).

A EDSS proposta por Kurtze (1983) caracteriza-se pela escala mais amplamente utilizada para avaliação da incapacidade relacionada com a doença, bem como sua evolução (KURTZKE, 1983). Essa escala apresenta oito sistemas funcionais: funções piramidais, cerebelares, funções do tronco cerebral, funções sensitivas, vesicais, intestinais, visuais e mentais, além de outras funções, como respiratórias, para avaliar a fadiga (KURTZKE, 1983). A escala é composta por vinte itens com escores que variam de 0 a 10 e é utilizada para avaliar a incapacidade e a gravidade da doença durante o seguimento do paciente. Escores de 1,0 a 4,5 representam que não houve perda de capacidade de deambular, escores de 5,0 a 9,5 demonstram prejuízo de deambulação. Escore 10,0 refere-se à morte (KURTZKE, 1983).

Nos níveis iniciais da escala, pequenos aumentos no número de sintomas causam um avanço de um ou mais níveis da EDSS, indicando o envolvimento de sistemas funcionais adicionais ou uma disfunção/incapacidade mais grave num único sistema funcional. Valores acima de quatro indicam o comprometimento de andar. No entanto, observa-se que mudanças em outros sistemas funcionais tais como o movimento dos braços, apesar de terem um efeito definitivo no bem-estar do indivíduo, não resultam em alteração adicional nos escores da escala EDSS. A escala não é considerada suficientemente sensível para detectar mudanças robustas (BRASIL, 2015).

A escala MSSS acrescenta a duração da doença ao escore à EDSS e permite verificar a gravidade da doença, auxiliando o direcionamento clínico do paciente (ROXBURGH *et al.*, 2005; PACHENER & STEINER, 2009, BRASIL, 2015). Adicionalmente, esta escala contempla a duração da doença e vem sendo utilizada em estudos para prever a gravidade da doença ao longo do tempo (PACHNER & STEINER, 2009).

A ocorrência de surtos também denominados ataques, exacerbações ou recidivas, é um desfecho de avaliação em estudos sobre as terapias para EM. Um surto representa a ocorrência, recorrência ou agravamento de sintomas de disfunção neurológica com duração igual ou superior a 24 horas, precedendo um período de estabilidade clínica

de, no mínimo, 30 dias, na ausência de febre, aumento da temperatura ambiente ou infecção. Após o surto, ocorre estabilização do quadro clínico com recuperação completa ou parcial. Todas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem ao mesmo evento (MACHADO *et al.*, 2012).

3.5. Tratamento de esclerose múltipla

No Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento farmacológico para EM é oferecido aos pacientes que atendem aos critérios de inclusão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). São fornecidos imunossuppressores, imunomoduladores e anticorpos monoclonais para a prevenção de surtos. Segundo o PCDT da Esclerose Múltipla, publicado como anexo à Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015, a farmacoterapia da EM é organizada em linhas de tratamento (BRASIL, 2015):

1ª Linha:

Betainterferona: β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana, OU β IFN-1a-22/44 μ g-SC, três vezes por semana, via subcutânea, OU β IFN-1a-300 μ g-SC, 48 em 48 horas; OU

Acetato de glatirâmer (uma vez ao dia, via subcutânea); OU

Azatioprina (uma vez ao dia, via oral) (para os casos de pouca adesão às formas parenterais, porém com menor eficácia).

2ª Linha: Natalizumabe (uma vez por mês, via endovenosa) (em caso de falha terapêutica à primeira linha)

3ª Linha: Fingolimode (uma vez ao dia, via oral) (em caso de falha terapêutica à primeira linha e contraindicação ao natalizumabe)

A troca de medicamento em pacientes com EM é determinada pela falha terapêutica ou pelo surgimento de efeitos adversos intoleráveis. A **falha terapêutica** é caracterizada pela ocorrência de dois ou mais surtos num período de 12 meses, sendo

estes de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significantes, pouco responsivas à pulsoterapia) ou evolução do EDSS em 1 ponto, ou progressão significativa de lesões em atividade da doença. Estes critérios são preconizados para qualquer tratamento, inclusive com natalizumabe e fingolimode. Ressalta-se que são esperados os seguintes benefícios com a farmacoterapia: melhora sintomática, diminuição da frequência e gravidade das recorrências e redução do número de internações hospitalares (BRASIL, 2015).

A metilprednisolona é recomendada para tratamento de surto da EM, podendo ser utilizada por três a cinco dias e devendo ser suspenso, nesse período, o uso de outros medicamentos (BRASIL, 2015).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou em 2016 o medicamento oral teriflunomida, com indicação para o tratamento de adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente. A dose recomendada é de 14 mg por dia, sendo utilizados com precaução em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Contudo, o medicamento não é contemplado na relação daqueles disponibilizados pelo SUS. Este medicamento é contraindicado para pacientes com comprometimento hepático grave, gestantes ou com potencial de engravidar, mulheres em amamentação, pacientes com imunodeficiência grave, indivíduos com função significativamente reduzida da medula óssea ou anemia, leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia significativas e pacientes com insuficiência renal grave e a fazer diálise, visto não existir uma experiência clínica suficiente neste grupo de doentes (ANVISA, 2016a).

Adicionalmente, foram aprovados pela ANVISA para o tratamento da Esclerose Múltipla remitente recorrente os medicamentos Alemtuzumab (Lemtrada[®]), em 2014 e Fumarato de Dimetila (Tecfidera[®]), em 2015. O Fumarato de Dimetila, do laboratório farmacêutico Biogen, é indicado para pacientes adultos após 1^a falha de tratamento e/ou falta de aderência ou intolerância às formas parenterais de glatirâmer e beta interferonas. Até o momento, este medicamento encontra-se em análise para incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) no SUS (CONITEC, 2016). O medicamento Alemtuzumab, pertencente ao laboratório

farmacêutico Genzyme, é indicado para retardar ou inverter a acumulação de incapacidade física e para reduzir a frequência de exacerbações clínicas. Alemtuzumab também foi aprovado em países como México, Canadá, Austrália e União Europeia (ANVISA, 2016b).

3.5.1. Descrição da tecnologia avaliada

As interferonas são citocinas que intervêm nas atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. São proteínas naturalmente produzidas por células eucarióticas em resposta a uma infecção viral e a outros indutores biológicos (GOODMAN, 2008). As principais formas são a alfa, beta e gama, sendo as primeiras classificadas como interferonas de Tipo I, enquanto a interferona gama é classificada como de Tipo II. Apesar de possuírem atividades biológicas semelhantes, elas se diferem em relação aos seus locais de síntese celular (ANVISA, 2015a).

As betainterferonas são citocinas anti-inflamatórias produzidas por técnicas de engenharia genética (DNA recombinante) utilizadas na prevenção de novos surtos da esclerose múltipla (GOODMAN & GILMAN, 2008). Segundo o PCDT, as betainterferonas são igualmente eficazes no controle das recidivas, sendo atualmente as referências no tratamento de EM no país (BRASIL, 2015). É possível que elas possam também ser úteis na prevenção de progressão dos déficits neurológicos na forma crônica progressiva da esclerose múltipla (GOODMAN & GILMAN, 2008).

A betainterferona 1a, produzida nas células de mamíferos, é glicosilada e tem uma única porção de carboidrato complexo de ligação-N, enquanto a betainterferona 1b é produzida em *Escherichia coli* modificada. Ressalta-se que a glicosilação pode interferir na estabilidade, atividade, biodistribuição e meia-vida no sangue de proteínas, modificando a resposta biológica. Entretanto, os efeitos da betainterferona que são dependentes da glicosilação não estão totalmente elucidados (ANVISA, 2015a).

No Brasil, a betainterferona 1a 30 µg está registrada sob o nome comercial Avonex® (Biogen) na apresentação farmacêutica de solução injetável, 30 µg/0,5 mL, disponível

em seringa preenchida ou em caneta. É comercializada em embalagem com quatro seringas preenchidas com dose única e quatro agulhas (ANVISA, 2015a). Segundo o PCDT, o medicamento deve ser aplicado intramuscularmente, uma vez por semana (BRASIL, 2015).

A betainterferona 1a 30 µg exerce seus efeitos biológicos ligando-se a receptores específicos na superfície das células humanas. A partir desta ligação, desencadeia-se uma cascata complexa de eventos intracelulares que conduzem à expressão de numerosos marcadores e produtos de gene induzidos pela interferona, que incluem a Classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), proteína Mx,2',5' - oligoadenilato sintetase, β2 microglobulina, e neopterinina. Alguns destes produtos foram medidos no soro e em frações celulares de sangue coletado de pacientes tratados com Avonex® (ANVISA, 2015a).

Após uma única dose intramuscular, os níveis séricos destes produtos permanecem elevados durante um período mínimo de quatro dias e máximo de uma semana. A fisiopatologia da esclerose múltipla não está bem estabelecida. Desta forma, não se pode afirmar por qual via o mecanismo de ação do βIFN-1a-30µg-IM em esclerose múltipla é mediado (GOODMAN & GILMAN, 2008; ANNIBALI, 2015; ANVISA, 2015a).

Segundo o fabricante do Avonex®, as contraindicações para a utilização deste fármaco incluem hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante, ou qualquer outro componente da fórmula, pacientes gestantes ou lactentes. Dentre as reações adversas mais comumente encontradas destacam-se cefaleia, sintomas de tipo gripal (inespecíficos), astenia, dor, diarreia, náuseas, vômitos, mialgia, artralgia, dor músculo-esquelética, hipertonia, depressão, insônia, equimoses no local da injeção e anorexia. Alopecia e dispneia são relatadas com menor frequência (ANVISA, 2015a).

3.5.2. Descrição das alternativas terapêuticas

Como alternativa à βIFN-1a-30µg-IM, pode-se utilizar as betainterferonas 1a de 22 e 44 µg, registradas sob o nome comercial Rebif® (Merck), e a betainterferona 1b 300

µg, registrada sob os nomes Betaferon® (Bayer) e Extavia® (Novartis) (BRASIL, 2015). A posologia e modo de administração de cada medicamento são descritos no Quadro 2.

Quadro 2. Posologia e esquemas de administração de βIFN-1a-22µg-SC e βIFN-1b-300µg-SC.

Medicamento	Posologia e via de administração
βIFN-1a-22µg-SC	Adultos e adolescentes acima de 16 anos: 44 microgramas (12 milhões de UI) três vezes por semana, por via subcutânea. Pacientes que não toleram uma dose mais alta e adolescentes a partir de 12 anos: dose menor de 22 microgramas (6 milhões de UI), três vezes por semana, por via subcutânea.
βIFN-1b-300µg-SC	300 µg, devendo ser injetada por via subcutânea, em dias alternados.

Fonte: BRASIL, 2015.

Segundo o fabricante, Rebif® tem como função retardar a progressão da incapacidade e reduzir a frequência dos surtos, sendo também indicado para o tratamento de pacientes com um único evento desmielinizante associado a um processo inflamatório ativo, grave o suficiente para justificar o tratamento com corticosteroides intravenosos, com diagnósticos alternativos excluídos e risco elevado de desenvolver EM clinicamente definida. As contraindicações para a utilização deste fármaco incluem pacientes com hipersensibilidade ao interferon natural ou recombinante, à albumina humana, ou qualquer outro componente encontrado no medicamento. Dentre os eventos adversos mais frequentes destacam-se dor de cabeça, insônia, diarreia, náuseas, vômitos, prurido e erupção cutânea, dores musculares ou nas articulações, fadiga, febre e calafrios. As reações menos relatadas são urticária, crises epiléticas, hepatite e dificuldade respiratória (ANVISA, 2015b).

Segundo o fabricante, as contraindicações para a utilização de Betaferon® (βIFN-1b-300µg-SC) incluem pacientes com hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante ou a qualquer excipiente do produto. As reações adversas mais comumente encontradas são: contagem de linfócitos diminuída, células brancas diminuídas, contagem absoluta de neutrófilos diminuída, dor de cabeça, insônia, falta de coordenação, dor abdominal, aumento de alanina aminotransferase, erupção

cutânea, distúrbios da pele, dores e contrações musculares, além de dor, febre, calafrios e outros sintomas semelhantes aos da gripe, inchaços nas extremidades e falta de ânimo (ANVISA, 2015c).

De acordo com o fabricante do medicamento Extavia[®], as contraindicações ao uso do medicamento são hipersensibilidade à interferona beta natural ou recombinante, gestação, presença de depressão grave e/ou tendência suicida, bem como presença de doença hepática descompensada (ANVISA, 2015d).

3.6. Custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM (Avonex[®]) foi considerado o esquema terapêutico, a posologia e o preço de fábrica disponível para compras públicas, cujo valor encontra-se registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), conforme apresentado no Quadro 3. O mesmo raciocínio foi aplicado para as demais β IFN. As estimativas de custo mensal de tratamento com β IFN estão apresentadas na Tabela 1.

Quadro 3. Dados para estimativa de custo mensal do tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM.

Dose de βIFN-1a-30μg-IM	30 μ g administrados por injeção intramuscular (IM) 1 vez por semana
Número de seringas preenchidas por embalagem	4
Preço fábrica da embalagem (ICMS 18%)	R\$ 4.600,80

Fonte: ANVISA, 2015e.

Tabela 1. Estimativa de custo de tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM (Avonex[®]), β IFN-1a-22/44 μ g-SC (Rebif[®]) e β IFN-1b-300 μ g-SC (Betaferon[®]/Extavia[®]) no tratamento de Esclerose Múltipla.

Medicamento	Posologia e via de administração	Custo do tratamento mensal (R\$)
Avonex [®]	1 mL de solução/ 30 μ g por semana, por 4 semanas administrados por via intramuscular	4.600,80
Rebif [®] 22	22 μ g, 3 vezes por semana, administrados por via subcutânea	7.676,31

Rebif® 44	44 µg, 3 vezes por semana, administrados por via subcutânea	8.733,11
Betaferon®	300 µg, de 48 em 48 horas, administrado por via subcutânea, embalagem com 15 cartuchos contendo 1 frasco ampola cada	4.851,53
Extavia®	300 µg, de 48 em 48 horas, administrado por via subcutânea, embalagem com 5 seringas	4.851,51
Extavia®	300 µg, de 48 em 48 horas, administrado por via subcutânea, embalagem com 15 seringas	4.851,53

Fonte: BRASIL, 2015; ANVISA, 2015e. Para os cálculos considerou-se ICMS 18%.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca utilizadas para cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Busca bibliográfica realizada em 18/04/2016.

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	<p>(((((Multiple Sclerosis[MeSH Terms]) OR Disseminated Sclerosis) OR MS) OR Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) AND Avonex) OR Interferon beta 1a) OR Rebif) OR Interferon beta 1a) OR Betaferon) OR Interferon beta 1b) OR beta-interferon</p> <p>Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Cohort Studies, cross-sectional studies and Randomized Clinical Trial</p>
The Cochrane Library	<p>((MeSH descriptor Multiple Sclerosis explode all trees) OR Disseminated Sclerosis, Systemic) OR Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) AND ((Avonex) OR Rebif) OR Betaferon) OR beta-interferon)</p> <p>In Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Technology Assessments and Trials</p>
LILACS	<p>mh:(Multiple Sclerosis)) OR (tw:(Esclerose Multipla)) OR (tw:(Multipla esclerose)) AND (tw:(Avonex)) OR (tw:(Rebif)) OR (tw:(Betainterferon))</p> <p>In Estudo de coorte, Ensaio clínico controlado, Avaliação de tecnologias de saúde, Revisão sistemática.</p>
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	<p>((MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis EXPLODE ALL TREES) OR Disseminated Sclerosis) AND ((Avonex) or Rebif) or Betaferon)</p> <p>In DARE, HTA</p>

Foram pesquisadas também recomendações sobre o uso dos medicamentos nos websites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e das agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE/Reino Unido), *National Healthcare Service* (NHS/ Reino Unido), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC /Austrália).

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados e controlados e estudos de coortes que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM, e os comparadores β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC, em pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla. Adicionalmente, foi realizada busca manual por desenho de estudo com nível de evidência inferior (coorte transversal), a fim de contribuir para a avaliação do desfecho adesão ao tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM comparada a outras β IFN.

As revisões sistemáticas foram consideradas elegíveis se incluíssem ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da β IFN-1a-30 μ g-IM comparada a outras beta-interferonas no tratamento de esclerose múltipla. Foram excluídas revisões sistemáticas nas quais a β IFN-1a-30 μ g-IM foi comparada a placebo, bem como outro tratamento diferente de beta interferona.

Para ensaios clínicos e estudos de coorte aplicaram-se os seguintes critérios de exclusão, de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos não controlados, ensaios clínicos fase I e II, estudos piloto, avaliações exclusivamente econômicas, coortes sem comparação), tipo de intervenção (avaliação exclusiva de outras opções de tratamento que não a β IFN-1a-30 μ g-IM), tipo de comparadores (outras opções de tratamento que não a β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC), e tipo de pacientes (pacientes portadores de outra doença que não EM).

Os resultados da busca foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote). Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 51 estudos para a leitura completa. Após leitura completa, foram selecionadas três revisões sistemáticas, cinco ensaios clínicos controlados randomizados, treze estudos de coorte e dois estudos seccionais (Figura 2).

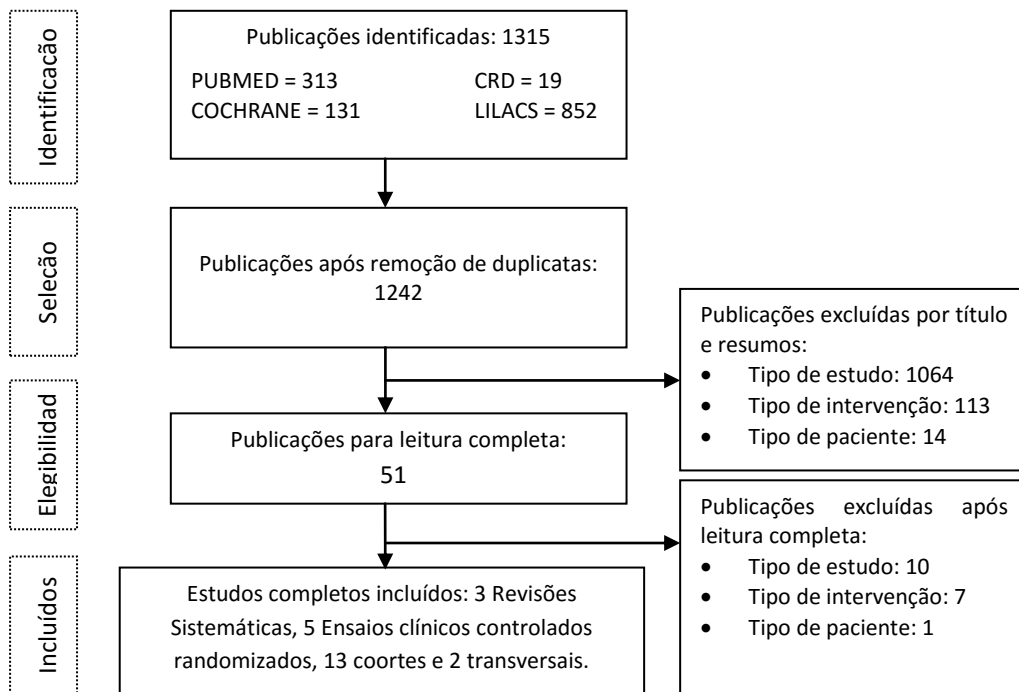


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos para a elaboração do PTC.

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência (Anexo 1), utilizou-se o modelo GRADE proposto por Guyatt e colaboradores (2008a, 2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade aplicados à revisão sistemática, bem como a adaptação deste para ensaios clínicos randomizados. Para os estudos de coorte longitudinal foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa e para os estudos seccionais foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa adaptada para estudos transversais (WELLS *et al*, 2009).

De acordo com Guyatt e colaboradores (2008b, 2008c, 2008d), são considerados nível de evidência A estudos que não apresentam limitações metodológicas como inconsistência e imprecisão dos resultados, bem como baixa probabilidade de viés de publicação. Dentre os desfechos de eficácia avaliados, críticos para o julgamento da melhora do paciente com EM, foram considerados a redução/alteração na EDSS, a taxa e tempo até a primeira remissão da doença (surto) e o número de lesões ativas pela RM. A avaliação de segurança foi feita de acordo com a análise da ocorrência de efeitos adversos, sendo os mais comumente encontrados: reações cutâneas, alterações sanguíneas e hepáticas e sintomas gripais.

Segundo Wells e colaboradores (2009) a avaliação da qualidade de estudos observacionais é essencial para compreensão adequada dos estudos. O sistema de estrelas foi desenvolvido e os estudos são julgados em três categorias principais: seleção, comparabilidade e desfechos. Para as coortes prospectivas, as categorias “seleção” e “desfechos” podem receber no máximo uma estrela (*) para cada subitem numerado, enquanto que a categoria “comparabilidade” pode receber no máximo duas estrelas. A pontuação total máxima é de nove estrelas, e escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica. Para os estudos transversais, a categoria “seleção” pode receber no máximo 5 estrelas, a categoria “comparabilidade” 2 estrelas e a categoria “desfechos” um máximo de 3 estrelas no total. O resultado final poderá variar conforme o número de estrelas recebidas, proporcionalmente, relacionado com a qualidade do estudo avaliado.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pode ser visualizada no Quadro 4, dos ensaios clínicos no Quadro 5, e dos estudos observacionais nos Quadros 6a, 6b e 7, respectivamente, para coortes longitudinais e estudos transversais. A qualidade da evidência dos ensaios clínicos incluídos variou de fraca a moderada. O nível de recomendação foi considerado forte contra a tecnologia para a maioria dos ECR. A qualidade da evidência dos estudos observacionais variou de 8 a 4 estrelas, indicando uma variação de moderada a alta qualidade dos estudos incluídos. O nível de recomendação foi considerado a favor da tecnologia para a maioria dos estudos observacionais.

Quadro 4. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS/Estudos	Hadjigeorgiou et al. (2013)	Filippini et al. (2013)	Tramacere et al. (2015)
Evidência direta?	Sim/Não	Sim/Não	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	Sim
Qualidade da evidência	B	A	A
Nível de recomendação	↓?	↓?	↓?

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↑↑: Forte a favor da tecnologia

↓↓: Forte contra a tecnologia

↑?: Fraca a favor da tecnologia

↓?: fraca contra a tecnologia

Quadro 5. Parâmetros para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos, segundo GRADE.

ITENS/Estudos	Etemadifar <i>et al.</i> (2006)	Panitch <i>et al.</i> (2002) EVIDENCE	Panitch <i>et al.</i> (2005) EVIDENCE	Mazdeh <i>et al.</i> (2008)	Durelli <i>et al.</i> (2002)
Evidência direta?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo apresenta limitações importantes?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inconsistência?*	Não	Não	Não	Não	Não
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os desfechos são relevantes clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Não	Sim, há conflito de interesses	Sim, há conflito de interesses	Não	Sim
Qualidade da evidência	B	C	C	B	B
Nível de recomendação	↓↓	↓?	↓?	↓↓	↓↓

* Itens considerados para a avaliação GRADE

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↑↑: Forte a favor da tecnologia

↓↓: Forte contra a tecnologia

↑?: Fraca a favor da tecnologia

↓?: Fraca contra a tecnologia

Quadro 6a. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.

Parâmetros**	Francis <i>et al.</i> (2003)	Ghezzi <i>et al.</i> (2005)	Kleinsch nitz <i>et al.</i> (2015)	Haas & Firzlaflaff 2005	Goobi <i>et al.</i> 2013	Treada way <i>et al.</i> 2009	Kleinman <i>et al.</i> 2010	
Seleção	1	*	-	*	-	-	*	-
	2	*	-	*	-	-	*	-
	3	*	*	*	*	*	*	*
	4	*	*	-	*	*	*	*
Comparabilidade	5	*	*	*	*	*	*	*
Desfecho	6	*	*	-	*	*	*	-
	7	-	-	-	-	-	-	-
	8	*	*	-	-	*	-	-
Total	7	5	4	4	5	6	3	

Quadro 6b. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.

Parâmetros**		Halpern et al 2011	Rio et al 2005	Trojano et al 2003	Patti et al 2006	Minagar 2008	Milanese et al 2003
Seleção	1	*	-	-	-	-	*
	2	*	-	-	-	-	*
	3	*	*	*	*	*	*
	4	*	*	*	*	*	*
Comparabilidade	5	*	*	*	*	*	*
Desfecho	6	*	*	*	*	*	*
	7	-	-	-	-	-	-
	8	-	*	*	*	-	*
Total		6	5	5	5	4	7

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

**Legenda: 1. Representatividade do grupo exposto na coorte; 2. Representatividade do grupo não exposto na coorte; 3. Determinação da exposição ou intervenção; 4. Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo; 5. Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise; 6. Avaliação do desfecho; 7. O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?; 8. Adequação do acompanhamento.

Quadro 7. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo transversal incluídos, segundo Newcastle-Ottawa adaptado.

Parâmetros		Arroyo et al. (2005)	Devonshire et al. (2010)
Seleção	1. Representatividade da amostra	*	*
	2. Tamanho da amostra	*	*
	3. Comparabilidade na amostra e taxa de resposta	*	*
	4. Avaliação da exposição (Fator de risco)	**	*
Comparabilidade	5. Comparabilidade entre estudos com base no desenho do estudo ou análise	-	-
Desfecho	6. Avaliação do desfecho	**	**
	7. Teste Estatístico	*	*
Total		8	7

*: Um estudo pode receber no máximo 5 estrelas para as categorias “seleção”, 2 estrelas para comparabilidade e no máximo 3 estrelas para categoria “desfecho”.

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1. Revisões Sistemáticas

Foram incluídas três revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM no tratamento de pacientes com esclerose múltipla comparada a outras beta-interferonas. Os resultados extraídos das avaliações diretas e/ou indiretas de β IFN-1a-30 μ g-IM e outras β IFN estão esquematizados na Tabela 3 e apresentados no Adendo 1.

Tabela 3. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas incluídas para avaliação da eficácia e segurança do uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação com β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

Estudos	Principais desfechos					
	Surto em 12 meses	Surto em 24 meses	Surto em 36 meses	Progressão da doença em 24 meses	Progressão da doença em 24 meses (RM)	Progressão da incapacidade em 24 meses
COMPARAÇÃO DIRETA						
βIFN-1a-30μg-IM vs. βIFN-1b-300μg-SC						
Hadjigeorgiou <i>et al.</i> (2013)	NS	-	-	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-
Filippini <i>et al.</i> (2013)	NS	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-	-	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM
Tramacere <i>et al.</i> (2015)	-	-	-	-	-	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM
βIFN-1a-30μg-IM vs. βIFN-1a-22/44μg-SC						
Hadjigeorgiou <i>et al.</i> (2013)	NS	-	-	-	-	-
Filippini <i>et al.</i> (2013)	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-	-	-	-
Tramacere <i>et al.</i> (2015)	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-	-	-	-	-
COMPARAÇÃO INDIRETA/META-ANÁLISE EM REDE						
βIFN-1a-30μg-IM vs. βIFN-1b-300μg-SC						
Hadjigeorgiou <i>et al.</i> (2013)	NS	-	-	-	-	-

Filippini <i>et al.</i> (2013)	-	-	-	-	-	-
Tramacere <i>et al.</i> (2015)	-	Não favorece βIFN-1a- 30μg-IM	-	-	-	-
βIFN-1a-30μg-IM vs. βIFN-1a-22/44μg-SC						
Hadjigeorgiou <i>et al.</i> (2013)	NS	-	-	-	Não favorece βIFN-1a- 30μg-IM	-
Filippini <i>et al.</i> (2013)	Não favorece βIFN-1a-30μg- IM	Não favorece βIFN-1a- 30μg-IM	-	-	-	Não favorece βIFN-1a-30μg- IM
Tramacere <i>et al.</i> (2015)	-	-	-	-	-	-

NS – não estatisticamente significante; RM – Ressonância Magnética.

Hadjigeorgiou e colaboradores (2013) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sobre oito medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com EM, sendo eles: βIFN-1b-300μg-SC (250 μg), βIFN-1a-30μg-IM, βIFN-1a-22/44μg-SC, teriflunomida (7 mg e 14 mg), acetato de glatirâmer (20 mg), natalizumabe (300 mg), cloridrato de fingolimode (0,5 mg) e mitoxantrona (12 mg/m²). Para esta revisão foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed e Cochrane, antes de 12 de novembro de 2012, para a avaliação direta e indireta dos medicamentos. Na meta-análise foram considerados os eventos clínicos: não ocorrência de recaída, não progressão da doença (definida por aumento na EDSS), não progressão à RM e eventos adversos (HADJIGEORGIOU *et al.*, 2013).

Foram incluídos 48 ensaios clínicos envolvendo 20.455 pacientes com esclerose múltipla recidivante, ou seja, somente pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, secundária progressiva, com recaídas ou primária reincidente. Entretanto, apenas um estudo contemplou avaliação direta de βIFN-1a-30μg-IM com outra βIFN (βIFN-1a-44μg-SC) (PANITCH *et al.*, 2005). Não observaram diferença estatisticamente significante na comparação direta entre βIFN-1a-30μg-IM e βIFN-1a-44μg-SC e entre βIFN-1a-30μg-IM e βIFN-1b-300μg-SC quanto à proporção de pacientes que não apresentaram surto, respectivamente, OR= 2,65 (IC95% 0,08-90,27) e OR= 0,42 (IC95%

0,01-14,61). Foi observada diferença favorável a β IFN-1b-300 μ g-SC em comparação à β IFN-1a-30 μ g-IM para a proporção de pacientes livres de progressão da doença OR= 0,36 (IC95% 0,17-0,75) e para a proporção de pacientes livre de progressão à RM OR= 0,29 (IC95% 0,14-0,57) (HADJIGEORGIOU *et al.*, 2013).

Nas análises indiretas não houve diferença entre as betainterferonas quanto à proporção de pacientes que não apresentaram surto (indicativo de eficácia equivalente entre elas). Para a proporção de pacientes livres de progressão, a β IFN-1b-300 μ g-SC apresentou melhor resultado que β IFN-1a-22 μ g-SC OR= 2,22 (IC95% 1,61-3,06). Para a proporção de pacientes livres de progressão à RM, β IFN-1a-44 μ g-SC apresentou melhor resultado que β IFN-1a-30 μ g-IM OR= 0,40 (IC95% 0,19-0,82). Não houve estudos que abordassem eventos adversos nas comparações entre β IFN. Os autores declararam não possuir conflito de interesse e ausência de financiamento de indústria farmacêutica (HADJIGEORGIOU *et al.*, 2013).

Filippini e colaboradores (2013) avaliaram a eficácia relativa e a aceitabilidade de diversos imunomoduladores e imunossuppressores utilizados no tratamento da EM, dentre eles as β IFN (β IFN-1b-300 μ g-SC, β IFN-1a-22/44 μ g-SC e β IFN-1a-30 μ g-IM). Foram pesquisadas as bases da Cochrane e da FDA, sendo incluídos quarenta e quatro ensaios clínicos randomizados (ECR) que estudaram um dos 11 medicamentos para tratamento de EM em adultos. A maioria dos estudos era de curto prazo, com duração média de 24 meses. A seleção dos estudos foi realizada por dois autores independentes, e a síntese por meta-análise. Meta-análise direta revelou que β IFN-1a-22/44 μ g-SC pode ter diminuído a chance de recorrência de surto em 12 meses em comparação com β IFN-1a-30 μ g-IM OR= 0,79 (IC95% 0,58-1,07). Para a recorrência de surto em portadores de EMRR em 24 meses, β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC foram mais eficazes que β IFN-1a-30 μ g-IM, respectivamente OR= 0,44 (IC95% 0,26-0,75) e OR= 0,19 (IC95% 0,06-0,60). O mesmo desfecho após 36 meses foi melhor para β IFN-1b-300 μ g-SC que para β IFN-1a-30 μ g-IM OR= 0,35 (IC95% 0,17-0,70). O resultado de progressão para incapacidade em 24 meses foi melhor para β IFN-1b-300 μ g-SC em comparação ao β IFN-1a-30 μ g-IM OR= 0,35 (IC95% 0,17-0,70) (FILIPPINI *et al.*, 2013).

As meta-análises em rede de comparação com placebo, utilizando dados de comparação indireta e direta, revelou que para o desfecho de recorrência de surto em 12 meses, os melhores medicamentos eram (em ordem decrescente) o natalizumabe e a mitoxantrona. Para o mesmo desfecho após 24 meses os melhores medicamentos foram natalizumabe, β IFN-1a-22/44 μ g-SC, mitoxantrona, glatirâmer e β IFN-1b-300 μ g-SC. Após 36 meses os melhores medicamentos foram azatioprina, ciclofosfamida, β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC. Para progressão para incapacidade em 24 meses os melhores medicamentos foram mitoxantrona e, num mesmo nível, natalizumabe e glatirâmer (FILIPPINI *et al.*, 2013).

Os autores concluíram que há evidência de alta qualidade, mostrando que natalizumabe e β IFN-1a-22/44 μ g-SC são superiores a β IFN-1a-30 μ g-IM na redução de surtos e de progressão da incapacidade em pessoas com EMRR. β IFN-1b-300 μ g-SC, acetato de glatiramer e mitoxantrona também podem prevenir recaídas e progressão de incapacidade em pessoas com EMRR. β IFN-1a-30 μ g-IM, imunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida e o uso em longo prazo de corticosteróides apresentaram, segundo os autores, um saldo de risco-benefício *desfavorável* para pessoas com EMRR. Os autores ponderam que é importante considerar que a eficácia e a relação de risco-benefício de todos os tratamentos estudados após dois anos são incertos, sendo este um relevante aspecto para uma doença de longo curso como a EM. Por isso, são necessários estudos sobre a eficácia e segurança em longo prazo. Mais de 70% dos estudos incluídos foram patrocinados por empresas farmacêuticas. Os autores da revisão declararam não possuir conflitos de interesse (FILIPPINI *et al.*, 2013).

Tramacere e colaboradores (2015) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise a fim de comparar o benefício e aceitabilidade de 15 medicamentos para EMRR, incluindo β IFN-1b-300 μ g-SC, β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-22/44 μ g-SC. Para a realização desta revisão foram realizadas buscas de ensaios clínicos controlados, entre 1966 e setembro de 2014, nas bases CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, clinicaltrials.gov e registro de ensaios clínicos da OMS e FDA. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados que contemplavam um ou mais dos

medicamentos utilizados em monoterapia, em comparação com placebo ou outro controle ativo em pacientes adultos com EMRR (TRAMACERE *et al.*, 2015).

Nesta revisão foram incluídos 39 estudos, envolvendo randomização total de 25.113 participantes, com duração média de 24 meses. Foram incluídos 24 ensaios controlados por placebo e 15 estudos *head-to-head*. Dentre estes estudos apenas três contemplaram avaliações entre β IFN-1a-30 μ g-IM e outras β IFN (ETEMADIFAR *et al.*, 2007; PANITCH *et al.*, 2005; e DURELLI *et al.*, 2002 – todos incluídos nesse PTC). Para a avaliação de benefício dos tratamentos foram considerados os desfechos de taxa de recaída, que representa a proporção de participantes que sofreram novas recidivas após 12 e após 24 meses, e a progressão da doença, que representa deficiência ou piora do quadro clínico ao longo de 24 meses. Para a mensuração da aceitabilidade foi considerada a descontinuação do tratamento devido a qualquer evento adverso durante o período do estudo (TRAMACERE *et al.*, 2015).

Meta-análises de comparação direta entre as betainterferonas revelaram que para surtos após 12 meses β IFN-1a-22/44 μ g-SC foi superior à β IFN-1a-30 μ g-IM (RR= 0,91; IC95% 0,80-1,03) (não foram apresentadas as comparações de β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-22/44 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC). Para surtos após 24 meses β IFN-1a-30 μ g-IM foi pior que β IFN-1b-300 μ g-SC (RR= 1,34; IC95% 1,06-1,71) e não houve diferença entre β IFN-1a-22/44 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC (RR= 0,99; IC95% 0,89-1,11). Esse mesmo padrão foi observado para progressão da incapacidade em 24 meses (β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1b-300 μ g-SC, RR= 2,23 (IC95% 1,29-3,83); e β IFN-1a-22/44 μ g-SC vs. β IFN-1b-300 μ g-SC RR= 0,99 (IC95% 0,78- 1,25). Não houve diferença de descontinuação devido a evento adverso (aceitabilidade) entre β IFN-1a-22/44 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC em 12 e 24 meses, respectivamente RR= 1,05 (IC95% 0,56-1,97) e RR= 0,21 (IC95% 0,02-1,75) (demais comparações não foram realizadas/apresentadas) (TRAMACERE *et al.*, 2015).

Os resultados de meta-análise em rede mostraram que, quando comparados ao placebo, dentre 15 medicamentos em ordem decrescente de benefício, a β IFN-1a-22/44 μ g-SC ocupa a 11ª posição, a β IFN-1b-300 μ g-SC a 13ª, seguido pela β IFN-1a-

30µg-IM, pelas betainterferonas em conjunto, e pelo placebo, para surtos em 12 meses. Para surto em 24 meses, dentre 14 medicamentos, o βIFN-1b-300µg-SC ocupa a oitava posição, seguido por βIFN-1a-22/44µg-SC e a βIFN-1a-30µg-IM com a 14ª posição seguida pelo placebo. Os resultados de comparações entre as betainterferonas em meta-análise em rede, considerando comparações diretas e indiretas, não foram estatisticamente significantes. O desfecho de aceitabilidade contra placebo mostrou que em 12 meses, dentre 10 tratamentos, os piores medicamentos foram teriflunomida, peg-betainterferona, βIFN-1a-30µg-IM (RR= 4,36; IC95% 1,98-9.60), βIFN-1a-22/44µg-SC (RR= 4,83; IC95% 2,59-9,00) e fingolimode. Em 24 meses apenas fingolimode apresentou pior resultado que placebo. Comparações entre βIFN não foram estatisticamente significantes. Esta revisão não teve financiamento de nenhuma indústria farmacêutica (TRAMACERE *et al.*, 2015).

7.2. Ensaios Clínicos Randomizados

Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de betainterferonas. Os resultados dos estudos estão esquematizados na Tabela 4 e apresentados no Adendo 2.

Tabela 4. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados incluídos para avaliação da eficácia, efetividade e segurança do uso do βIFN-1a-30µg-IM em comparação com βIFN-1b-300µg-SC e βIFN-1a-22/44µg-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

Estudos	Principais desfechos						
	Taxa de recaída	Alteração na EDSS	Lesões cerebrais (RM)	Reações cutâneas	Alterações hepáticas	Alterações sanguíneas	Síndrome gripal
βIFN-1a-30µg-IM vs. βIFN-1b-300µg-SC							
Etemadifar <i>et al.</i> (2006)	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	-	-	-	-	-
Mazdeh <i>et al.</i> (2008)	NS	NS	-	NS	-	-	-
Durelli <i>et al.</i> (2002)	Não favorece βIFN-1a-	Não favorece βIFN-1a-	Não favorece βIFN-1a-	Favorece βIFN-1a-30µg-IM	NS	-	NS

	30µg-IM	30µg-IM	30µg-IM				
βIFN-1a-30µg-IM vs. βIFN-1a-22/44µg-SC							
Etemadifar <i>et al.</i> (2006)	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	-	-	-	-	-
Panitch <i>et al.</i> (2002)	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	NS	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	Favorece βIFN-1a-30µg-IM	Favorece βIFN-1a-30µg-IM	Favorece βIFN-1a-30µg-IM	NS
Panitch <i>et al.</i> (2005)	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	NS	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	Favorece βIFN-1a-30µg-IM	Favorece βIFN-1a-30µg-IM	Favorece βIFN-1a-30µg-IM	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM
Mazdeh <i>et al.</i> (2009)	Não favorece βIFN-1a-30µg-IM	NS	-	NS	-	-	-

EDSS – Expanded Disability Status Scale; NS – não estatisticamente significante; RM – Ressonância Magnética.

Reações Cutâneas: Dormência no local da aplicação

Síndrome Gripal: Febre, mialgia, cefaleia e calafrios

Alterações Hepáticas: Elevação das enzimas hepáticas – Alanina aminotransferase (ALT)

Alterações Sanguíneas: Redução dos glóbulos brancos

Etemadifar e colaboradores (2006) recrutaram 90 participantes, com idades entre 15 e 50 anos, com EM-RR, em estudo randomizado, cego, para comparar a eficácia de três betainterferonas. Os pacientes foram randomizados em três grupos, para receber βIFN-1a-30µg-IM (uma vez por semana), 8 UI (250 µg) de βIFN-1b-300µg-SC (em dias alternados) ou βIFN-1a-44µg-SC (três vezes por semana) e acompanhados por 24 meses. Foi observada redução significativa na EDSS após dois anos de tratamento nos grupos de pacientes, que utilizaram, respectivamente, βIFN-1b-300µg-SC (IC95%; 0,7; $p < 0,001$) e βIFN-1a-44µg-SC (IC95%; 0,3; $p < 0,05$). Ao longo dos dois anos, os pacientes em cada um dos grupos de medicamentos foram acompanhados e avaliados (ETEMADIFAR *et al.*, 2006).

A redução absoluta da taxa de recaídas foi estatisticamente significante para todos os grupos. Entretanto, observou-se que a proporção de pacientes sem recaídas da doença após dois anos de tratamento foi significativamente maior para os grupos do βIFN-1b-300µg-SC e βIFN-1a-44µg-SC (βIFN-1a-30µg-IM: 20%; βIFN-1b-300µg-SC; 43,3%; βIFN-1a-44µg-SC: 56,7%; $p < 0,05$, favorecendo os dois últimos). Não foi relatada síndrome

gripal para nenhum dos medicamentos avaliados neste ensaio clínico. Este estudo foi desenvolvido pelo departamento de neurologia e epidemiologia da Universidade de Isfahan, no Iran. Não houve patrocínio por nenhuma das indústrias farmacêuticas produtoras de betainterferonas (ETEMADIFAR *et al.*, 2006).

Panitch e colaboradores (2002) realizaram estudo randomizado e controlado, multicêntrico, cego, denominado *EVIDENCE*, para comparar a eficácia e segurança da β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-44 μ g-SC no tratamento da EM-RR. Para isso, 677 pacientes, com diagnóstico definitivo de EM-RR e EDSS entre 0 e 5, foram randomizados para receber β IFN-1a-30 μ g-IM (uma vez por semana) ou β IFN-1a-44 μ g-SC (três vezes por semana) e acompanhados por 48 semanas. Foi observado que o grupo que utilizou β IFN-1a-44 μ g-SC apresentou menos recaídas (IC95%; OR= 1,5; p= 0,009), além de um tempo maior até a ocorrência da primeira recaída (IC95%; RR= 0,7; p= 0,003). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à escala EDSS. Em relação às lesões cerebrais ativas, foi observado, por meio de ressonância magnética, que o surgimento de lesões nas sequências CU (*Combined Unique: T1/T2*), T1 e T2, na semana 24, e na sequência T2, na semana 48, foi significativamente menor no grupo que utilizou β IFN-1a-44 μ g-SC (p< 0,001) para todas as comparações (PANITCH *et al.*, 2002).

Em relação aos efeitos adversos, foi observado que os tratamentos foram bem tolerados, com ocorrência de reações cutâneas, sendo menor no grupo que utilizou β IFN-1a-30 μ g-IM (28% vs. 83%; p< 0,001), assim como alterações hepáticas (elevação de aminotransferases) e sanguíneas (linfopenia e anormalidades nas células brancas) (p= 0,002). Adicionalmente, foi observada a ocorrência de sintomas como febre, mialgia e dor de cabeça (síndrome gripal) em 143 (42%) pacientes que receberam β IFN-1a-44 μ g-SC e em 165 (49%) no grupo de β IFN-1a-30 μ g-IM (p= 0,089). Este estudo foi patrocinado pela Serono Inc., fabricante do Rebif® (β IFN-1a-22/44 μ g-SC) (PANITCH *et al.*, 2002).

Panitch e colaboradores (2005), em continuidade ao estudo anteriormente citado (*EVIDENCE*), procederam ao acompanhamento do tratamento de 605 dos 677 pacientes, por mais 16 semanas, em média. Os resultados obtidos neste estudo, relacionados à ocorrência de recaídas, tempo até a ocorrência da primeira recaída e ocorrência de lesões cerebrais à RM, estão em consonância aos observados no anterior e confirma a diferença estatisticamente significativa em favor do β IFN-1a-44 μ g-SC. Ademais, a ocorrência de síndrome gripal foi mais frequente no grupo tratado com β IFN-1a-30 μ g-IM (53% vs. 45%; $p= 0,031$). Entretanto, eventos adversos no local da injeção e alterações hepáticas foram mais comuns em pacientes tratados com β IFN-1a-44 μ g-SC. Dentre as limitações deste estudo, destaca-se que houve cegamento apenas dos observadores, neurologistas envolvidos no estudo, para as avaliações. Adicionalmente, não foi possível concluir sobre a progressão da doença mediante a curta duração do estudo. Este estudo também foi patrocinado pela Serono Inc., fabricante do Rebif® (β IFN-1a-22/44 μ g-SC) (PANITCH *et al.*, 2005).

Mazdeh e colaboradores (2009) recrutaram 90 pacientes, com idades entre 14 e 50 anos e diagnóstico definitivo de EM, que foram randomizados igualmente em três grupos, para receber β IFN-1a-30 μ g-IM (uma vez por semana), 8 UI (250 μ g) de β IFN-1b-300 μ g-SC (em dias alternados) ou β IFN-1a-44 μ g-SC (três vezes por semana) e acompanhados por 24 meses. Não foram observadas diferenças em relação às médias de intervalos de recaída para a β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1b-300 μ g-SC. O tempo médio entre surtos foi maior com β IFN-1a-44 μ g-SC ($p= 0,022$) (MAZDEH *et al.*, 2008).

Foi verificado em 98,3% dos pacientes que utilizaram β IFN-1a-30 μ g-IM um menor número de efeitos colaterais, dentre eles dormência no local da aplicação, síndrome gripal e menstruação irregular, em relação aos que administraram β IFN-1a-44 μ g-SC, não sendo apresentado valor de p para a avaliação de tais eventos. Não houve cegamento dos observadores e participantes deste ensaio clínico. Este estudo não foi patrocinado por nenhum laboratório farmacêutico, sendo desenvolvido pelo departamento de Neurologia do Hospital Farshchian no Iran (MAZDEH *et al.*, 2008).

Em relação à escala EDSS, nos três grupos foi observada redução para os três medicamentos (β IFN-1a-30 μ g-IM: $p= 0,004$; β IFN-1b-300 μ g-SC: $p= 0,000$; β IFN-1a-44 μ g-SC: $p<0,0001$), não sendo verificada diferença entre os medicamentos. Os efeitos adversos observados foram, em geral, reações cutâneas, atraso menstrual e síndrome gripal. Embora não tenham sido reportados resultados de segurança estratificados pelos grupos de medicamentos utilizados no presente estudo, os autores relatam não ter havido diferença estatisticamente significativa entre eles. No estudo, 1,7% dos pacientes não apresentaram efeitos adversos. No grupo da β IFN-1b-300 μ g-SC, dois pacientes foram excluídos, devido à ocorrência de vasculite necrotizante, não sendo reportada sua relação com o medicamento. Não foram descritas limitações neste ensaio clínico, entretanto não houve cegamento. Este estudo não recebeu financiamento de laboratórios farmacêuticos responsáveis pela produção de betainterferonas (MAZDEH *et al.*, 2008).

Durelli e colaboradores (2002) recrutaram 188 pacientes, portadores de EM-RR em estudo multicêntrico, denominado *INCOMIN*. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, para receber β IFN-1a-30 μ g-IM (uma vez por semana) ($n = 92$) ou 250 μ g (8 UI) β IFN-1b-300 μ g-SC (dias alternados) ($n = 96$). Após dois anos de acompanhamento 49 (51%) indivíduos utilizando β IFN-1b-300 μ g-SC permaneceram livres de recaídas em comparação com 33 (36%) que utilizaram β IFN-1a-30 μ g-IM (95% IC; $p = 0,03$) (DURELLI *et al.*, 2002).

Foi relatada a ocorrência de eventos adversos associados à síndrome gripal (febre e fadiga) e aumento das enzimas hepáticas durante os primeiros meses de tratamento, com posterior redução destes após os primeiros seis meses em todos os grupos. Não houve diferença estatística entre a ocorrência dos eventos associados à síndrome gripal nos indivíduos que utilizaram β IFN-1a-30 μ g-IM ($n= 68$; 76%) e β IFN-1b-300 μ g-SC ($n= 68$; 77%) com valor $p = 0,9$. O tempo de progressão para incapacidade sustentada foi menor e a proporção de pacientes foi maior no grupo em uso de β IFN-1a-30 μ g-IM ($p= 0,005$). Além disso, a carga de lesões cerebrais decresceu no grupo tratado com β IFN-1b-300 μ g-SC e aumentou no grupo β IFN-1a-30 μ g-IM (-2,8% vs. 11,7%; $p<$

0,0001). Ambos os medicamentos foram bem tolerados e para a maioria dos efeitos adversos não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (DURELLI *et al.*, 2002). Não foram descritas limitações deste ensaio clínico, entretanto não houve cegamento em nenhum dos envolvidos.

7.3. Estudos de coorte longitudinal

Foram incluídos treze estudos de coorte cujos resultados estão esquematizados na Tabela 5 e apresentados no Adendo 3.

Tabela 5. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nos estudos observacionais do tipo coorte, incluídos para avaliação da eficácia, efetividade e segurança do uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

Estudos	Principais desfechos							
	Taxa de recaídas	Progres-são (EDSS)	Reações Adversas	Sintomas de Gripe	Interrup-ção do trata-mento	Adesão (Perda de aplicação)	Adesão (Persis-tência)	Adesão (MPR)
β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1b-300 μ g-SC								
Francis <i>et al.</i> (2003)	-	-	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-	-	-	-	-
Ghezzi <i>et al.</i> (2005)	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	NS	-	-	-	-	-	-
Kleinsch nitz <i>et al.</i> (2015)	-	-	-	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-	-	-
Haas & Firzlaff (2005)	NS	NS	-	-	Não favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-	-	-
Treadaw ay <i>et al.</i> (2009)	-	-	-	-	-	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-	-
Kleinma n <i>et al.</i> (2010)	-	-	-	-	-	-	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	NS
Halpern, Agarwal, Dembek (2011)	-	-	-	-	-	-	NS	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM
Trojano	NS	NS	Favorece	-	Favorece	-	-	-

et al. (2003)			βIFN-1a- 30μg-IM		βIFN-1a- 30μg-IM			
Río <i>et al.</i> (2005)	Favorece βIFN-1a- 30μg-IM	NS	-	-	-	-	-	-
Patti <i>et al.</i> (2006)	NS	NS	-	-	-	-	-	-
Milanese (2003)	NS	-	Favorece βIFN-1a- 30μg-IM	NS	-	-	-	-
βIFN-1a-30μg-IM vs. βIFN-1a-22/44μg-SC								
Francis <i>et al.</i> (2003)	-	-	Favorece βIFN-1a- 30μg-IM	-	-	-	-	-
Ghezzi <i>et al.</i> (2005)	Não favorece βIFN-1a- 30μg-IM	NS	-	-	-	-	-	-
Kleinsch nitz <i>et al.</i> (2015)	-	-	-	-	Favorece βIFN-1a- 30μg-IM	-	-	-
Haas & Firzlaff (2005)	NS	NS	-	-	Não favorece βIFN-1a- 30μg-IM	-	-	-
Treadaw ay <i>et al.</i> (2009)	-	-	-	-	-	NS	-	-
Kleinma n <i>et al.</i> (2010)	-	-	-	-	-	-	NS	NS
Halpern, Agarwal, Dembek (2011)	-	-	-	-	-	-	NS	Favorece βIFN-1a- 30μg-IM
Río <i>et al.</i> (2005)	Favorece βIFN-1a- 30μg-IM	NS	-	-	-	-	-	-
Minagar Murray (2008)	NS	NS	NS	Não favorece βIFN-1a- 30μg-IM	-	-	-	-

EDSS – Expanded Disability Status Scale; NS – não estatisticamente significante; RM – Ressonância Magnética.

Alterações na EDSS: Progressão da Incapacidade $\geq 6.0^A$ e 7.0^B

Síndrome Gripal: febre, mialgia, dor de cabeça e calafrios

Alterações Hepáticas: elevação das enzimas hepáticas – Alanina enzimatotransferase (ALT)

Interrupção do tratamento: Eventos adversos graves não relatados

Francis e colaboradores (2003) conduziram um estudo em que foram analisados efeitos adversos e anormalidades laboratoriais relacionadas ao tratamento da EM,

registradas em uma base de dados de ensaios clínicos randomizados (ECR). Foram incluídos pacientes de 6 ECR, sendo que um estudo comparava β IFN-1a-44 μ g-SC com β IFN-1a-30 μ g-IM (PANITCH *et al.*, 2005) e os demais comparavam β IFN-1a-44 μ g-SC com placebo. A coleta de dados ocorreu num intervalo de 12 meses para 2.819 pacientes, sendo que 337 receberam β IFN-1a-30 μ g-IM, 1.658 β IFN-1a-44 μ g-SC e 824 placebo. Do total, 1.178 pacientes foram acompanhados por dois anos, dos quais 786 usaram β IFN-1a-44 μ g-SC e 392 placebo. Em pacientes que receberam betainterferona 1a, houve elevações significativas de alanina aminotransferase (ALT). As elevações dos níveis de enzimas foram resolvidas espontaneamente ou com o ajuste da dose. Dezessete participantes descontinuaram o estudo devido a esse evento adverso. Os dados de exames laboratoriais, em especial, o nível de alanina aminotransferase, estavam disponíveis para os tempos 0, 6, 12 e 24 meses. Segundo os autores a disfunção hepática induzida por β IFN-1a-44 μ g-SC ou β IFN-1a-30 μ g-IM é dose dependente, sendo a elevação das aminotransferase comum durante os primeiros 12 meses de tratamento.

Neste estudo, a administração de β IFN-1a-44 μ g-SC três vezes na semana mostrou estar relacionado a um nível mais elevado de aminotransferase hepática, quando comparado à administração semanal de β IFN-1a-30 μ g-IM. Entretanto, um paciente que recebeu β IFN-1a-30 μ g-IM teve elevações de enzimas hepáticas 10 vezes maior que o limite superior ao nível normal. Segundo os autores, anormalidades hepáticas raramente levam à descontinuação do tratamento, contudo oito pacientes abandonaram o tratamento (sete em uso de β IFN-1a-44 μ g-SC e um em uso de β IFN-1a-30 μ g-IM). Uma limitação desse estudo diz respeito aos pacientes, que apresentavam formas clínicas distintas de EM-RR ou EM-SP, sendo que os pacientes com EM-SP são considerados clinicamente mais graves. Alguns autores trabalhavam na empresa fabricante do β IFN-1a-22/44 μ g-SC. Este estudo contempla dentre os autores funcionários da Serono, produtora do β IFN-1a-22/44 μ g-SC (FRANCIS *et al.*, 2003).

Ghezzi e colaboradores (2005) realizaram um estudo para avaliar o impacto da utilização das betainterferonas e do glatirâmer em pacientes portadores de EM

menores de 16 anos. Quinze centros de referência em tratamento da EM disponibilizaram dados de 76 pacientes. Foram incluídos no estudo 65, dos quais 38 foram tratados com β IFN-1a-30 μ g-IM, 16 com β IFN-1a-22 μ g-SC, dois com β IFN-1b-300 μ g-SC e nove com glatirâmer. Os desfechos avaliados foram melhora na escala EDSS considerando a linha de base e o escore após o tratamento, bem como redução na taxa de surtos ou recaídas (GHEZZI *et al.*, 2005).

Os valores obtidos pela escala EDSS, na última visita, apresentaram redução com relação à visita anterior para a maioria dos pacientes, exceto em 11 (oito do grupo β IFN-1a-30 μ g-IM e três do grupo β IFN-1a-22 μ g-SC) e a taxa de recaída anual reduziu em sua maioria (média de 2,4 para 0,4 no grupo β IFN-1a-30 μ g-IM e média de 3,2 para 0,8 no grupo β IFN-1a-22 μ g-SC/ β IFN-1a-300 μ g-SC), exceto em quatro pacientes. As pontuações médias finais da escala EDSS reduziram de 1,4 para 1,3 para β IFN-1a-30 μ g-IM e de 1,8 para 1,6 para β IFN-1a-22 μ g-SC/ β IFN-1b-300 μ g-SC, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre as reduções. A principal limitação desse estudo foi à população selecionada, menores de 16 anos, bem como o tamanho da amostra. Além disso, não foi possível obter dados de uso da β IFN-1a-22 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC separadamente, uma vez que estas intervenções não foram estratificadas em populações distintas. Este estudo não foi patrocinado por nenhuma indústria farmacêutica, contando com a participação de autores de várias universidades italianas. Os mesmos não declararam conflito de interesse (GHEZZI *et al.*, 2005).

Kleinschnitz e colaboradores (2015) avaliaram a efetividade da β IFN-1a-30 μ g-IM na Alemanha em pacientes portadores de EM que não estavam em tratamento há pelo menos três meses. O estudo open-label, multicêntrico, observacional, denominado AXIOM, foi realizado em duas etapas: coleta de dados retrospectiva e acompanhamento por 12 meses. Foram realizadas cinco visitas nas quais os médicos preenchiam questionários online padronizados e complementavam de acordo com o autorrelato dos pacientes. Estes foram convidados a indicar a magnitude do desconforto, utilizando a Escala Visual Analógica (VAS), com variações de “nenhum desconforto” (=1) a “muito intenso” (=25) e desenhos que representavam uma

qualidade de vida “pior possível” (=1) a “melhor possível” (=25). De um total de 235 pacientes recrutados e incluídos na pesquisa, apenas dados de 103 pacientes estavam disponíveis em todas as visitas, uma vez que ocorreram perdas de acompanhamento ao longo do estudo. O período de acompanhamento médio foi de 222 dias. Tratamentos prévios não estavam disponíveis para 45,5% dos pacientes. Para o restante, glatirâmer foi o mais usado (20%), seguido por β IFN-1a-22/44 μ g-SC (15,7%), β IFN-1b-300 μ g-SC pela via subcutânea (15,3%), β IFN-1a-30 μ g-IM (8,5%), natalizumabe (3,4%) e outros (7,2%) (KLEINSCHNITZ *et al.*, 2015).

A via de administração (injeções) foi uma das causas para interrupção do tratamento, independente do medicamento utilizado. Foi observado que uma proporção considerável descontinuou o tratamento devido aos efeitos secundários da injeção subcutânea (23,4% a 38,9%) e nenhum paciente relatou essa situação nas aplicações intramusculares (β IFN-1a-30 μ g-IM). Eventos adversos foram citados mais frequentemente como causa da interrupção do tratamento com as formulações subcutâneas (n=37 β IFN-1a-22/44 μ g-SC, n=36; β IFN-1b-300 μ g-SC e n=47 glatirâmer) em comparação com a intramuscular (β IFN-1a-30 μ g-IM) (n=20). As razões mais comuns para iniciar o tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM foi o desejo do paciente (46,8%), recaída (44,7%) e eventos adversos relacionados à terapia anterior (23,0%) (KLEINSCHNITZ *et al.*, 2015).

Sintomas de gripe foram significativamente menos frequentes no tratamento β IFN-1a-30 μ g-IM (p= 0,0055). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à melhoria da qualidade de vida entre os medicamentos. Cinco eventos adversos graves foram relatados, sendo angiodema, urticária, depressão, lúpus eritematoso e endoprótese total de quadril, sendo os dois primeiros associados ao uso de β IFN-1a-30 μ g-IM. A interrupção do tratamento foi verificada em três pacientes que utilizaram β IFN-1a-30 μ g-IM devido a eventos adversos graves, com necessidade de hospitalização, não sendo apresentado valor p para a avaliação. O tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM foi interrompido em três dos cinco casos e transitoriamente interrompido em um caso (KLEINSCHNITZ *et al.*, 2015). Não foi possível obter

informações sobre o quinto caso de reação adversa grave. As perdas de acompanhamento foram a principal limitação desse estudo. Alguns autores do presente estudo estavam vinculados a laboratórios farmacêuticos, como Biogen e Genzyme-Bayer.

Haas & Firzlaff (2005) conduziram uma coorte retrospectiva a partir da coleta em um banco de dados ambulatoriais clínicos de um hospital em Berlim. De 1667 pacientes registrados em outubro de 1999, 756 foram tratados com betainterferona ou acetato de Glatirâmer, contudo apenas 308 foram considerados elegíveis por possuírem EDSS inferior à 3,5. Vinte e cinco pacientes tratados por menos de 6 meses foram excluídos da avaliação, entretanto a taxa de interrupção ao tratamento aos 6 meses não foi significativa entre os grupos. Assim, a eficácia entre os medicamentos de primeira linha no tratamento (β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1b-300 μ g-SC e Glatirâmer) foi comparada em 283 pacientes por um período de 24 meses. As características basais, tais como média de idade, duração da doença, taxa de recidiva e EDSS eram comparáveis e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento no início do estudo (HASS & FIRZLAFF, 2005).

Dos 283 pacientes restantes um total de 68 pacientes (24%) interromperam o tratamento após os seis primeiros meses. A taxa de abandono entre 6 e 24 meses foi o mais elevado para o β IFN-1a-30 μ g-IM (26 pacientes, 32,9%) em comparação ao Glatirâmer (7 pacientes, 8,9%, $p < 0,001$). Três pacientes foram diagnosticadas como em período gestacional e interromperam o tratamento. Outras razões principais para o tratamento foram efeitos colaterais ou ausência de eficácia. Não foi informada a significância entre a comparação da interrupção do tratamento nos demais grupos, contudo β IFN-1a-30 μ g-IM apresentou valores absolutos superiores (32,9%) em comparação as demais betainterferonas: β IFN-1a-22 μ g-SC (22,9%) e β IFN-1b-300 μ g-SC (31,2%) (HASS & FIRZLAFF, 2005).

Ao analisar a taxa de recaída em comparação aos valores basais, observou-se uma redução após 24 meses para todos os medicamentos (0,80 para β IFN-1a-30 μ g-IM, 0,69 para β IFN-1b-300 μ g-SC, 0,66 para β IFN-1a-22 μ g-SC e 0,36 para Glatirâmer). As taxas

de recaída para todos os quatro agentes foram significativamente menores em comparação com as taxas de pré-estudo de recaída ($p < 0,05$). Na comparação entre os grupos, não houve diferenças significativas após seis meses. Após 24 meses, a queda na taxa de recaída para foi maior para o grupo tratado com Glatirâmer (0,81, $p < 0,001$). A porcentagem de pacientes livres de recidiva após 24 meses variou de 35,4% para β IFN-1a-30 μ g-IM, 45,5% para β IFN-1b-300 μ g-SC, 45,8% para β IFN-1a-22 μ g-SC, e 58,2% para glatirâmer. As porcentagens não foram estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,22$). A porcentagem de doentes sem progressão da doença após 24 meses variou de 71,7% para β IFN-1b-300 μ g-SC e 87,5% para o grupo tratado com acetato de Glatirâmer. O índice de progressão após 24 meses (EDSS final dividido pelo tempo de doença) diminuiu em todos os grupos de tratamento. Após 24 meses foi significativamente menor nos pacientes tratados com Glatirâmer ou β IFN-1a-22 μ g-SC em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC (HASS & FIRZLAFF, 2005).

Treadaway *et al.* (2009) realizaram um estudo multicêntrico e observacional objetivando identificar quais fatores influenciam o comportamento não aderente ao tratamento da Esclerose Múltipla utilizando terapias injetáveis modificadoras da doença. O estudo foi conduzido utilizando instrumentos de inquérito desenvolvidos e aplicados em três momentos consecutivos (*baseline*, mês 1 e mês 2) a portadores de esclerose múltipla através da Internet. Profissionais de saúde em 17 clínicas de neurologia recrutaram os pacientes para o estudo. Um total de 798 pacientes responderam o inquérito, sendo que apenas 708 responderam em todos os três momentos de coleta. Cada participante levou aproximadamente 30 a 45 minutos para finalização do inquérito (TREADAWAY *et al.*, 2009).

A taxa de adesão foi calculada para todos os pacientes considerando a não aplicação de uma ou mais injeções. A população incluída apresentou taxas estáveis nos três momentos de coleta: 39%, 37% e 36%, respectivamente. Em uma comparação individual entre os grupos, os dados mostraram taxas de não-adesão (definidas como ausência de qualquer uma das doses prescritas) para o β IFN-1a-30 μ g-IM (21%), β IFN-1a-22/44 μ g-SC (32%), Glatirâmer (51%) e β IFN-1b-300 μ g-SC (51%) . A razão de não

adesão mais comum relatada foi o esquecimento, representando 58% dos casos. Ao analisar a perda da aplicação convertendo ao número de dias por semana considerando uma injeção diária para todas as alternativas, foi encontrado que β IFN-1a-30 μ g-IM apresentou média de 1,8 dias por mês (DP = 3,9); β IFN-1b-300 μ g-SC de 3,6 (DP = 6,1); Glatirâmer de 1,5 (DP = 2,6) e β IFN-1a-22/44 μ g-SC de 1,5 (DP = 2,9). Apenas β IFN-1b-300 μ g-SC foi significativamente diferente ($p < 0,001$) em comparação às alternativas. Ao final do estudo foi relatada parceria com a empresa Biogen (TREADAWAY, *et al.*, 2009).

Kleinman *et al.* (2010) conduziu um estudo no qual teve como objetivo comparar a adesão entre funcionários dos EUA identificados em uma base de dados entre 2001 e 2008, e que foram tratados com medicamentos modificadores da doença (DMTs). Foram considerados elegíveis funcionários com cobertura do plano de saúde um ano após o início do tratamento, e que apresentaram duas ou mais prescrições de DMT ou uma prescrição DMT associada ao diagnóstico de EM. Duas medidas foram utilizadas para estimar a aderência após o início da DMT: (1) persistência (o número de dias a partir do início da DMT até a primeira interrupção) e, (2) o cumprimento anual, avaliada pela relação de posse de medicamentos (MPR = número de dias em uso de determinado medicamento ao longo de um ano divididos por 365 dias). No geral, 358 funcionários foram elegíveis, sendo que 179 estavam em uso de β IFN-1a-30 μ g-IM, 63 em uso de β IFN-1b-300 μ g-SC, 20 em uso de β IFN-1a-22/44 μ g-SC e 96 em uso de glatirâmer. Não houve diferenças significativas na idade, sexo, e algumas variáveis relacionadas com a ocupação no trabalho (KLEINMAN *et al.*, 2010).

β IFN-1a-30 μ g-IM apresentou melhores resultados na persistência em comparação ao β IFN-1b-300 μ g-SC ($p = 0,039$), Glatirâmer ($p = 0,0007$) e β IFN-1a-22/44 μ g-SC ($p = 0,130$). Em 1 ano, uma maior proporção de empregados em uso de β IFN-1a-30 μ g-IM foram persistentes (60,34%) do que β IFN-1b-300 μ g-SC (42,86%, $p = 0,016$), Glatirâmer (42,71%, $p = 0,0052$), e β IFN-1a-22/44 μ g-SC (45,00% , $p = 0,190$). β IFN-1a-30 μ g-IM também apresentou a maior MPR (0,782), e foi significativamente maior do que o Glatirâmer (MPR = 0,698, $p = 0,0160$) e estatisticamente equivalente a β IFN-1b-300 μ g-

SC (MPR = 0,705, $p = 0,0576$) e β IFN-1a-22/44 μ g-SC (MPR = 0,761, $P = 0,7347$). O estudo tem limitações características de estudos que utilizam banco de dados administrativos, bem como amostra populacional de pequena dimensão. O estudo foi financiado pela indústria farmacêutica Biogen (KLEINMAN *et al.*, 2010).

Halpern, Agarwal e Dembek (2011) objetivaram comparar a adesão e persistência entre os pacientes com esclerose múltipla que iniciaram a terapia modificadora da doença (DMTs), incluindo o uso de β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22/44 μ g-SC, β IFN-1b-300 μ g-SC e Glatirâmer, no período de 2000 a 2008. Os pacientes foram identificados a partir de banco de dados associado a um grande plano de saúde dos EUA. A data de início do tratamento com DMT foi determinada como a data de entrada, e os pacientes foram observados 6 meses antes e 12-36 meses após a data de indexação. O índice de adesão ao DMT foi medido como razão de posse de medicamentos (MPR) e foi considerado aderente o MPR acima de 0,80. Persistência foi medida em dias a partir da data de indexação até o início de uma lacuna de 60 dias mínimos na terapia DMT ou o último registro durante o acompanhamento. A população de estudo compreendeu 6.680 pacientes na coorte: β IFN-1a-30 μ g-IM (N = 2.305, 34,5%); β IFN-1b-300 μ g-SC (N = 894, 13,4%); Glatirâmer (N = 2.270, 34,0%); e β IFN-1a-22/44 μ g-SC (N = 1.211, 18,1%). O β IFN-1a-30 μ g-IM apresentou chances significativamente maiores de adesão (MPR) em relação aos outros grupos: odds 52,4% maior em comparação com a coorte de β IFN-1b-300 μ g-SC (OR = 0,656, IC = 0.561-0.768); 33,5% maiores chances contra a coorte Glatirâmer (OR = 0,749, IC = 0,665-0,844); e probabilidades 20,6% superior em relação ao β IFN-1a-22/44 μ g-SC (OR = 0,829, IC = 0,719-0,957). Não houve diferenças consistentes na persistência entre as coortes. A Biogen apoiou a execução desse estudo (HALPERN; AGARWAL; DEMBEK, 2011).

Um estudo realizado por Trojano *et al.* (2003) objetivou a monitoração da eficácia e segurança em 1033 portadores de EMRR em uso de betainterferonas, a partir de 15 centros na Itália de 1998 a 2001. Os dados estão disponíveis para 524 pacientes que completaram 12 meses de acompanhamento, e 354 completaram 24 meses. Uma percentagem significativamente maior ($p < 0,05$) de pacientes no grupo de β IFN-1b-

300µg-SC (10%) saíram do estudo em comparação com o grupo βIFN-1a-30µg-IM (5%). Recaídas, pontuação na Escala Expandida de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS), bem como eventos adversos foram avaliados de 03 meses até 24 meses. Em cada visita do estudo, o tipo e gravidade clínica dos eventos adversos hematológicos foram registados, além de sintomas depressivos e produção de anticorpos neutralizantes. Em 24 meses, 11 doentes mudaram tratamentos (n=7, grupo βIFN-1b-300µg-SC; n= 4, grupo βIFN-1a-30µg-IM). Dos sete pacientes em uso de βIFN-1b-300µg-SC, cinco mudaram para βIFN-1a-30µg-IM devido a eventos adversos e dois mudaram para βIFN-1a-22/44µg-SC devido à progressão da doença (TROJANO *et al.*, 2003).

As proporções de pacientes livres de recaída durante 12 meses foram semelhantes entre os três grupos (53,7%, grupo βIFN-1b-300µg-SC; 54,4%, grupo βIFN-1a-30µg-IM; 49%, grupo βIFN-1a-22/44µg-SC). Não houve diferença entre os grupos de βIFN-1b-300µg-SC e βIFN-1a-30µg-IM no acumulado probabilidade de permanecer livre de recidiva (p = 0,10). Aos 24 meses, taxa de recaída no grupo de βIFN-1b-300µg-SC foi reduzido em 52% (1.359/0.7, linha de base; 0,659/0,73, 24 meses; p = 0.001), enquanto que no grupo βIFN-1a-30µg-IM foi reduzido em 43% (1.259/0.6, linha de base; 0,719/0,7, 24 meses; p = 0,001); a diferença entre os grupos de βIFN-1b-300µg-SC e βIFN-1a-30µg-IM não era significativa aos 24 meses (p < 0,16). A proporção de pacientes com deficiência na progressão (aumento de > 1.0 ponto na EDSS) após 12 meses de tratamento foi de 3,8% para o grupo βIFN-1b-300µg-SC, 2,7% para o βIFN-1a-30µg-IM e 5% para o grupo βIFN-1a-22/44µg-SC. Aos 24 meses, a proporção de doentes com progressão da incapacidade foi 11% para βIFN-1b-300µg-SC e 7% para βIFN-1a-30µg-IM. Não houve mudanças significativas na linha de base da EDSS, e não houve diferenças entre os grupos de tratamento em 12 e 24 meses para o EDSS (TROJANO *et al.*, 2003).

Incidências de febre (63% versus 33% e 22%, p < 0,05), reações no local da injeção (42% contra 16% e 17%, p < 0,05), e a depressão (12% versus 7% e 5%, p < 0,05) foram maiores durante os primeiros três meses de βIFN-1b-300µg-SC em comparação a βIFN-

1a-30µg-IM e βIFN-1a-22/44µg-SC, respectivamente. Embora a incidência de eventos adversos em sua maioria diminuiu gradualmente ao longo dos primeiros 12 meses de tratamento, pacientes em uso de βIFN-1b-300µg-SC continuaram a mostrar, significativamente, maior incidência de reações no local da injeção em comparação com os pacientes βIFN-1a-30µg-IM e βIFN-1a-22/44µg-SC. No grupo βIFN-1a-22/44µg-SC, houve significativamente maior incidência de distúrbios menstruais (13% versus 5% βIFN-1b-300µg-SC e 3% βIFN-1a-30µg-IM, P = 0,001) e uma menor incidência de astenia (10% versus 44% βIFN-1b-300µg-SC e 32% βIFN-1a-30µg-IM, P = 0,001) e artralgia (17% versus 60% βIFN-1b-300µg-SC e 48% βIFN-1a-30µg-IM, PB = 0,05). Análises laboratoriais de soros do sangue mostraram que a incidência de leucopenia (22% versus 9% e 13%, p < 0,05) e anemia (20% versus 7% e 4%, p < 0,05) eram significativamente maior durante os primeiros três meses de terapia βIFN-1b-300µg-SC comparação com βIFN-1a-30µg-IM e βIFN-1a-22/44µg-SC, respectivamente. A incidência de anemia manteve significativamente maior no grupo βIFN-1b-300µg-SC em comparação com os grupos IFN-1a nos meses 6, 9 e 12 (p < 0,05). As incidências de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (AST / ALT), em três meses e seis, eram significativamente maior no grupo βIFN-1b-300µg-SC em comparação com o grupo βIFN-1a-30µg-IM (PB < 0,05), mas não no βIFN-1a-22/44µg-SC. O grupo βIFN-1b-300µg-SC também mostrou uma aumento significativo no anormal g-glutamyl-transpeptidase em três meses e 24 (p < 0,05), e níveis de tiroxina anormais (8% versus 6% para βIFN-1a-30µg-IM, p < 0,05) no terceiro mês. Todos os outros testes laboratoriais foram semelhante entre os três grupos de tratamento. Aos 24 meses, o grupo βIFN-1b-300µg-SC teve maior incidência (16,2%) de NAb comparação com βIFN-1a-30µg-IM (2%). A incidência de NAb atingiu o pico entre nove e 18 meses de tratamento nos dois grupos de tratamento (TROJANO *et al.*, 2003).

Río *et al.* (2005) realizaram um estudo aberto, independente, observacional, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança das betainterferonas em uma grande coorte de pacientes com EMRR da população geral. Quatrocentos e noventa e cinco pacientes com EMRR foram inscritos no período de 1995 a 2004. Trezentos e oitenta e dois pacientes foram acompanhados por pelo menos 24 meses (βIFN-1b-300µg-SC, n =

152; β IFN-1a-30 μ g-IM, n = 127; β IFN-1a-22/44 μ g-SC, n = 103). Foram acompanhados 286 participantes por pelo menos três anos, 236 pacientes por quatro anos, 168 pacientes por cinco anos, e 96, 62 e 22 voluntários por período mínimo, respectivamente, 6, 7 e 8 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 48,3 meses. Pacientes em uso de β IFN-1b-300 μ g-SC tinham maior atividade da doença e incapacidade no início do estudo em comparação com aqueles em β IFN-1a-30 μ g-IM ou β IFN-1a-22/44 μ g-SC. As razões mais comuns para a descontinuação do tratamento com β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-30 μ g-IM foram à retirada voluntária (6% - 300 μ g-SC/ 4% - 30 μ g-IM) e progressão da doença (10% - 300 μ g-SC/ 8% - 30 μ g-IM). No grupo β IFN-1a-22/44 μ g-SC, 3% pacientes abandonaram o estudo devido à progressão, 5% devido à retirada voluntária e 2% para reações alérgicas (RÍO *et al.*, 2005).

Durante o período de acompanhamento 28 indivíduos trocaram de tratamento. Dentre as principais razões associadas à troca de medicação destacam-se eventos adversos cutâneos, observados em nove indivíduos em uso de β IFN-1b-300 μ g-SC, aumento da progressão da doença verificados em 15 participantes em uso de β IFN-1a-30 μ g-IM, bem como a troca da medicação por desejo próprio do paciente observada em quatro voluntários em uso de β IFN-1a-22/44 μ g-SC que mudaram para β IFN-1a-30 μ g-IM. A proporção de pacientes livres de recaídas durante os primeiros dois e quatro anos de acompanhamento não foi significativamente diferente entre os três grupos. Com dois anos de acompanhamento 50% no grupo de β IFN-1b-300 μ g-SC, 59% no grupo β IFN-1a-30 μ g-IM, e 59% no grupo de β IFN-1a-22/44 μ g-SC não apresentaram recaídas. Adicionalmente, após 48 meses de seguimento, 35% no grupo de β IFN-1b-300 μ g-SC, 52% no grupo β IFN-1a-30 μ g-IM, e 39% no grupo β IFN-1a-22/44 μ g-SC apresentaram-se livres de recidivas. Cada grupo de tratamento mostrou uma redução significativa na taxa de recaída após 24 e 48 meses de tratamento ($p < 0,0001$) (RÍO *et al.*, 2005).

O número de recidivas durante os dois anos antes do tratamento foi, respectivamente, de 2,86, 2,24 e 2,51 para β IFN-1b-300 μ g-SC, β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-22/44 μ g-SC. Após dois anos de tratamento com as respectivas β IFN verificou-se uma redução do número de recidivas para 0,87, 0,80 e 0,64. Não houve diferenças nas taxas de recaída

nos dois primeiros de tratamento entre as diferentes betainterferonas, nem na variação percentual da linha de base na taxa de recaída entre as três formulações. Aos quatro anos de acompanhamento, as três formulações foram associados com reduções significativas da linha de base em taxas de recaída; no grupo β IFN-1b-300 μ g-SC, a taxa anual de recidiva foi reduzido de 1,36 na linha de base para 0,38 em quatro anos ($p < 0,0001$). Foram verificadas reduções de taxa de recaída no grupo β IFN-1a-30 μ g-IM de 1,07 no início do estudo para 0,33 em quatro anos ($p < 0,0001$), juntamente com o grupo β IFN-1a-22/44 μ g-SC de 1,21 a 0,41 ($p < 0,0001$). A diferença na alteração percentual na taxa de recaída entre os grupos aos quatro anos não foi significativa (RÍO *et al.*, 2005).

A proporção de indivíduos com deficiência na progressão confirmada e sustentada (aumento de, pelo menos, um ponto de EDSS) após dois anos de acompanhamento foi de 10,5% para o grupo β IFN-1b-300 μ g-SC, 17,3% para o grupo β IFN-1a-30 μ g-IM, e 18,6% para o β IFN-1a-22/44 μ g-SC. Após quatro anos, as proporções foram de 24,4% para β IFN-1b-300 μ g-SC, 23,4% para o β IFN-1a-30 μ g-IM, e 34,8% para o β IFN-1a-22/44 μ g-SC. Não foram encontradas diferenças aos dois anos de acompanhamento, nem aos quatro anos. Após quatro anos de acompanhamento foram verificados 13% (30 de 236) de indivíduos com EDSS igual ou superior a seis. Todos os tratamentos foram bem tolerados, e a maioria dos eventos adversos se mostraram mais frequentes durante os primeiros meses de tratamento, reduzindo em frequência após os primeiros seis meses. Frequência de eventos adversos foi semelhante em todos os grupos, com uma exceção: reações no local da injeção foram mais frequentes em pacientes com em uso de betainterferonas subcutâneas (RÍO *et al.*, 2005).

Patti *et al.* (2006) conduziram um estudo aberto, independente e observacional com duração de seis anos: retrospectivo para os três primeiros anos e prospectivo durante os demais. Dois grupos de pacientes com EMRR foram tratados com β IFN-1a-30 μ g-IM (grupo A) ou β IFN-1b-300 μ g-SC (grupo B). Os principais objetivos deste estudo são verificar a eficácia sustentada das β IFN em pacientes com EMRR e comparar a eficácia clínica relatada entre os grupos. Investigou-se também os efeitos de β IFN-1a-30 μ g-IM

ou β IFN-1b-300 μ g-SC na taxa de recidiva e na capacidade de retardar a progressão da doença. Além disso, avaliou-se a segurança a partir da frequência e a necessidade de mudanças de tratamento devido à interrupção do fármaco resultante de efeitos colaterais. De fevereiro de 1996 a dezembro de 1997, 126 pacientes com EMRR foram atendidos em dois centros de referência na Itália (Catania e Nápoles) e foram incluídos no estudo. No grupo A, 62 pacientes foram tratados com β IFN-1a-30 μ g-IM uma vez por semana. No grupo B, 64 pacientes receberam β IFN-1b-300 μ g-SC em dias alternados. Os pacientes foram bem pareados por idade, sexo, duração da doença, idade no momento do diagnóstico, e tempo de início do tratamento com as betainterferonas (PATTI *et al.*, 2006).

A taxa de exacerbação anual no início do estudo foi de 1,31 em ambos os grupos. Esta taxa diminuiu para 0,58 no grupo A e para 0,65 no grupo B após 1 ano de terapia, 0,56 e 0,44 no ano 2, 0,61 e 0,50 no ano 3, 0,55 em ambos os grupos no ano 4, 0,35 e 0,45 no ano 5, 0,32 e 0,41 no ano 6. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos ($p = 0,43$). A porcentagem de pacientes livre de recidiva foi de 53,22% no grupo A e 54,68% no grupo B após um ano, 35,71% e 34,48% no ano 2, 17,85% e 22,41% no ano 3, 14,28% e 15,51% no ano 4, 9,43% e 7,4% no ano 5, e 7,54% e 7,4% no último ano, para os respectivos grupos. Tempos médios do início do tratamento até a primeira recaída foram 17,17 meses (β IFN-1a-30 μ g-IM) e 13,43 meses (β IFN-1b-300 μ g-SC) ($p = 0,09$). Após seis anos de terapia, a média EDSS foi $3,22 \pm 1,47$ (D $1,03 \pm 1,35$) no grupo A e $3,34 \pm 1,47$ (D $0,97 \pm 1,47$) no grupo B ($p = 0,47$). No grupo A, a doença se estabilizou ou melhorou em 61,54% dos pacientes. No grupo B, a doença agravou-se em 36,36% dos pacientes, enquanto se estabilizou ou melhorou em 63,64% dos pacientes. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos (PATTI *et al.*, 2006).

Em 24 meses, 12 pacientes mudaram o tratamento por causa da piora significativa da doença. Um paciente do grupo A e um do grupo B progrediram para secundária progressiva após um ano de terapia, dois em ambos os grupos no ano 2, três no grupo A e dois no grupo de B no ano 3, três em ambos os grupos no ano 4, quatro em ambos

os grupos em 5 anos, quatro no grupo A e cinco no grupo B no ano 6. No final de 6 anos de terapia, 32,07% (n = 17) dos pacientes no grupo de β IFN-1a-30 μ g-IM e 31,48% (n = 17) no grupo de β IFN-1b-300 μ g-SC apresentaram progressão da doença de EMRR para SPMS. As diferenças entre os dois grupos não foram significativas ao usar o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher (PATTI *et al.*, 2006).

As percentagens de pacientes com doença estável em T1-Gd foram 75,8% no grupo A e 73,43% no grupo B após um ano, 60,71% e 65,51% ao ano 2, 51,78% e 55,17% ao ano 3, 41,07% e 43,10% no ano 4, 30,18% e 31,48% no ano 5, e 28,30% e 26,62% ao ano 6. Os percentuais de pacientes com doença estável na avaliação T2 foram 58,06% no grupo A e 59,37% no grupo B no ano 1, 48,21% e 55,17% ao ano 2, 30,35% e 36,20% ao ano 3, 19,64% e 24,13% no ano 4, 16,98% e 22,22% no ano 5, e 15,09% e 20,37% no ano 6. Os eventos adversos do tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM ou β IFN-1b-300 μ g-SC foi tolerada durante o estudo de 6 anos em 122 de 126 pacientes. Os efeitos secundários mais frequentes foram síndrome gripal, febre, dor de cabeça, reações no local da injeção, fadiga, mialgia, aumento da espasticidade e depressão. Dor de cabeça foi significativamente mais frequente no grupo A, e reação no local da injeção no grupo B. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação a outros efeitos colaterais Fisher. Foram verificados que 19 indivíduos abandonaram o tratamento durante o estudo dentre os 126 envolvidos: seis do grupo A e seis do grupo B devido a progressão da incapacidade, quatro pacientes no grupo B retiraram-se devido a uma incidência de efeitos secundários significativos, três pacientes no grupo A iniciaram uma gravidez e, por consequência, foi decidido suspender o tratamento. O estudo foi realizado em colaboração com as indústrias farmacêuticas fabricantes das β IFN envolvidas (PATTI *et al.*, 2006).

Minagar e Murray (2008) realizaram um estudo observacional, multicêntrico, retrospectivo e prospectivo, que incluiu homens e mulheres entre 18-50 anos de idade com um diagnóstico confirmado de EMRR e que apresentaram duas ou mais recidivas durante o período de três anos antes do início do tratamento, bem como pontuação no EDSS de 0,0 - 5,5. Os pacientes estavam em tratamento com β IFN-1a-30 μ g-IM ou

β IFN-1a-44 μ g-SC durante 12 a 24 meses antes da entrada no estudo, sem interrupções ou reduções de dose para um total de no mínimo quatro semanas. Pacientes com história de qualquer outra doença clinicamente significativa, infecção local sistêmica ou grave dentro de oito semanas antes da inscrição, grávidas, lactantes ou indivíduos com resultados de hemograma com alterações foram excluídos do estudo. O estudo objetivou determinar a eficácia, tolerabilidade e segurança entre os dois grupos. O tamanho da amostra alvo foi de 374 pacientes divididos igualmente entre cada grupo de tratamento (MINAGAR; MURRAY, 2008).

Revisão retrospectiva foi realizada antes da participação no estudo: taxa de recaída e EDSS foram avaliadas retrospectivamente através de revisão de prontuários e prospectivamente (no início do estudo em 6 e 12 meses. Avaliações de tolerabilidade e RM foram obtidos no início do estudo e em 6 e 12 meses. A análise estratificada da EDSS não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento durante a parte prospectiva do estudo. A percentagem de participantes com progressão de incapacidade sustentada foi similar em ambos os grupos (25,8% no β IFN-1a-30 μ g-IM e 26,7% em uso de β IFN-1a-44 μ g-SC). A taxa de reincidência anual para ambos os grupos de tratamento diminuiu de início do tratamento, seguida de uma ligeira redução aos seis meses. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento para os desfechos avaliados por ressonância magnética. Os eventos adversos mais comuns experimentados pelos pacientes foram: recaídas (20,3% e 20,9%), nasofaringite (8,7% e 16,4%), dor de cabeça (11,6% e 6,0%), e hematomas no local de injeção (8,7% e 6,0%), para β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-44 μ g-SC respectivamente. Sintomas de gripe foram experimentados por 5,8% dos pacientes que receberam β IFN-1a-30 μ g-IM e 4,5% dos que receberam β IFN-1a-44 μ g-SC. (MINAGAR; MURRAY, 2008)

Milanesse (2003) realizou um estudo envolvendo 65 centros especializados em Esclerose Múltipla na Itália dentre os 106 presentes no país. Dentre os critérios de inclusão destacam-se pacientes com EMRR, duração da doença de pelo menos um ano, duas ou mais recidivas nos dois anos anteriores e EDSS de até 3,5. Um exame

neuroológico completo foi feito na entrada e a cada três meses seguintes. A cada visita o número de recaídas intercorrentes, EDSS, o tipo e gravidade de efeitos colaterais foram registados, bem como a avaliação hematológica de todos os pacientes em uso de β IFN-1b-300 μ g-SC em dias alternados, ou β IFN-1a-30 μ g-IM uma vez na semana. Os indivíduos tratados com β IFN-1a-30 μ g-IM ou β IFN-1b-300 μ g-SC foram analisados separadamente. Não foi possível realizar uma análise intenção de tratar porque os dados foram censurados após a descontinuação do tratamento. Os resultados do estudo referem-se ao período de observação a partir de fevereiro de 1996 a junho de 1999. Ao todo, 1530 pacientes tinham sido tratados com β IFN (869 com β IFN-1b-300 μ g-SC e 661 com β IFN-1a-30 μ g-IM); 49 foram excluídos porque os dados eram inconsistentes ou não disponíveis. Nos 1481 pacientes restantes (834 em β IFN-1b-300 μ g-SC, 647 em β IFN-1a-30 μ g-IM), a duração da doença e idade de entrada foi similar, enquanto que a frequência de recaídas (1,60 / ano e 1,45 / ano) e EDSS (2,4 e 2,2) foram significativamente maior no grupo de β IFN-1b-300 μ g-SC (MILANESE, 2003).

A duração média do tratamento (SD) foi de 21,4 (11,5) meses (intervalo de 0,5 a 52) para β IFN-1b-300 μ g-SC e 12,0 (7,2) meses (variação de 0,5 a 51) para β IFN-1a-30 μ g-IM. Durante os três anos de observação, o número de desistências foi significativamente maior no grupo de β IFN-1b-300 μ g-SC (total de 41,1%: 15,1% dentro de um ano, 18% no prazo de dois anos, e 8% no prazo de três anos) do que no grupo β IFN-1a-30 μ g-IM (total 15,3 %: 10,2%, 4,9%, 0,15% e dentro de um, dois e três anos, respectivamente) ($p=0,001$). A percentagem de indivíduos que interromperam o tratamento por efeitos colaterais (15,3% v 3,8%), pela progressão da incapacidade (7,7% vs 3,2%), e sem nenhum consentimento (12,3% v 3,6%) foi maior no grupo β IFN-1b-300 μ g-SC. Contudo não foi significativa a diferença na persistência das recidivas (4,3% com β IFN-1b-300 μ g-SC vs 4,4% com β IFN-1a-30 μ g-IM). A redução da taxa de recaída foi maior no grupo de β IFN-1b-300 μ g-SC do que no grupo β IFN-1a-30 μ g-IM, no entanto, o número de pacientes livres de recidiva foi semelhante nos dois grupos. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos de β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-30 μ g-IM referente à melhora, piora ou mudanças no EDSS. A síndrome gripal foi verificada em maior percentual em participantes em uso de β IFN-1b-300 μ g-SC

(62%) comparado a β IFN-1a-30 μ g-IM (58,2%). Adicionalmente, β IFN-1b-300 μ g-SC apresentou os maiores percentuais relacionados a reações locais em 33%, depressão em 15% e leucopenia em 17% comparados a β IFN-1a-30 μ g-IM com 8%, 11% e 6%, para as respectivas situações clínicas (MILANESE, 2003).

7.4. Estudos de transversais

Foram incluídos dois estudos transversais sobre o tratamento de EM, cujos resultados estão apresentados na Tabela 5. Um dos estudos incluídos (ARROYO *et al.*, 2010) consiste na descrição de resultados de um corte transversal e de uma coorte prospectiva derivada da primeira.

Tabela 5. Resumo dos resultados dos estudos de avaliação de adesão ao tratamento do β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação com β IFN-1b-300 μ g-SC e β INF-1a-44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

Estudos	Principais desfechos	
	Adesão	Persistência
βIFN-1a-30μg-IM vs. βIFN-1b-300μg-SC		
Arroyo <i>et al.</i> (2010)	-	*
Devonshire <i>et al.</i> (2011)	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-
βIFN-1a-30μg-IM vs. βIFN-1a-22/44μg-SC		
Arroyo <i>et al.</i> (2010)	Não Significativo	*
Devonshire <i>et al.</i> (2011)	Favorece β IFN-1a-30 μ g-IM	-

* Resultado estatisticamente significante favorecendo β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC, β IFN-1b-300 μ g-SC e glatirâmer em conjunto.

Devonshire e colaboradores (2011) descreveram o resultado do estudo *The Global Adherence Project* (GAP) que avaliou as taxas de adesão e fatores que afetam a adesão entre os pacientes com EM-RR. Para essa avaliação, foi realizado um estudo observacional, multicêntrico (173 centros em 22 países, incluindo o Brasil), de fase IV com 2.648 pacientes, com tratamento médio de 31 meses. Para avaliação, pacientes e médicos receberam questionários impressos com questões relacionadas aos medicamentos utilizados para o tratamento de EM: β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22 μ g-SC

(via subcutânea), β IFN-1b-300 μ g-SC (via subcutânea) e acetato de glatirâmer (via subcutânea). Considerou-se como critério de adesão a não perda de uma única injeção de imunomodulador dentro das quatro últimas semanas antes do início do estudo. Buscou-se também avaliar a capacidade de cognição. Foi realizada análise multivariada para identificar os fatores associados à adesão em longo prazo (DEVONSHIRE *et al.*, 2011).

Setenta e cinco por cento dos pacientes (n= 1923) aderiram à terapia, sendo que as mulheres aderiram mais que os homens. A taxa de adesão foi estatisticamente maior nos pacientes que receberam β IFN-1a-30 μ g-IM em relação aos demais medicamentos (p< 0.01). Além disso, mais pacientes tratados com β IFN-1a-22 μ g-SC aderiram à terapia em comparação aos tratados com β IFN-1b-300 μ g-SC ou glatirâmer (p< 0,02). Em geral as principais razões para a não-adesão foram esquecimento (50,2%) e motivos relacionados com a aplicação da injeção (32,0%). Segundo os pacientes, sintomas de gripe e esquecimento foram as principais razões para não adesão a β IFN-1a-30 μ g-IM e demais imunomoduladores (DEVONSHIRE *et al.*, 2011).

Pacientes aderentes relataram uma melhor qualidade de vida (p< 0,05) e menos problemas neuropsicológicos (p<0,001) quando comparados aos não aderentes. Pacientes aderentes tiveram menor duração da doença (p< 0,001) e menor duração da terapia medicamentosa (p= 0,005) em relação aos pacientes que não aderiram ao tratamento. Dentre as limitações apontadas pelos autores destacam-se a utilização de um questionário rígido para avaliação de aderência envolvendo 10 questões com aspectos relacionados à duração da doença, grau de comprometimento, tratamento e história de recaída, bem como à terapia anterior e atual, a partir de um instrumento previamente validado. Além disso, foi considerado um período de apenas quatro semanas para a avaliação da adesão. Estudo foi financiado pela indústria farmacêutica produtora da β IFN-1a-30 μ g-IM, Biogen (DEVONSHIRE *et al.*, 2011).

Arroyo e colaboradores (2010) descreveram o resultado da população espanhola do Projeto Global de Aderência (GAP), envolvendo 2648 indivíduos. Para o estudo, foi definida como não adesão a perda de uma aplicação ou a troca de dose no último mês

antes do início do estudo. A primeira etapa da pesquisa (estudo transversal – resultado basal) foi desenvolvida em 18 centros. A segunda etapa (resultados de dois anos de seguimento) ocorreu em 15 centros da Espanha. Neste estudo foram incluídos 254 pacientes, sendo 70,4% do sexo feminino e a idade média de 37,9 anos (ARROYO *et al.*, 2010). A adesão e os fatores relacionados com a não adesão foram a partir de questionários. A coleta e avaliações foram feita às cegas pelo médico e paciente.

Segundo o paciente, as taxas de adesão basal e de dois anos de seguimento, para todos os medicamentos em conjunto, foram de 85,4% e 82,4%. Na visita basal, com experiência com a medicação á quase três anos, verificou-se que os indivíduos que utilizaram β IFN-1a-30 μ g-IM apresentaram maior adesão no mês anterior à visita (96,4%) que os pacientes de β IFN-1a-22 μ g-SC (79,1%; $p= 0,0064$), β IFN-1a-44 μ g-SC (79,6%; $p= 0,0251$) e glatirâmer (82,7%; $p= 0,0184$). Após dois anos do questionário basal, os pacientes que utilizaram β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC, β IFN-1b-300 μ g-SC e glatirâmer apresentaram proporção de adesão de 87,5%, 80,0%, 77,8%, 85,2% e 80%, respectivamente, sem diferença estatística entre β IFN-1a-30 μ g-IM e os demais. Na entrevista basal, os principais motivos para não adesão relatados pelos pacientes foram o esquecimento (70,3%), seguido por fatores relacionados à injeção (43,2%), como fobia de agulhas e dor no local da injeção. Após dois anos do questionário basal, os fatores relacionados à injeção foram associados à não adesão (72%). Após dois anos de acompanhamento, mais pacientes de β IFN-1a-30 μ g-IM foram persistentes à terapia (43%) em comparação aos demais imunomoduladores em conjunto (β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC, β IFN-1b-300 μ g-SC e glatirâmer) ($p=0,0103$).

Segundo os neurologistas, a adesão na visita basal e após dois anos foi de, respectivamente, 93,9% e 90,9% para β IFN-1a-30 μ g-IM; 88,5% e 81,7% para β IFN-1a-22 μ g-SC; 85,0% e 80,0% para β IFN-1a-44 μ g-SC; 82,8% e 75,4% para β IFN-1b-300 μ g-SC; e 86,5% e 71,1% para glatirâmer (valor-p não relatado). Do ponto de vista clínico, a principal razão para a não adesão foi após dois anos com a ocorrência de surtos (66,8%). Dentre as limitações deste estudo destacam-se a perda de 48,4% dos

participantes acompanhados, o que resulta em perda de poder estatístico. Além disso, houve diferenças entre os grupos quanto à duração do tratamento com os medicamentos atuais e à duração da doença, ambos os fatores que podem influenciar na adesão ao tratamento. Este estudo foi financiado pela indústria farmacêutica produtora da β IFN-1a-30 μ g-IM, Biogen (ARROYO *et al.*, 2010).

8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Em junho de 2015 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou o Relatório de Recomendação sobre Betainterferonas no tratamento da Esclerose Múltipla. Esse documento contempla uma revisão sistemática da literatura cuja sumarização quantitativa dos resultados dos estudos foi feita por meio de meta-análises direta e indireta, por comparação mista de tratamentos. O desfecho analisado foi a taxa de recaída em dois anos de acompanhamento. Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento de EM com β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-22/44 μ g-SC, β IFN-1b-300 μ g-SC, glatirâmer (incluído para aumentar o poder das meta-análises indiretas) e placebo. As análises diretas mostraram superioridade da β IFN-1b-300 μ g-SC em relação à β IFN-1a-30 μ g-IM (RR= 1,58; IC95% 1,17-2,13). A meta-análise indireta mostrou as seguintes probabilidades de sucesso (não surto em 24 meses): 44,7% glatirâmer; 33,7% β IFN-1b-300 μ g-SC; 21,6% β IFN-1a-22/44 μ g-SC; 0,00025% β IFN-1a-30 μ g-IM e 0% para o placebo. Demonstrada a inferioridade da β IFN-1a-30 μ g-IM em relação às demais betainterferonas, foi recomendada a exclusão desse medicamento do SUS (CONITEC, 2015).

O *Canadian Drug Expert Committee* considerou o glatirâmer e a betainterferona 1b (β IFN-1b-300 μ g-SC) como custo-efetivos e, portanto, os recomendou como farmacoterapia inicial de escolha para o tratamento de EM-RR. Quando comparados a placebo, tanto 250 μ g de β IFN-1b-300 μ g-SC quanto β IFN-1a-44 μ g-SC produziram a mesma taxa anual de relapso, entretanto β IFN-1a-44 μ g-SC apresentava maior custo. Para o mesmo desfecho, a β IFN-1a-30 μ g-IM foi considerada menos eficaz quando comparada direta e indiretamente a 250 μ g de β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-44 μ g-SC (CADTH, 2013).

Em 2002 o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) emitiu o *Technology appraisal* nº 32 no qual não recomendou a utilização de β IFN (β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1a-44 μ g-SC, e β IFN-1b-300 μ g-SC) e glatirâmer no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Apesar de nenhuma das β IFN ter sido considerado uma opção

custo-efetiva, a β IFN-1b-300 μ g-SC foi o mais custo-efetivo dentre elas (NICE, 2002). No mesmo ano o Departamento de Saúde da Inglaterra produziu um esquema de compartilhamento de risco (risk-sharing-scheme) para o fornecimento dos quatro medicamentos a um preço considerável custo-efetivo para aquisição pelo *National Health System* (NHS ENGLAND, 2014).

Os resultados de seis anos de acompanhamento dos pacientes participantes do esquema de compartilhamento de risco, publicados em maio de 2015, revelaram que as β IFN (em conjunto) e o glatirâmer são opções custo-efetivas (PALACE *et al.* 2015). Esses resultados serão levados em consideração para a atualização do guia de tratamento da EM no Reino Unido. Nesse guia, todos os medicamentos para EM anteriormente avaliados individualmente, por exemplo, natalizumabe e dimetil fumarato, serão avaliados em conjunto, possivelmente fornecendo linhas de tratamento (NICE, 2013). O *Technology appraisal* nº 32 será atualizado e tem data prevista de publicação de 01/04/2017 (NICE, 2016).

As β IFN (β IFN-1a-30 μ g-IM; β IFN-1a-44 μ g-SC; e β IFN-1b-300 μ g-SC) e o glatirâmer são subsidiados pelo governo australiano pelo Pharmaceutical Benefits Scheme, não havendo diferença entre eles quanto aos critérios de prescrição (PBS, 2016). Não foi encontrada ATS sobre EM no website do *National Prescribing Service* (NPS, 2016).

9. RECOMENDAÇÕES

A esclerose múltipla é uma doença autoimune, neurológica, crônica e multifatorial, cujos aspectos etiológicos ainda são desconhecidos, tornando seu diagnóstico e tratamento um desafio. Por ser uma doença associada a uma grande amplitude de sintomas, os portadores de EM têm necessidades clínicas diversificadas e complexas. Atualmente, as betainterferonas constituem, junto ao glatirâmer, a primeira linha de tratamento, sendo estas consideradas igualmente eficazes, segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em vigor.

As betainterferonas 1a subcutâneas (β IFN-1a-22/44 μ g-SC) e a betainterferona 1b subcutânea (β IFN-1b-300 μ g-SC) foram superiores a β IFN-1a-30 μ g-IM para os desfechos de taxa de recaídas, alteração na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) e avaliação das lesões cerebrais pela ressonância magnética, conforme demonstrado pelos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos neste PTC. As revisões sistemáticas apresentaram resultados semelhantes, demonstrando a inferioridade de β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação as alternativas terapêuticas quando avaliado os surtos e a progressão da doença. As coortes apresentaram resultados de efetividade não significativos entre os grupos. Quando avaliados os resultados de segurança, estes favoreceram o uso de β IFN-1a-30 μ g-IM, com exceção a ocorrência de sintomas de gripe. Esses resultados foram obtidos em ensaios clínicos controlados randomizados e em estudos de coorte.

Ensaios clínicos são considerados padrão-ouro para avaliação de *eficácia* de intervenções, uma vez que, por serem conduzidos em condições experimentais controladas, garantem a validade interna dos resultados. A principal desvantagem desses estudos advém também da sua característica experimental – os pacientes são criteriosamente selecionados e podem não se assemelhar aos pacientes que vão utilizar os medicamentos no “mundo real” (validade externa). Os estudos de coorte, por sua vez, apresentam menor validade interna e maior validade externa, sendo os estudos considerados padrão-ouro para a avaliação da *efetividade* de intervenções.

Os resultados de eficácia observados são concordantes com os resultados da revisão Cochrane conduzidas por Filipini e colaboradores (2013). Foram incluídos quarenta e quatro ensaios clínicos com 17.401 pacientes. Resultados de *pairwise meta-analysis* mostraram que natalizumabe e β IFN-1a-22/44 μ g-SC foram superiores à β IFN-1a-30 μ g-IM em evitar surtos em 24 meses. Os resultados de meta-análise indireta revelaram que o natalizumabe foi o medicamento mais eficaz, seguido por β IFN-1a-22/44 μ g-SC, mitoxantrona, glatirâmer e β IFN-1b-300 μ g-SC. Uma revisão posterior conduzida pelo mesmo grupo incluiu 39 estudos (25.113 pacientes) sobre 15 medicamentos. Meta-análise indireta revelou que os medicamentos alentuzumabe, mitoxantrona, natalizumabe, e fingolimode foram considerados os mais eficazes que os demais medicamentos, incluindo as betainterferonas, para evitar surtos em pacientes com EM-RR em 24 meses. Vale ressaltar que os medicamentos Alentuzumabe e mitoxantrona não são fornecidos pelo SUS para o tratamento de EM.

Avaliação de Tecnologia em Saúde do *Canadian Drug Expert Committee* não recomendou a utilização de β IFN-1a-30 μ g-IM no Canadá, considerando-o menos eficaz que as alternativas β IFN-1b-300 μ g-SC e glatirâmer, que também foram consideradas custo-efetivas. Essa decisão baseou-se na revisão sistemática conduzida pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, que incluiu 30 ensaios clínicos. A meta-análise indireta mostrou que as betainterferonas subcutâneas (β IFN-1a-44 μ g-SC e β IFN-1b-300 μ g-SC), o glatirâmer e a teriflunomida (não disponibilizada pelo SUS) apresentaram resultados semelhantes, reduzindo em aproximadamente 30% a taxa anual de surto quando comparadas ao placebo. A β IFN-1a-30 μ g-IM apresentou o pior resultado entre todos os agentes avaliados (CADTH, 2013).

Revisão sistemática com metanálise indireta pelo método MTC (*Mixed Treatment Comparison*) elaborada pela CONITEC, revelou que a probabilidade de sucesso, representada pela capacidade de não experimentar surto em 24 meses de tratamento, foi de 44,7% para glatirâmer; 33,7% para β IFN-1b-300 μ g-SC; 21,6% β IFN-1b-300 μ g-SC % para β IFN-1a-22/44 μ g-SC; 0,00025% para β IFN-1a-30 μ g-IM e 0% para placebo. Esse

resultado mostrou que a β IFN-1a-30 μ g-IM é inferior às demais β IFN e apresentou eficácia próxima à do placebo (CONITEC, 2015).

A adesão do paciente à terapia é fundamental para o sucesso do tratamento. Devido à carência de resultados de adesão nos estudos de coorte, a busca foi ampliada para estudo com nível de evidência inferior - os estudos transversais: foram incluídos dois estudos sobre adesão dos pacientes com EM aos imunomoduladores (betainterferonas e glatirâmer). A principal razão para não adesão à terapia com β IFN-1a-30 μ g-IM foram os sintomas gripais, já para os demais imunomoduladores foi o esquecimento (DEVONSHIRE *et al.*, 2011). No segundo estudo, de longo prazo, não foi verificada diferença entre os medicamentos quanto à taxa de adesão no mês anterior à entrevista, em dois anos de uso do medicamento. Entretanto mais pacientes em uso de β IFN-1a-30 μ g-IM persistiram na terapia em comparação com aqueles em uso de β IFN-1a-22 μ g-SC, β IFN-1a-44 μ g-SC, β IFN-1b-300 μ g-SC e glatirâmer em conjunto (não foram apresentados resultados de comparações individuais) (ARROYO *et al.*, 2011). As coortes que apresentaram resultados de adesão apresentaram resultados discordantes, visto que, para a análise de persistência alguns estudos mostraram favorecimento ao β IFN-1a-30 μ g-IM, enquanto que outros relataram resultados não significativos entre os grupos. O mesmo ocorreu para a análise de relação de posse de medicamentos, perda de aplicação no período dos estudos e interrupção do tratamento.

Esse PTC apresenta algumas limitações. A maioria dos estudos descreve resultados de dois anos de acompanhamento, o que impossibilita concluir sobre a utilização em longo prazo dos medicamentos, uma vez que a EM é uma doença crônica sem cura e de progressão imprevisível. Outra limitação deve-se ao financiamento dos estudos pelas indústrias fabricantes dos medicamentos, o que pode levar a super ou subestimação dos resultados. As revisões sistemáticas apresentaram qualidade de alta a moderada, os ensaios clínicos incluídos de baixa a moderada qualidade e os estudos observacionais, coorte e seccional, apresentaram qualidade baixa a alta gerando nível de recomendação forte contra a β IFN-1a-30 μ g-IM.

Os resultados desse PTC mostraram inferioridade da β IFN-1a-30 μ g-IM frente à β IFN-1a-22/44 μ g-SC e à β IFN-1b-300 μ g-SC quanto à eficácia e à efetividade. Os resultados de segurança demonstraram, em sua maioria, serem equilibrados entre as betainterferonas. Entretanto, verificou-se a ocorrência de menos alterações sanguíneas, hepáticas e cutâneas com β IFN-1a-30 μ g-IM, bem como o maior aparecimento de sintomas gripais em pacientes que utilizaram esse medicamento. Os resultados de adesão, primeiramente favoráveis à β IFN-1a-30 μ g-IM em estudo multinacional, não se confirmaram na população espanhola após dois anos de observação. A persistência no tratamento após dois anos foi superior para a β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação às demais betainterferonas e o glatirâmer em conjunto.

A inferioridade da β IFN-1a-30 μ g-IM frente às demais betainterferonas suplanta a comodidade de uma aplicação por semana e o seu custo inferior, uma vez que o objetivo do tratamento da EM é reduzir a ocorrência de surtos e, conseqüentemente, diminuir a progressão da doença. Portanto, tendo em vista a efetividade do tratamento, a existência de alternativas terapêuticas que apresentam melhor relação entre custo e efetividade e, principalmente, os benefícios esperados para os pacientes, recomenda-se a atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêuticas de Esclerose Múltipla do Sistema Único de Saúde. Recomenda-se ainda ampla divulgação, entre os profissionais envolvidos no tratamento e os pacientes, dos motivos que levaram a qualquer que seja a alteração do PCDT, de modo a garantir transparência e dar a todos a certeza de que não haverá quaisquer prejuízos terapêuticos para os usuários do SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEM. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. Disponível em: <<http://www.abem.org.br/index.php/tipos-de-e-m>>. Acesso em 15 de novembro de 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Avonex®. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=293992015&pIdAnexo=2396656>. Acesso em 14 de novembro de 2015a>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Rebif®. Disponível em: <http://www.merck.com.br/country.br/pt/images/Rebif_bula_paciente_16.06.2014_tcm512_135078.pdf?Version=>. Acesso em 19 de novembro de 2015. Acesso em 14 de novembro de 2015b>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Betaferon®. Disponível em: <http://www.bayerpharma.com.br/html/bulas/publico_geral/Betaferon.pdf>. Acesso em 14 de novembro de 2015c>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Extavia®. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf>. Acesso em 14 de novembro de 2015d>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Preços Máximos De medicamentos por Princípio Ativo. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a5b0e804646b72ca7e6bfec1b28f937/LISTA+CONFORMIDADE_2014-11-20.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso: 11 de novembro de 2015e>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Teriflunomida. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf> Acesso em: 25 de abril de 2016a>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Alemtuzumab. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2182502015&pIdAnexo=2507443> Acesso em: 25 de abril de 2016b>.

ANNIBALI, V. *et al.* IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 26, n. 2, p.221-228, abr. 2015

ARROYO, E; GRAU, C.; RAMON, PARRA, J e Sánchez-Solino, O. Estudio global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante: resultados a 2 años. Sociedad Española de Neurología. Elsevier España, 2010.

ASCHERIO A & MUNGER KL. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection. *Ann Neurol* 2007;61:288–299.

BCTRIMS. Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e Doenças Neuroimunológicas. Disponível em: <<http://www.bctrims.org.br/tratamentos/publicacaob>>. Acesso em 15 de novembro>.

BRASIL. Portaria nº 391 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. Ministério da Saúde. Brasília. 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EscleroseMultipla_06052015.pdf>. Acesso em 11 de novembro de 2015.

CALABRESI, Petter. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*, [s.l.], v. 10, n. 70, p.1935-1944, 15 nov. 2004

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). CADTH Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013. Volume 1, Issue 2C. Disponível em: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf. Acessado em 02/04/2016

CIEM. Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais. Disponível em <<http://www.ciem.com.br>>. Acesso em 15 de novembro de 2015.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO SUS. Demandas ordenadas por Status – Fumarato de Dimetila. Disponível em:< <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao-demandas-por-status>>. Acesso em 25 de abril de 2016.

DATASUS. Mortalidade por Esclerose Múltipla. Brasília. Disponível: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em 11 de novembro de 2015.

DAUMER, Martin et al. Prognosis of the individual course of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. *Journal of The Neurological Sciences*, [s.l.], v. 287, p.50-55, dez. 2009.

DEVONSHIRE, V; LAPIERRE, Y; MACDONELL, R.; RAMO-TELLO, C. PATTI, P. FONTOURA, L. SUCHET, R. HYDE, I. BALLAH, E. M. FROHMANi and KIESEION, B. C. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 18: 69–77, 2011.

DURELLI, L., Verdun, E., Barbero, P., Bergui, M., Versino, E., Ghezzi, A., Montanari, E., & Zaffaroni, M. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *The Lancet*, 359(9316), 1453-1460, 2002.

ETEMADIFAR, M., Janghorbani, M., & Shaygannejad, V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 113(5), 283-287, 2006.

EXTAVIA. Resumo das características do medicamento. Disponível:http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf. Acesso: 01 de abril de 2016.

FAZZITO, MIRELA; JORDY, SERGIO and TILBERY, CHARLES. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. 2009, vol.67, n.3a, pp. 664-667. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2009000400017&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em 17 de novembro de 2015.

FILIPPINI G; DEL GIOVANE C; VACCHI L et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.

FINGOLIMODE. Bula do medicamento. Disponível em: <http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/lmgConteudos/1823.pdf>. Acesso em 17 de novembro de 2015.

FRANCIS, Gordon S et al. Hepatic Reactions During Treatment of Multiple Sclerosis with Interferon-beta-1a. *Drug Safety*, [s.l.], v. 26, n. 11, p.815-827, 2003. Springer Science + Business Media.

GHEZZI, et al. Disease-modifying drugs in childhood–juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Multiple Sclerosis*, [s.l.], v. 11, n. 4, p.420-424, 1 ago. 2005. Cambridge University Press (CUP).

GOODMAN & GILMAN. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12ed. McGrawHill Edition, p.923 - 235, 2008.

HAAS, J.; FIRZLAFF, M.. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (CopaxoneR). *Eur J Neurol*, [s.l.], v. 12, n. 6, p.425-431, jun. 2005.

HALPERN, Rachel; AGARWAL; DEMBEK, Carole. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Preference And Adherence*, [s.l.], p.73-84, jan. 2011.

JACOBS, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 39(3), 285-294, 1996.

KAKALACHEVA, Kristina & LÜNEMANN, Jan D. Environmental triggers of multiple sclerosis. *Febs Letters*, [s.l.], v. 585, n. 23, p.3724-3729, dez. 2011.

KLEINMAN, Nathan L. et al. Medication adherence with disease modifying treatments for multiple sclerosis among US employees. *Journal Of Medical Economics*, [s.l.], v. 13, n. 4, p.633-640, 19 out. 2010.

KLEINSCHNITZ, Christoph et al. Interferon Beta-1a (AVONEX®) as a Treatment Option for Untreated Patients with Multiple Sclerosis (AXIOM): A Prospective, Observational Study. *Ijms*, [s.l.], v. 16, n. 7, p.15271-15286, jul. 2015. MDPI AG. DOI: 10.3390/ijms160715271.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**. 33:1444-52, 1983. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/33/11/1444.full.pdf+html>>. Acesso em 11 de novembro de 2015.

KURTZKE, J.F.; BEEBE, G.W.; NAGLER, B.; AUTH, T.L.; KURLAND,L.T.; NEFZGER, M.D. Studies on natural history of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scandinav*, 44:467-494, 1968.

LEON, SONIZA. Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central. In: *Diagnóstico e Tratamento*. Sociedade Brasileira de Clínica Médica. v.3, Manole. Barueri, São Paulo. 2007.

LIMA EP, HAASE VG et al. Heterogeneidade neuropsicológica na esclerose múltipla. *Psicol Reflex Crit* 2008;21(1):100-8.

MACHADO, Suzana et al. *Recomendações esclerose múltipla*. São Paulo: Omnifarma, 2012. 112 p.

MARRIE, R. A. et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology*, [s.l.], v. 83, n. 10, p.929-937, 1 ago. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

MAZDEH, M., AFZALI, S., & JAAFARI, M. R. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. *Acta Med Iran*, 48(2), 83-88, 2010.

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(1):121-27.

MENDES MF, TILBERY CP, BALSIMELI S, *et al.* Fadiga na forma remitente recorrente da Esclerose Múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2b):471-75.

MILANESE, C. A post-marketing study on interferon 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [s.l.], v. 74, n. 12, p.1689-1692, 1 dez. 2003.

MILO, Ron; KAHANA, Esther. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, [S.l.], v. 9, n. 5, p.387-394, mar. 2010. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.11.010.

MINAGAR, Alireza; MURRAY, T. Jock. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 24, n. 4, p.1049-1055, 29 fev. 2008.

MOREIRA MA *et al.* Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2-B): 460-6.

NATALIZUMABE. Bula do medicamento. Disponível em: <http://www.biogenidec.com.br/produtos.aspx?ID=14070>. Acesso em 17 de novembro.

National Health Service – England (NHS ENGLAND). Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS). First published: April 2013 this revision May 2014. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>. Acessado em: 02/04/2016

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). NICE technology appraisal guidance [TA32]. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. Published date: 23 January 2002. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta32>. Acessado em 02/04/2016

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Guidance Executive (GE). Review of TA32; Multiple sclerosis - interferon beta and glatiramer acetate, TA127; Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis, and TA254; Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. 10 June 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA32/documents/ta32-multiple-sclerosis-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-appendix-a-decision-paper-presented-to-the-institutes-guidance-executive2>. Acessado em: 02/04/2016

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Multiple Technology Appraisal. Beta interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis (review of TA32). Final scope updated post invitation. January 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG529/documents/final-scope-2>. Acessado em: 02/04/2016

NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. Multiple Sclerosis Society. Disponível em: <<http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/MS-FAQ-s>>. Acesso em 01 de abril de 2016.

NATIONAL PRESCRIBING SERVICE (NPS). Multiple sclerosis. Disponível em: <http://www.nps.org.au/conditions/immune-conditions/multiple-sclerosis>. Acessado em 02/04/2016

OLIVEIRA, E.M.L. & SOUZA, N.A. - Esclerose Múltipla. Rev. Neurociências 6(3): 114-118, 1998. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1998/RN%2006%2003/Pages%20from%20RN%2006%2003-4.pdf>>. Acesso em 16 de novembro de 2015>.

PACHNER, Andrew. & STEINER, Israel. The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. J Neurol Sci. 15; 278(1-2):66-70. Mar. 2009.

PALACE, J.; DUDDY, M.; BREGENZER, T et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator. The Lancet. Volume 14, No. 5, p497–505, May 2015

PANITCH, H., GOODIN, D., FRANCIS G., et al. for the EVIDENCE Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE trial. Neurology. 2002; 59:1496–506, 2002.

PANITCH , H., GOODIN, D., FRANCIS, G., CHANG, P., *et al.* Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. J Neurol Sci, 239(1), 67-74, 2005.

PATTI, F. et al. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. Acta Neurologica Scandinavica, [s.l.], v. 113, n. 4, p.241-247, abr. 2006.

PHARMACEUTICAL BENEFITS SCHEME (PBS). PBS Schedule search for "interferon". Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=interferon>. Acessado em 02/04/2016

PHADKE, J G. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland.. Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, [s.l.], v. 50, n. 5, p.523-531, 1 maio 1987.

RÍO, J. et al. Interferon beta in relapsing–remitting multiple sclerosis. Journal Of Neurology, [s.l.], v. 252, n. 7, p.795-800, 18 mar. 2005.

ROXBURGH, H. S. R, SEAMAN, S. R., MASTERMAN, T., HENSIEK, A. E., S. J. SAWCER, , S. VUKUSIC, I. ACHITI, C. CONFAVREUX, M. COUSTANS, LE PAGE, E. et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. Neurology. April 12; 64(7): 1144–1151, 2005

RUDICK, Ra et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. **Multiple Sclerosis**, [s.l.], v. 11, n. 6, p.626-634, 1 dez. 2005. Cambridge University Press (CUP). DOI: 10.1191/1352458505ms1203oa.

RUDICK, Richard A. et al. Disability Progression in a Clinical Trial of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Arch Neurol, [s.l.], v. 67, n. 11, p.1329-1335, 1 nov. 2010. American Medical Association (AMA). DOI: 10.1001/archneurol.2010.150.

TREADAWAY, Katherine et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. Journal Of Neurology, [s.l.], v. 256, n. 4, p.568-576, abr. 2009.

TROJANO, Maria et al. Interferon beta in relapsing–remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Multiple Sclerosis*, [s.l.], v. 9, n. 5, p.451-457, 1 out. 2003.

WELLS, GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses.2009 [cited 2009 Oct 19]; Available from: URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

WHITING, P. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *Bmj*, [s.l.], v. 332, n. 7546, p.875-884, 15 abr. 2006.

ADENDO 1 - RESULTADOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

Tabela 1A. Resultados das meta-análises diretas das revisões sistemáticas incluídas que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM. Continua.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Filippini et al. (2013)	Avaliou a eficácia relativa e aceitabilidade de 11 tratamentos em pacientes com Esclerose Múltipla. Intervenções de interesse: β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1b-300 μ g-SC β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1a-22/44 μ g-SC	Incapacidade: Chance de piora na incapacidade em 24 meses de β IFN-1b-300 μ g-SC em relação a β IFN-1a-30 μ g-IM (n = 188)	OR= 0,35 (0,17-0,70)
		Recaídas: Chance de experimentar mais de um surto no período de 12 meses. β IFN-1b-300 μ g-SC em relação a β IFN-1a-30 μ g-IM (n= 188)	OR= 0,65 (0,37-1,16)
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC em relação a β IFN-1a-30 μ g-IM (n= 677)	OR= 0,79 (0,58-1,07)
		Chance de experimentar mais de um surto no período de 24 meses. β IFN-1b-300 μ g-SC em relação a β IFN-1a-30 μ g-IM (n = 248)	OR= 0,44 (0,26-0,75)
		β IFN-1a-30 μ g-IM - β IFN-1a-22/44 μ g-SC em relação a β IFN-1a-30 μ g-IM (n= 60)	OR= 0,19 (0,06-0,60)
Limitações: Os estudos incluídos não avaliaram a eficácia e a segurança em longo prazo e que mais de 70% dos estudos incluídos foram patrocinados por empresas farmacêuticas.			
Hadjigeorgiou et al (2013)	Avaliou a eficácia de diversos tratamentos em pacientes com Esclerose Múltipla. Intervenção de interesse: β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1b-300 μ g-SC β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1a-22/44 μ g-SC	Progressão da doença β IFN-b-300 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 0,36 (0,17-0,75)
		Progressão na Ressonância Magnética β IFN-1b-300 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 0,29 (0,14-0,57)
Limitações: Este estudo não foi recebido nenhum financiamento de indústria farmacêutica, e os autores declararam nenhum conflito de interesse			

Tabela 1A. Resultados das meta-análises diretas das revisões sistemáticas incluídas que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Tramacere et al, 2015	Avaliou o benefício e aceitabilidade de 15 tratamentos em pacientes com Esclerose Múltipla. Intervenção de interesse: β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1b-300 μ g-SC β IFN-1a-30 μ g-IM vs. β IFN-1a-22/44 μ g-SC	Taxas de Recaídas Benefício adicional de β IFN-1b-300 μ g-SC em relação ao β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 1,34 (1,06-1,71)
		Taxas de Recaídas Benefício adicional de β IFN-1a-22/44 μ g-SC em relação à β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 0,91 (0,80-1,03)
		Progressão da Doença Benefício adicional de β IFN-1b-300 μ g-SC em relação a β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 2,23 (1,29-3,83)
		Descontinuação do tratamento por eventos adversos de β IFN-1a-300 μ g-SC em relação a β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 0,21 (0,02-1,75)
		Descontinuação do tratamento por eventos adversos de β IFN-1a-22/44 μ g-SC em relação β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 1,05 (0,56-1,97)

Limitações: Esta revisão não teve financiamento de nenhuma indústria farmacêutica

ADENDO 2 - RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS

Tabela 2A. Resultados dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM. Continua.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Etemadifar <i>et al.</i> (2014)	Avaliou a eficácia comparativa da β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM-RR: Comparações: β IFN-1a-30 μ g-IM (n=30) vs. β IFN-1b-300 μ g-SC (n=30) vs. β IFN-1a-44 μ g-SC (n=30) Esquemas; β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana. β IFN-1b-300 μ g-SC 250 μ g, todos os dias da semana. β IFN-1a-44 μ g-SC três vezes por semana.	EDSS: Redução absoluta na escala	β IFN-1a-30 μ g-IM 0,1 (-0,2; 0,5); p= ND β IFN-1b-300 μ g-SC 0,7 (0,5; 0,9); p< 0,001 β IFN-1a-44 μ g-SC 0,3 (0,03; 0,5); p< 0,05
		Recaídas: Redução absoluta na taxa de recaídas	β IFN-1a-30 μ g-IM 0,8 (0,5; 1,2); p< 0,001 β IFN-1b-300 μ g-SC 1,5 (1,2; 1,8); p< 0,001 β IFN-1a-44 μ g-SC 1,8 (1,3; 2,2); p< 0,001
		Proporção de pacientes sem recaídas em 2 anos de tratamento	β IFN-1a-30 μ g-IM 20% β IFN-1b-300 μ g-SC 43,3% β IFN-1a-44 μ g-SC 56,7%
			p < 0,05 (favorece β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-44 μ g-SC)
Limitações: O principal fator limitante desse estudo é o fato de não ser duplo-cego. Essa impossibilidade é atribuída pelos pesquisadores à impossibilidade de cegamento de pacientes e médicos devido às diferentes vias de administração e posologia dos medicamentos.			
Panitch <i>et al.</i> (2002)	Avaliou a eficácia e segurança comparativas da β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM-RR: Comparações: β IFN-1a-30 μ g-IM (n=338) vs. β IFN-1a-22/44 μ g-SC (n=339) Esquemas: β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana. β IFN-1a-44 μ g-SC, três vezes por semana.	Proporção de pacientes sem recaídas: 24 semanas: β IFN-1a-44 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 1,9 (1,3- 2,6); p= 0,0005
		48 semanas: β IFN-1a-44 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM)	OR= 1,5 (1,1- 2,1); p= 0,009
		Tempo até a primeira recaída: β IFN-1a-44 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	RR= 0,7 (0,55-0,88); p = 0,003
		Redução na EDSS: β IFN-1a-44 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	RR= 0,87 (0,58-1,31); p= 0,51 (NS)

Nab – Neutralizing Antibodies; NS – Não significativo; OR – Odds Ratio; RR – Risco Relativo.

Tabela 2A. Resultados dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM. Continuação

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Panitch et al. (2002)	Avaliou a eficácia e segurança comparativas da β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM-RR: Comparações: β IFN-1a-30 μ g-IM (n=338) vs. β IFN-1a-22/44 μ g-SC (n=339) Esquemas: β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana. β IFN-1a-44 μ g-SC, três vezes por semana.	Número de lesões cerebrais ativas (RM):	
		Sequência combinada (T1/T2) – semana 24	
		β IFN-1a-44 μ g-SC	0,8 \pm 0,1
		β IFN-1a-30 μ g-IM	1,2 \pm 0,1 (p < 0,001)
		Sequência T1 – semana 24	
		β IFN-1a-44 μ g-SC	0,6 \pm 0,1
		β IFN-1a-30 μ g-IM	1,0 \pm 0,1 (p < 0,001)
		Sequência T2 – semana 24	
		β IFN-1a-44 μ g-SC	0,3 \pm 0,1
		β IFN-1a-30 μ g-IM	0,6 \pm 0,1 (p < 0,001)
		Sequência T2 – semana 48	
		β IFN-1a-44 μ g-SC	0,9 \pm 0,1
		β IFN-1a-30 μ g-IM	1,4 \pm 0,1 (p < 0,001)
		Proporção de pacientes que apresentaram:	
Reações cutâneas			
β IFN-1a-30 μ g-IM	28%		
β IFN-1a-44 μ g-SC	83% (p < 0,001)		
Alterações hepáticas			
β IFN-1a-30 μ g-IM	9%		
β IFN-1a-44 μ g-SC	18% (p = 0,002)		
Alterações sanguíneas			
β IFN-1a-30 μ g-IM	5%		
β IFN-1a-44 μ g-SC	11% (p = 0,002)		
Presença de NAb			
β IFN-1a-30 μ g-IM	2%		
β IFN-1a-44 μ g-SC	25% (p < 0,001)		

Limitações: O principal fator limitante desse estudo é o fato de ter sido financiado pela Serono Inc., fabricante do Rebif® (β IFN-1a-44 μ g-SC), podendo haver conflitos de interesse. Outro fator importante é que o estudo é simples-cego, com a justificativa, por parte dos pesquisadores, da impossibilidade de manter o cegamento de pacientes e médicos, devido às diferenças de administração e posologia dos medicamentos avaliados.

Nab – *Neutralizing Antibodies*; NS – Não significativo; RR – Risco Relativo.

Tabela 2A. Resultados dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM. Continuação

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Panitch et al. (2005)	Avaliou a eficácia e segurança comparativas da β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM-RR: Intervenções: β IFN-1a-30 μ g-IM (n=338) vs. β IFN-1a-44 μ g-SC (n=339) até 48 semanas. β IFN-1a-30 μ g-IM (n=306) vs. β IFN-1a-44 μ g-SC (n=299) Esquemas: β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana. β IFN-1a-44 μ g-SC, três vezes por semana.	Proporção de pacientes sem recaída: 64 semanas: β IFN-1a-44 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	OR= 1,5 (1,1-2,0); p= 0,023
		Tempo até a primeira recaída RR β IFN-1a-44 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	RR= 0,7 (0,56-0,88); p= 0.002
		EDSS: Proporção de pacientes com evolução de incapacidade β IFN-1a-44 μ g-SC β IFN-1a-30 μ g-IM	16% 17% (p= 0,71)
		Número de lesões cerebrais ativas (RM): Sequência T2 – semana 48 β IFN-1a-44 μ g-SC β IFN-1a-30 μ g-IM	0,9 \pm 2,7 1,4 \pm 3,0 (p< 0,001)
		Proporção de pacientes sem lesões ativas em T2 (RM): β IFN-1a-44 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	2,4 (1,7-3,3); p <0.001
		Proporção de pacientes que apresentaram: Reações cutâneas β IFN-1a-30 μ g-IM β IFN-1a-44 μ g-SC	33% 85% (p< 0,001)
		Alterações hepáticas β IFN-1a-30 μ g-IM β IFN-1a-44 μ g-SC	10% 18% (p= 0,003)

Nab – Neutralizing Antibodies; NS – Não significativo; OR – Odds Ratio.

Tabela 2A. Resultados dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM. Continuação

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Panitch et al. (2005)	Avaliou a eficácia e segurança comparativas da β IFN-1a-30 μ g-IM e β IFN-1a-44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM-RR:	Proporção de pacientes que apresentaram: Alterações sanguíneas	β IFN-1a-30 μ g-IM 5% β IFN-1a-44 μ g-SC 14% (p < 0,001)
	Intervenções: β IFN-1a-30 μ g-IM (n=338) vs. β IFN-1a-44 μ g-SC (n=339) até 48 semanas.	Sintomas gripais	β IFN-1a-30 μ g-IM 53% β IFN-1a-44 μ g-SC 45% (p = 0,031)
	β IFN-1a-30 μ g-IM (n=306) vs. β IFN-1a-44 μ g-SC (n=299)	Presença de NAb	β IFN-1a-30 μ g-IM 3% β IFN-1a-44 μ g-SC 21% (p < 0,001)
	Esquemas: β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana. β IFN-1a-44 μ g-SC, três vezes por semana.		
Limitações: O principal fator limitante desse estudo é o fato de ter sido financiado pela Serono Inc., fabricante do Rebif® (β IFN-1a-44 μ g-SC), podendo haver conflitos de interesse. Outro fator importante é que o estudo é simples-cego, com a justificativa, por parte dos pesquisadores, da impossibilidade de manter o cegamento de pacientes e médicos, devido às diferenças de administração e posologia dos medicamentos avaliados.			
Mazdeh et al. (2008)	Avaliou efeitos terapêuticos da β IFN-1a-30 μ g-IM, β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM:	EDSS: Redução média na EDSS:	β IFN-1a-30 μ g-IM 1,28 (p = 0,004) β IFN-1b-300 μ g-SC 1,30 (p = 0,000) β IFN-1a-44 μ g-SC 1,26 (p = 0,000) Comparação: p = 0,998
	Comparação: β IFN-1a-30 μ g-IM (n=30) vs. β IFN-1b-300 μ g-SC (n=30) vs. β IFN-1a-44 μ g-SC (n=30)	Recaídas: Redução média no intervalo de recaídas	β IFN-1a-30 μ g-IM 0,4 (p = 0,495) β IFN-1b-300 μ g-SC 0,6 (p = 0,109) β IFN-1a-44 μ g-SC 1,2 (p = 0,022) Comparação: p = 0,447
	Esquemas: β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana. β IFN-1b-300 μ g-SC: 250 μ g, em dias alternados. β IFN-1a-44 μ g-SC, três vezes por semana.		
Limitações: O principal fator limitante desse estudo é o fato de não ter sido mencionado o tipo de cegamento utilizado.			

NS – Não significativo

Tabela 2A. Resultados dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com EM. Continuação

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Durelli et al. (2002)	Comparação: β IFN-1a-30 μ g-IM (n=92) vs. β IFN-1b-300 μ g-SC (n=96) Esquemas: β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez por semana. β IFN-1b-300 μ g-SC (250 μ g), em dias alternados.	Recaídas: Proporção de pacientes sem remissões	β IFN-1a-300 μ g-SC 49/96 β IFN-1a-30 μ g-IM 33/92 (p= 0,03)
		β IFN-1b-300 μ g-SC / β IFN-1a-30 μ g-IM	RR= 0,76 (0,59-0,99)
		Média anual de recaídas por paciente	β IFN-1b-300 μ g-SC 0,5 \pm 0,7 β IFN-1a-30 μ g-IM 0,7 \pm 0,9 (p= 0,03)
		EDSS: Proporção de pacientes com evolução da incapacidade ao final do estudo	β IFN-1b-300 μ g-SC 13% β IFN-1a-30 μ g-IM 28% (p= 0,005)
		Ressonância Magnética: Variação na carga de lesões cerebrais	β IFN-1b-300 μ g-SC -2,8% β IFN-1a-30 μ g-IM 11,7% (p< 0,0001)
		Proporção de pacientes que apresentaram reações cutâneas	β IFN-1b-300 μ g-SC 37% β IFN-1a-30 μ g-IM 8% (p< 0,0001)
		Proporção de pacientes positivos para Nab até o 24 mês	β IFN-1b-300 μ g-SC 22% β IFN-1a-30 μ g-IM 6% (p= 0,01)

Limitações: O principal fator limitante desse estudo é o fato de ser simples-cego. Entretanto, os autores justificam que a adoção de uma randomização adequada, no caso randomização centralizada, é mais importante que o duplo cegamento para controlar o risco de viés.

Nab – *Neutralizing Antibodies*; RM – Ressonância Magnética; RR – Risco Relativo.

ADENDO 3 - RESULTADOS DAS COORTES INCLUÍDAS

Tabela 3A. Resultados dos estudos de coorte longitudinal que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Continua.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Francis et al (2003)	Coorte	Nível de Alanina Aminotransferase (ALT) elevado (%):	
	Avaliou os efeitos adversos e anormalidades laboratoriais hepáticas relacionadas ao tratamento da EM e registradas em uma base de dados de ensaios clínicos randomizados (ECR). O acompanhamento foi realizado nos tempos 0, 6, 12 e 24 meses.	ALT (β IFN-1a-30 μ g-IM)	Inicial: 8 % 6 meses: 28 % 12 meses 38 %
		ALT (β IFN-1a-22 μ g-SC)	Inicial: 8 % 6 meses: 44 % 12 meses: 47 % 24 meses: 53 %
		ALT (β IFN-1a-44 μ g-SC)	Inicial: 7 % 6 meses: 59 % 12 meses: 64 % 24 meses: 67 %
Placebo (n= 824) β IFN-1a-30 μ g-IM (n=337) β IFN-1a-22 μ g-SC (n=398) β IFN-1a-44 μ g-SC (n= 727)			

Limitações: O principal fator limitante desse estudo é o fato de alguns dos autores pertencerem à empresa fabricante do Rebif® (β IFN-1a-22/44 μ g-SC), podendo haver conflitos de interesse. Outro fator importante, é que parte da população em estudo apresentava a forma clínica EM-RR e parte EM-SP, podendo levar a um viés de amostra, uma vez que pacientes EM-SP são clinicamente mais graves que EM-RR.

Ghezzi et al. (2005)	Coorte	EDSS	
	Avaliou o impacto da utilização da beta-interferona e do glatiramer em pacientes portadores de Esclerose Múltipla (EM) menores de 16 anos.	β IFN-1a-30 μ g-IM	1,4 \pm 1,1 (NS)
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC/ β IFN-1a-30 μ g-IM	1,7 \pm 1,4 (NS)
		Taxa de Recaída β IFN-1a-30 μ g-IM	Inicial 2,4 \pm 1,4 (ND) Final 0,4 \pm 0,5 (p= 0,0003)
β IFN-1a-30 μ g-IM (n=38) β IFN-1a-22/44 μ g-SC / β IFN-1b-300 μ g-SC (n=18)		β IFN-1a-22/44 μ g-SC/ β IFN-1a-30 μ g-IM	Inicial 3,2 \pm 2,3 (ND) Final 0,85 \pm 08 (p= 0,0007)

Limitações: A principal limitação desse estudo é a população escolhida, uma vez que só foram avaliados pacientes menores de 16 anos, bem como o número pequeno da amostra. Além disso, não é possível obter dados de separados do uso de β IFN-1a-22/44 μ g-SC e β IFN-1a-30 μ g-IM, uma vez que, estas intervenções não foram segregadas em populações distintas.

ND – não disponível

Tabela 3A. Resultados dos estudos de coorte longitudinal que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Kleinschnitz et al. (2015)	Registro	Nº de relatos de eventos adversos relacionados à interrupção do tratamento	
	Avaliou a efetividade do INFb-1a em pacientes alemães portadores de esclerose múltipla que não estavam em tratamento à no mínimo três meses. O estudo open-label, multicêntrico, observacional, denominado AXIOM, foi realizado em duas etapas: coleta de dados históricos (retrospectiva) e acompanhamento por 12 meses (prospectivo).	β IFN-1a-30 μ g-IM	N = 20 (ND)
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	N = 37 (ND)
		β IFN-1a-30 μ g-IM	N = 36 (ND)
	Total (n=235) β IFN-1a-22/44 μ g-SC \rightarrow β IFN-1a-30 μ g-IM (15,7%) β IFN-1a-30 μ g-IM \rightarrow β IFN-1a-30 μ g-IM (15,3%)	Porcentagem de relatos de ineficácia como motivo para interrupção do tratamento	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	0% (ND)
β IFN-1a-22/44 μ g-SC		13,5 % (ND)	
	β IFN-1a-30 μ g-IM	19,4 % (ND)	
	Porcentagem de relatos de sintomas de gripe		
	β IFN-1a-30 μ g-IM	10% (p = 0,0055)	
	β IFN-1a-30 μ g-IM	19,4 % (ND)	
Haas & Firzlaff (2005)	Coorte Retrospectiva	Interrupção do Tratamento	
	Avaliou a eficácia entre os medicamentos de primeira linha do tratamento de Esclerose Múltipla. i.	β IFN-1a-30 μ g-IM	32,9% (ND)
		β IFN-1a-22 μ g-SC	22,9% (ND)
		β IFN-1b-300 μ g-SC	31,2% (ND)
	β IFN-1a-30 μ g-IM (n=79) β IFN-1a-22-SC (n=48) β IFN-1b-300 μ g-SC (n=77)	Taxa de Recaída em 24 meses	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	I: 1,09 F: 0,80 (p<0,05)
β IFN-1a-22 μ g-SC		I: 1,15 F: 0,66 (p<0,05)	
	β IFN-1b-300 μ g-SC	I: 1,20 F: 0,69 (p<0,05)	

ND – não disponível
 NS – não significativo

Tabela 3A. Resultados dos estudos de coorte longitudinal que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Treadaway et al. (2009)	Estudo multicêntrico observacional	Taxas de Não Adesão	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	21% (ND)
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	32% (ND)
	Avaliou a adesão das betainterferonas utilizadas no tratamento da EM.	Perda de aplicação em número de dias por mês	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	1,8
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	1,5 (NS)
β IFN-1b-300 μ g-SC	3,6 (P<0,001)		
Limitações: Ao final do estudo foi relatada parceria com a empresa Biogen			
Kleinman et al. (2010)	Coorte	Persistência	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	60,34%
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	45,00% (p=0,0052)
	Avaliou a adesão entre funcionários dos EUA identificados em uma base de dados entre 2001 e 2008, e que foram tratados com medicamentos modificadores da doença (DMTs).	Relação de posse de medicamentos	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	0,789
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	0,761 (p=0,7347)
β IFN-1b-300 μ g-SC	0,705 (p=0,0576)		
O estudo tem limitações características de estudos que utilizam banco de dados administrativos, bem como amostra populacional de pequena dimensão. O estudo foi financiado pela indústria farmacêutica Biogen.			
Halpern, Agarwal e Dembek (2011)	Coorte	Persistência	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	508
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	471 (p=0,005)
	Avaliou a adesão e persistência entre os pacientes com esclerose múltipla que iniciaram a terapia modificadora da doença	Relação de posse de medicamentos	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	0,77
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	0,74 (p=0,010)
β IFN-1b-300 μ g-SC	0,70 (p<0,001)		
A Biogen apoiou a execução desse estudo.			

ND – não disponível
 NS – não significativo

Tabela 3A. Resultados dos estudos de coorte longitudinal que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Treadaway et al. (2009)	<p>Estudo multicêntrico observacional</p> <p>Avaliou a da eficácia e segurança em 1033 portadores de EMRR em uso de betainterferonas, a partir de 15 centros na Itália de 1998 a 2001.</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM βIFN-1a-22/44μg-SC βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>Proporção de pacientes livres de recaídas</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>54,4% (NS)</p> <p>49,0% (NS)</p> <p>53,7% (NS)</p>
		<p>Taxa de Recaída</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>I: 1,259 F: 0,719 (p=0,001)</p> <p>I: 1,359 F: 0,659 (p=0,001)</p>
		<p>Progressão na EDSS</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>2,7% (NS)</p> <p>5,0% (NS)</p> <p>3,8% (NS)</p>
		<p>Incidência de Febre</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>33%</p> <p>22%</p> <p>63% (p<0,05)</p>
		<p>Reação no Local da Injeção</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>16%</p> <p>17%</p> <p>42% (p<0,05)</p>
		<p>Depressão</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>7%</p> <p>5%</p> <p>12% (p<0,05)</p>
		<p>pacientes livres de recaída aos 48 meses</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>52%</p> <p>39% (ND)</p> <p>35% (ND)</p>
		<p>Taxa de Recaída</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>I: 1,07 F: 0,33 (NS)</p> <p>I: 1,21 F: 0,41 (NS)</p> <p>I: 1,36 F: 0,38 (NS)</p>
		<p>Progressão no EDSS</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM</p> <p>βIFN-1a-22/44μg-SC</p> <p>βIFN-1b-300μg-SC</p>	<p>23,4% (NS)</p> <p>34,8% (NS)</p> <p>24,4% (NS)</p>
		<p>Avaliou a eficácia e segurança das betainterferonas em uma grande coorte de pacientes EMRR representativos da população geral.</p> <p>βIFN-1a-30μg-IM (n=127) βIFN-1a-22/44μg-SC (n=103) βIFN-1b-300μg-SC (n=152)</p>	

Tabela 3A. Resultados dos estudos de coorte longitudinal que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Patti et al. (2006)	Estudo aberto, independente, não-randomizado, observacional	Proporção de pacientes livres de recaídas	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	I: 53,22% F: 7,54%
		β IFN-1b-300 μ g-SC	I: 54,68% F: 7,4% (ND)
	Avaliou a eficácia sustentada das β IFN em pacientes com EMRR e comparou a eficácia clínica relatada entre os grupos.	Taxa de Recaída	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	I: 1,31 F: 0,32
		β IFN-1b-300 μ g-SC	I: 1,31 F: 0,41 (p=0,43)
	β IFN-1a-30 μ g-IM (n=62)	EDSS	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	3,22 (NS)
	β IFN-1b-300 μ g-SC (n=64)	β IFN-1b-300 μ g-SC	3,34 (NS)
		Doença estável em T1	
	β IFN-1a-30 μ g-IM	28,3%	
	β IFN-1b-300 μ g-SC	26,6% (ND)	
	Doença estável em T2		
	β IFN-1a-30 μ g-IM	15,09%	
	β IFN-1b-300 μ g-SC	20,37% (ND)	
Minagar e Murray (2008)	Estudo observacional, multicêntrico, fase IV, retrospectivo e prospectivo	progressão de incapacidade	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	25,8%
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	26,7% (ND)
	Avaliou a eficácia, tolerabilidade e segurança entre os dois grupos.	Recaídas	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	20,3%
		β IFN-1a-22/44 μ g-SC	20,9% (ND)
	β IFN-1a-30 μ g-IM - n=187	Nasofaringite	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	8,7%
	β IFN-1a-44 μ g-SC - n=187	β IFN-1a-22/44 μ g-SC	16,4% (ND)
		Dor de cabeça	
	β IFN-1a-30 μ g-IM	11,6%	
	β IFN-1a-22/44 μ g-SC	6,0% (ND)	
	Hematomas no local da injeção		
	β IFN-1a-30 μ g-IM	8,7%	
	β IFN-1a-22/44 μ g-SC	6,0% (ND)	
	Sintomas de Gripe		
	β IFN-1a-30 μ g-IM	5,8%	
	β IFN-1a-22/44 μ g-SC	4,5% (ND)	

ND – não disponível ; NS – não significativo

Tabela 3A. Resultados dos estudos de coorte longitudinal que avaliaram o uso da β IFN-1a-30 μ g-IM em comparação a β IFN-1b-300 μ g-SC e β IFN-1a-22/44 μ g-SC no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Milanese (2003)	Estudo aberto, independente, não-randomizado, observacional. Avaliou a eficácia entre os grupos.	Interrupção do Tratamento	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	15,3%
		β IFN-1b-300 μ g-SC	41,2% (p=0,001)
		Persistência das Recaídas	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	4,4%
		β IFN-1b-300 μ g-SC	4,3% (NS)
		Sintomas de Gripe	
		β IFN-1a-30 μ g-IM	62,0% (NS)
		β IFN-1b-300 μ g-SC	58,2% (NS)
			Reações Locais
β IFN-1a-30 μ g-IM (n=647)	β IFN-1a-30 μ g-IM	8%	
	β IFN-1b-300 μ g-SC	33% (ND)	
	Depressão		
β IFN-1b-300 μ g-SC (n=834)	β IFN-1a-30 μ g-IM	11%	
	β IFN-1b-300 μ g-SC	15% (ND)	
	Leucopenia		
	β IFN-1a-30 μ g-IM	6%	
	β IFN-1b-300 μ g-SC	17% (ND)	

ND – não disponível ; NS – não significativo

ANEXO 1 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE.

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidênciadireta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

Parâmetros de verificação Newcastle-Ottawa para estudos observacionais do tipo coorte.

I. Seleção
1. Representatividade do grupo exposto na coorte <ul style="list-style-type: none">a. Realmente representativa da média na população *b. Pouco representativa da média na população *c. Grupo específico (exemplo enfermeiros, voluntários)d. Sem descrição da origem
2. Representatividade do grupo não exposto na coorte <ul style="list-style-type: none">a. Retirada da mesma população *b. Retirada de outra fontec. Sem descrição da origem
3. Determinação da exposição ou intervenção <ul style="list-style-type: none">a. Registro seguro *b. Entrevista estruturada *c. Autorrelato escritod. Não descrita
4. Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo <ul style="list-style-type: none">a. Sim *b. Não
II. Comparabilidade
5. Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise <ul style="list-style-type: none">a. Estudo controlado para a intervenção principal *b. Estudo controlado para outra intervenção *
III. Desfecho
6. Avaliação do desfecho <ul style="list-style-type: none">a. Avaliação mascarada independente *b. Registros vinculados *c. Autorrelatod. Não descrito
7. O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho? <ul style="list-style-type: none">a. Sim *b. Não
8. Adequação do acompanhamento <ul style="list-style-type: none">a. Todos os participantes completaram o acompanhamento *b. A perda de participantes foi pequena e não introduziu vieses no resultado *c. As perdas foram maiores que o adequadoc. Sem descrição

Parâmetros de verificação Newcastle-Ottawa adaptado para estudos observacionais transversais.

I. Seleção
1. Representatividade da amostra <ul style="list-style-type: none">a. Realmente representativa da média na população *b. Pouco representativa da média na população *c. Grupo específico (exemplo enfermeiros, voluntários)d. Sem descrição da origem
2. Tamanho da amostra <ul style="list-style-type: none">d. Justificada e satisfatória*e. Não justificada
3. Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo <ul style="list-style-type: none">a. A comparabilidade entre os entrevistados e as características não-respondentes é estabelecida e a taxa de resposta é satisfatória.*b. A taxa de resposta não é satisfatória ou há comparabilidade entre os respondentes e não-respondentes é insatisfatório.c. Não há descrição da taxa de resposta ou as características dos respondedores e não-respondedores.
4. Apuração da exposição <ul style="list-style-type: none">a. Ferramenta de medição validada**b. Ferramenta de medição não validada mas está disponível ou descrita*c. Descrição da ferramenta de medição
II. Comparabilidade
5. Comparabilidade com base no desenho do estudo ou análise <ul style="list-style-type: none">c. Estudo controlado para a intervenção principal *d. Estudo controlado para outra intervenção *
III. Desfecho
6. Avaliação do desfecho <ul style="list-style-type: none">e. Avaliação mascarada independente **f. Registros vinculados **g. Autorrelato*h. Não descrito
7. Teste Estatístico <ul style="list-style-type: none">a. O teste estatístico utilizado são claramente descritos e adequado e a medição da associação é apresentado, incluindo intervalos de confiança e nível de probabilidade (valor p).*b. O teste estatístico não é apropriado, não descrito ou incompleto.