

Betainterferona 1a 30 mcg intramuscular no tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente

Parte clínica

Maio de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
1 CONTEXTO	9
1.1 Objetivo do parecer	9
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	10
2.1 Visão geral da doença	10
2.2 Epidemiologia.....	10
2.3 Formas da doença e manifestações clínicas	12
2.4 Diagnóstico.....	14
Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla.....	15
2.5 Impacto da doença.....	19
2.6 Tratamentos atualmente utilizados no cenário brasileiro	24
<i>Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do SUS</i>	<i>24</i>
<i>Terapias disponíveis na saúde suplementar.....</i>	<i>27</i>
2.7 Limitações com o tratamento atual	27
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	28
3.1 Posologia e modo de administração	28
3.2 Mecanismo de ação	28
4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	29
4.1 Questão do Estudo	29
4.1.1 Intervenção	29
4.1.2 População	29

4.1.3	Comparação	29
4.2	Estratégia de busca	30
4.2.1	Fontes de dados	30
4.2.2	Vocabulário controlado.....	30
4.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	32
4.4	Critérios de qualidade	33
4.4.1	Avaliação crítica.....	33
4.4.2	Qualidade da evidência	33
4.5	Resultados da busca realizada	35
4.5.1	Seleção dos artigos.....	35
4.5.2	Descrição dos estudos selecionados	36
4.5.3	Análise da qualidade da evidência	51
4.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. 52	
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	67
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD</i> <i>CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>.....	68
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	69
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	71

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ABN	Associação Brasileira de Neurologia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DP	Desvio padrão
TMD	Terapias modificadoras da doença
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
ECG	Eletrcardiograma
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECTRIMS	<i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
EDSS	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European medicines agency</i>
EMPP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EMRR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EQ-5D	<i>Euroqol 5 Dimensions Questionnaire</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IFN- β	Betainterferona
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MS	Ministério da Saúde
MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
MSQLI	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>

MSQOL54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
NA	Não se aplica
NS	Não significativo
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RM	Ressonância magnética
SF-36	<i>Medical outcome study short form-36</i>
SIGN	<i>Scottish intercollegiate guidelines network</i>
SIP	<i>Sickness impact profile</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados. (19).....	14
Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS. (2)	15
Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. Ministério da Saúde, 2018. (2)	18
Tabela 4. Terapias incorporadas pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018. (2,31)	25
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	29
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	31
Tabela 7. Estratégias de busca.	32
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	36
Tabela 9. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Lucchetta, 2018. (47)	37
Tabela 10. Risco relativo para taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade de acordo com a metanálise em rede (resultados <i>versus</i> placebo). Hamidi, 2018. (46)	38
Tabela 11. Dados de eficácia metanálise em rede para comparação entre DMF e os demais tratamentos. Hamidi, 2018. (46).....	40
Tabela 12. Metanálise em rede para o benefício do tratamento e aceitabilidade <i>versus</i> placebo: surtos (12 e 24 meses), progressão (24 meses) e descontinuação devido a eventos adversos (12 e 24 meses). Tramacere, 2015. (59).....	42
Tabela 13. Metanálise em rede para o benefício do tratamento e aceitabilidade: surtos (12 e 24 meses), progressão (24 meses) e descontinuação devido a eventos adversos (24 meses). Tramacere, 2015. (59)	42
Tabela 14. Resumo dos resultados nas medidas físicas de atividade da doença em estudos pivotais de fase III. Galetta, 2002. (43)	44

Tabela 15. Resumo dos resultados das medidas inflamatórias de atividade da doença de estudos de fase III. Galetta, 2002. (43).....	45
Tabela 16. Resumo dos estudos com medidas cognitivas de atividade da doença. Galetta, 2002. (43)	46
Tabela 17. Comparação da taxa anualizada de surtos de interferonas entre estudos observacionais, estudos randomizados e dados combinados. Einarson, 2017. (45).....	49
Tabela 18. Classificação da qualidade da evidência.....	51
Tabela 19. Estudos incluídos para análise.....	52
Tabela 20. Estudos incluídos para análise (continuação).	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (8).....	11
Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla. (18).....	13
Figura 3. Sintomas comuns de EM. MSIF, 2013. (8).....	13
Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (25)	21
Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade ¹ . Kobelt, 2019. (26)	22
Figura 6. Gravidade da fadiga e das dificuldades cognitivas por escore de EDSS. Kobelt, 2018. (26)	22
Figura 7. Proporção de pacientes em idade ativa e empregados/autônomos. Kobelt, 2019. (26)	23
Figura 8. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2019. (26)	24
Figura 9. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (42)	34
Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	35
Figura 11. Comparação par a par da taxa anualizada de surtos entre interferonas. Einarson, 2017. (45)	48

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Betainterferona 1a intramuscular está sendo proposto para a seguinte indicação:

Esclerose Múltipla (EM) recorrente-remitente:

Tratamento de primeira linha de pacientes adultos.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de betainterferona 1a (IFN- β) intramuscular (IM) no tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR).

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A EM é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete o SNC, especificamente as regiões com substância branca, rica em mielina axonal, causando a desmielinização e inflamação do tecido nervoso. É uma patologia que apresenta evolução imprevisível, complexa e heterogênea devido ao envolvimento de múltiplos processos fisiopatológicos. Afeta, comumente, adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. (1–3)

A etiologia da EM não é bem compreendida, mas evidências sugerem que sua ocorrência esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais. Fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exercício, estresse e condições de higiene e cuidados pessoais podem precipitar a doença e modular a taxa de progressão. (4) Outros fatores ambientais possivelmente relacionados são infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr, deficiência de vitamina D, mononucleose e tabagismo. (4–6)

As áreas de desmielinização levam a manifestações clínicas multiformes de déficits funcionais decorrentes de lesões frequentemente incapacitantes de qualquer parte do sistema nervoso central (SNC). (3) Os pacientes com EM podem apresentar perda parcial ou completa das funções motoras e o curso desta doença pode seguir várias formas clínicas, com sinais e sintomas diversos. (1,2)

O conhecimento da EM como doença inflamatória, de fundo autoimune e também neurodegenerativa, tem importantes implicações terapêuticas. A proteção e reparação do SNC podem ser tão importantes quanto o controle da inflamação no tratamento desta doença. Atualmente, muitos medicamentos vêm sendo utilizados para aliviar os sintomas e modificar o curso da doença, uma vez que não há cura descrita para a EM. (1)

2.2 Epidemiologia

A EM apresenta uma grande variação de prevalência e incidência no mundo (Figura 1). A prevalência desta doença varia entre 50 a 300 casos por 100.000 habitantes, com cerca de 2,3

milhões de pessoas vivendo com EM mundialmente. (7) A prevalência média mundial desta doença cresceu de 30 para 33 a cada 100.000 habitantes entre 2008 e 2013. (4,8) É uma doença mais frequente em mulheres que homens, sendo a relação média estimada de 2,45 mulheres para cada homem. (5,9)

Os indivíduos podem ser diagnosticados em qualquer faixa etária, embora a EM seja diagnosticada com mais frequência entre 20 a 50 anos de idade. O início da EM também pode ocorrer na infância, e estima-se que 3% a 10% de todos os indivíduos com EM experimentem seu primeiro ataque antes dos 18 anos de idade (10). A incidência de EM de início pediátrico em estudos norte-americanos e europeus foi relatada entre 0,13 a 0,6 casos por 100.000 crianças. (11)

De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis International Federation-MSIF*) para a Organização Mundial de Saúde, a maior incidência da doença ocorre em países da Europa e América do Norte. Já a América do Sul é considerada região de baixa prevalência (cerca de 5 casos por 100.000 habitantes). (4,8)

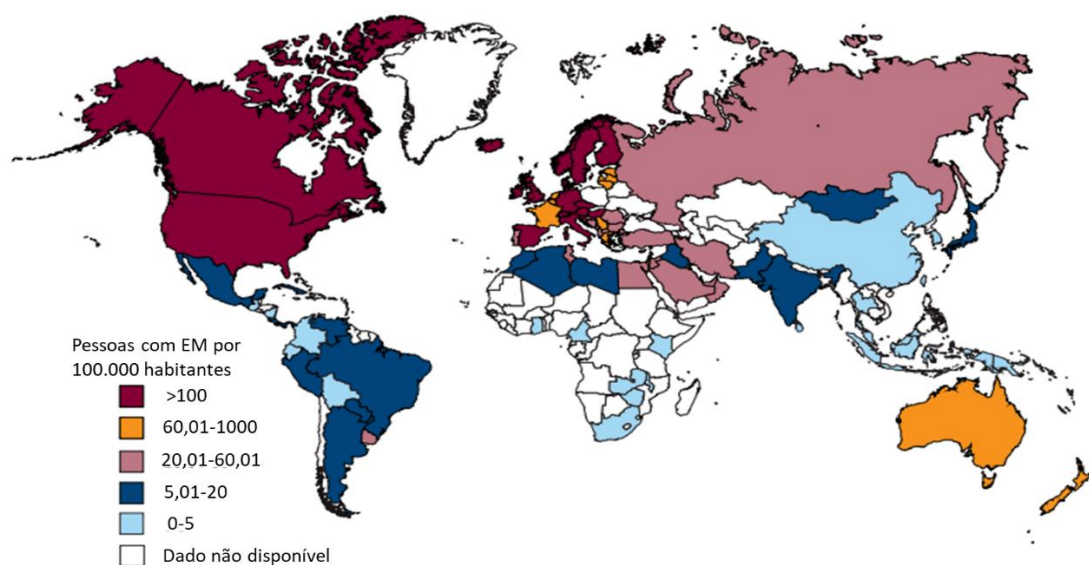


Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (8)

No Brasil, a prevalência é estimada em 15 casos por 100.000 habitantes(12). Observa-se maior prevalência da doença no Sul e no Sudeste, variando desde 1,36 casos por 100.000 habitantes

em Recife, região Nordeste, 18 casos por 100.000 habitantes em Belo Horizonte, região Sudeste, e 27,2 casos por 100.000 habitantes em Santa Maria, região Sul. (3,12)

2.3 Formas da doença e manifestações clínicas

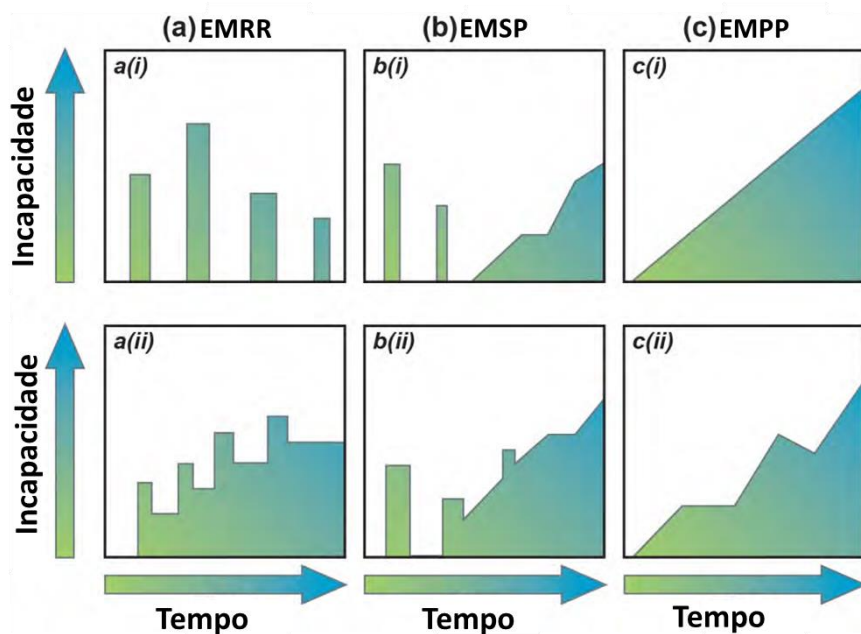
A EM é uma doença neurológica incurável que geralmente causa incapacidade crônica. (14) Pode apresentar variações na sua evolução clínica, sendo subdividida de acordo com a ocorrência de surtos e progressão:

- Recorrente-remitente (EMRR);
- Primariamente progressiva (EMPP);
- Secundariamente progressiva (EMSP). (15)

A forma recorrente-remitente é a mais comum, e é definida pelas recaídas da doença, com recuperação completa ou sequelas e déficits residuais após a recuperação. O período entre as recaídas é caracterizado pela falta de progressão da doença. (4,16) Estima-se que 85% dos pacientes apresentem EMRR no diagnóstico, e 80% destes pacientes irão desenvolver EMSP. (17)

Conforme demonstrado na Figura 2, a EMRR é caracterizada por ataques agudos bem definidos com recuperação total a(i) ou parcial a(ii). EMSP começa com um curso recorrente-remitente, seguido de progressão b(i), que pode incluir eventuais recaídas e remissões menores b(ii). EMPP é caracterizada pela doença mostrando a progressão da incapacidade desde o início, sem platôs ou remissões c(i), ou com platôs ocasionais e pequenas melhorias temporárias c(ii).

É importante ressaltar que a diferenciação das formas clínicas da EM é relevante para a conduta e prognóstico, além de definir tipos de cursos da doença e diferenciar a gravidade dos casos. (4)



EMRR: esclerose múltipla recorrente-remitente; EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva; EMPP: esclerose múltipla primária progressiva.

Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla. (18)

Na EM, o tipo e a gravidade dos sintomas variam dependendo do local afetado e do grau de comprometimento. De acordo com a pesquisa realizada pela MSIF, os sintomas mais comuns são: problemas sensoriais (40%) e motores (39%), enquanto os menos comuns incluem dor (15%) e problemas cognitivos (10%) (Figura 3). (8)

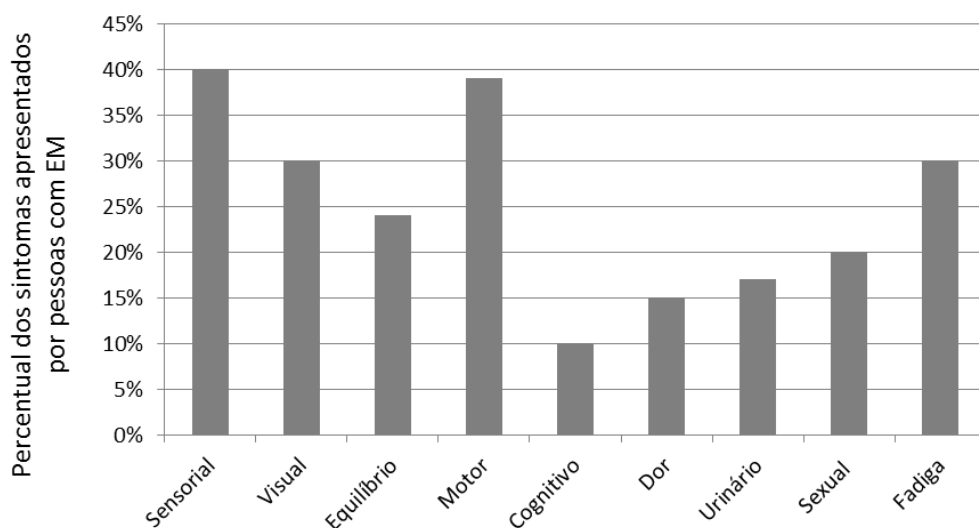


Figura 3. Sintomas comuns de EM. MSIF, 2013. (8)

Nas formas mais comuns da EM, os repetidos episódios de inflamação são conhecidos como recorrências, recaídas, surtos, ataques ou exacerbações, e a doença pode apresentar várias formas de acordo com critérios clínicos caracterizados pela ocorrência desses surtos e progressão. (4) Surtos são o surgimento, recorrência ou piora dos sintomas relacionados à disfunção neurológica, com episódios de 24 horas ou mais, na ausência de febre, variações ambientais e quadros infecciosos (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese). Após o surto, o quadro clínico tende a estabilizar, havendo recuperação parcial ou total das funções afetadas. (4)

2.4 Diagnóstico

Os critérios para diagnóstico são predominantemente clínicos. Por meio de anamnese, é realizada a caracterização dos episódios de surto de acordo com os critérios de McDonald (Tabela 1) e, através de exames neurológicos, são observadas as áreas lesadas, com sinais de desmielinização do SNC. Para que haja o diagnóstico de EM, deve ser observado, pelo menos, um surto associado ao aumento ou surgimento de lesão identificada por ressonância magnética. (2)

Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados. (19)

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos mais 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: pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio* ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; pelo menos 3 lesões periventriculares; pelo menos 1 lesão justacortical; 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

EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética. *Uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo. Lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff. Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM.

Exames laboratoriais são requeridos para a realização do diagnóstico diferencial. Devem ser realizados exames, como: *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), dosagem sérica de vitamina B12 e anti-HIV (visto que a infecção por esse vírus é capaz de gerar uma encefalopatia que pode ser semelhante em imagens de RM a lesões causadas por EM). Em caso de dúvida diagnóstica, a exemplo de resultado VDRL positivo no sangue, é exigido o exame do líquido e em situações de dúvida em relação ao envolvimento do nervo óptico, é necessária a realização do Potencial Visual Evocado. (20)

Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla

A classificação da EM é estabelecida por meio da Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*), após a confirmação do diagnóstico (Tabela 2 e Tabela 3). Essa classificação tem como objetivo estabelecer o estágio ou nível de comprometimento causado pela doença, considerando o grau de incapacidade do paciente de acordo com anamnese, exame físico geral e exame neurológico, incluindo função piramidal, cerebelar, do tronco cerebral, sensorial, vesical, intestinal, visual, mental e ainda outras disfunções que o paciente pode apresentar no curso da doença. Após avaliação, o paciente é classificado em uma escala de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte decorrente da EM). (1)

Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS. (2)

FUNÇÕES PIRAMIDAIAS	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Incapacidade mínima	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia	5
Quadriplegia	6

Desconhecido	(*)
---------------------	------------

FUNÇÕES CEREBELARES

Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Ataxia discreta em qualquer membro	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido	(*)

FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL

Normal	0
Somente sinais anormais	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada	4
Incapacidade de deglutir ou falar	5
Desconhecido	(*)

FUNÇÕES SENSITIVAS

Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de 2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça	5
Anestesia da cabeça para baixo	6

Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VESICAIS	
Normal	0
Sintomas urinários sem incontinência	1
Incontinência < ou igual uma vez por semana	2
Incontinência > ou igual uma vez por semana	3
Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia	4
Caracterização contínua	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS	
Normal	0
Obstipação menos que diária sem incontinência	1
Obstipação diária sem incontinência	2
Incontinência < uma vez por semana	3
Incontinência > uma vez por semana mas não diária	4
Sem controle de esfíncter retal	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VISUAIS	
Normal	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	6

Desconhecido	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal	0
Alteração apenas do humor	1
Diminuição discreta da mentação	2
Diminuição normal da mentação	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica)	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica	5
Desconhecido	(*)
OUTRAS FUNÇÕES	
Nenhuma	0
Qualquer outro achado devido à EM	1
Desconhecido	(*)

A soma das pontuações é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. Ministério da Saúde, 2018.

(2)

Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Autossuficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)	4,5

Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepse, uremia ou falência respiratória.	10

SF: Sistemas funcionais.

2.5 Impacto da doença

A EM é uma doença inflamatória crônica e progressivamente incapacitante que acomete, principalmente, jovens adultos. A saúde e o bem-estar podem sofrer forte impacto pela doença e/ou efeitos colaterais de medicamentos. De forma geral, afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. (21,22)

As manifestações clínicas da EM são responsáveis por significativa queda da qualidade de vida já nos estágios iniciais da doença, reduzindo tanto a capacidade do indivíduo de realizar suas tarefas diárias, quanto sua satisfação com a vida. (21,23)

Pacientes com EM apresentam valores significativamente piores para saúde mental, estado geral de saúde, vitalidade e limitação por aspectos sociais, quando comparados a indivíduos saudáveis. (21) Menores escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) também são observados na comparação com pacientes com outras doenças crônicas. Enquanto pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica apresentaram média do valor de utilidade de 0,64, refluxo gastroesofágico 0,67, doença de Crohn 0,69, diabetes *mellitus* não insulino dependente 0,76 e colite ulcerativa 0,79; os pacientes com EM tiveram média de utilidade de 0,56. (24)

A avaliação da qualidade de vida de pacientes com EM é de extrema relevância, pois parâmetros físicos são mais comumente avaliados clinicamente, podendo levar o paciente a um tratamento que não contribua tanto em aspectos mentais e emocionais. Para EM podem ser utilizados tanto instrumentos genéricos, como os questionários *Sickness Impact Profile* (SIP) e *Medical Outcome Study Short Form-36* (SF-36), quanto questionários específicos, como o *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL54) e o *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI), ambos derivados do SF-36. (23)

Em estudo conduzido no Brasil, a maior parte dos pacientes com EM possuía pelo menos uma limitação em todos os domínios do instrumento *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire* (5Q-5D), exceto para autocuidado (neste domínio, 63% dos pacientes relataram não apresentar problemas). Os resultados deste estudo também indicaram que os escores de utilidade diminuíram conforme o aumento da incapacidade (Figura 4). (25)

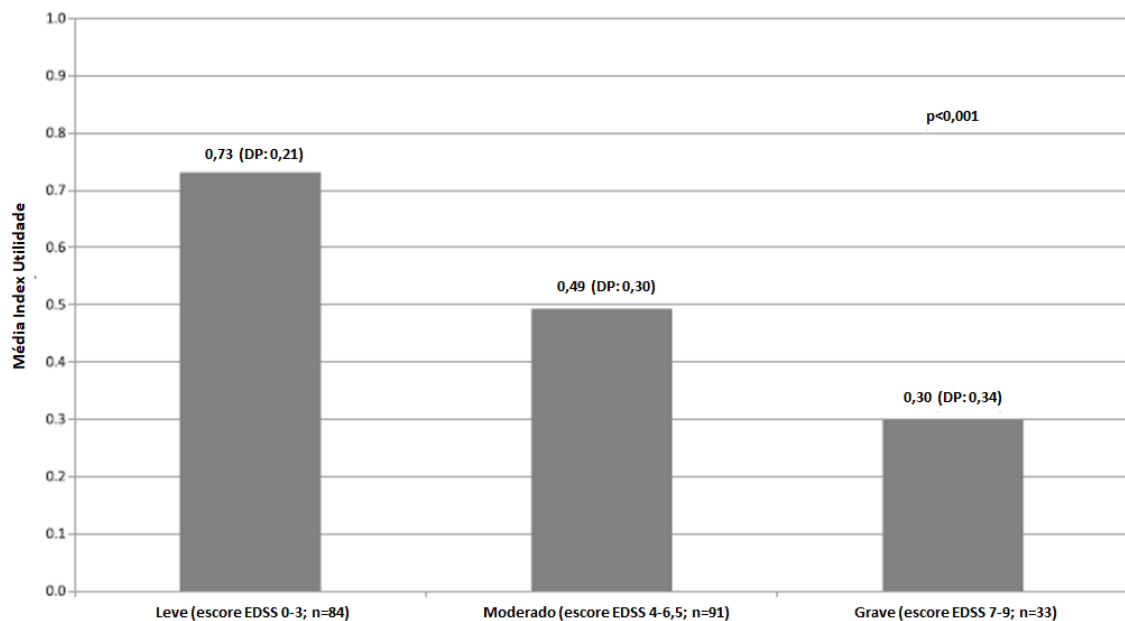
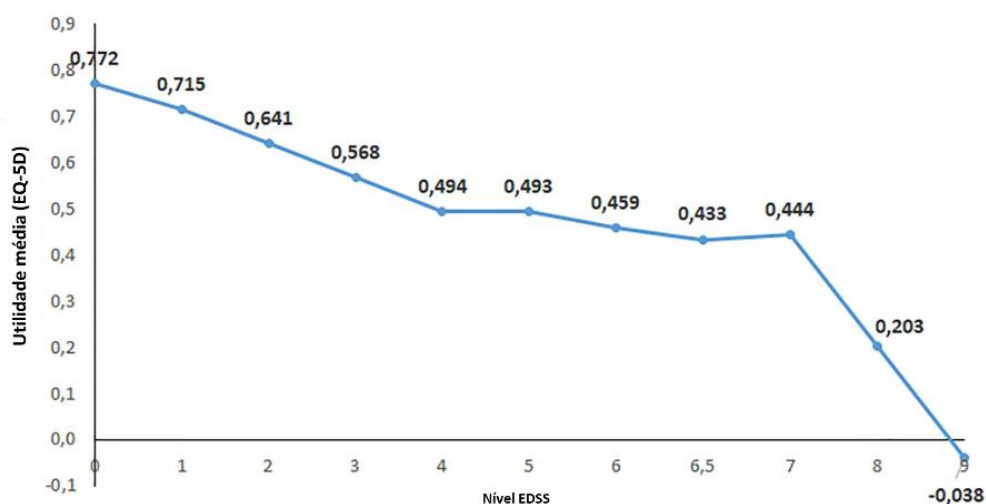


Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (25)

Dados semelhantes foram observados em outro estudo brasileiro desenvolvido por Kobelt *et al.*, 2019. (26) De acordo com os resultados, o escore de utilidade do instrumento EQ-5D variou de 0,77 para pacientes com pontuação 0 na Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*) a valores negativos para pacientes com EDSS 9. O escore médio de utilidade dos pacientes com EM foi de 0,58 pontos (Figura 5).



EQ-5D: *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire*.

¹ A utilidade é calculada através do EQ-5D e expressada pela preferência dos pacientes em uma escala de estados de saúde entre 1=saúde plena e 0= morte (com valores negativos representando estados de saúde que são considerados piores que a morte). Os cálculos utilizaram os valores da população brasileira para os estados de saúde.

Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade¹. Kobelt, 2019. (26)

Além disso, quando avaliadas por meio da escala visual analógica (EVA) em que 0 é a pontuação referente a “sem problemas” e 10 representa “problemas severos”, a fadiga e as dificuldades cognitivas aumentam com a progressão da doença, principalmente entre os EDSS 4 e 6,5 (Figura 6). (26)

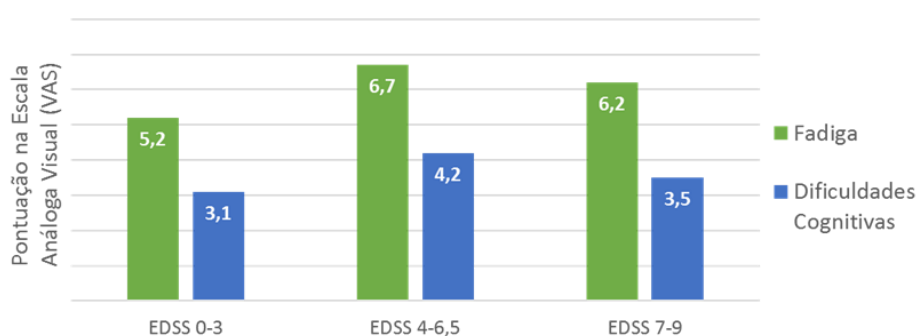


Figura 6. Gravidade da fadiga e das dificuldades cognitivas por escore de EDSS. Kobelt, 2018. (26)

Dados da literatura sugerem ainda um impacto da EM na produtividade e carreira (26). No Brasil, Silva *et al.*, 2016 (25), reportaram que 34% (n=210) dos pacientes avaliados estavam empregados, sendo que licenças devido à doença foram necessárias para 37% desses pacientes, com uma média anual de duração de 141,7 dias. Com relação à aposentadoria, 37% dos pacientes da amostra se aposentaram mais cedo devido à EM, depois de uma média de 3,9 anos do diagnóstico. Entre esses pacientes, a média de idade da aposentadoria foi de 39 anos.

Adicionalmente, dados do estudo de Kobelt *et al.*, 2019 (26), indicaram que apesar da maioria dos pacientes com EM incluídos no estudo (95%) possuir idade abaixo da idade oficial de aposentadoria, 51,1% não estava trabalhando, a maioria deles por causa da EM (68,7%). De fato, a participação destes pacientes na força de trabalho reduziu de 68% no EDSS 0 a 0% no EDSS 9 (Figura 7).

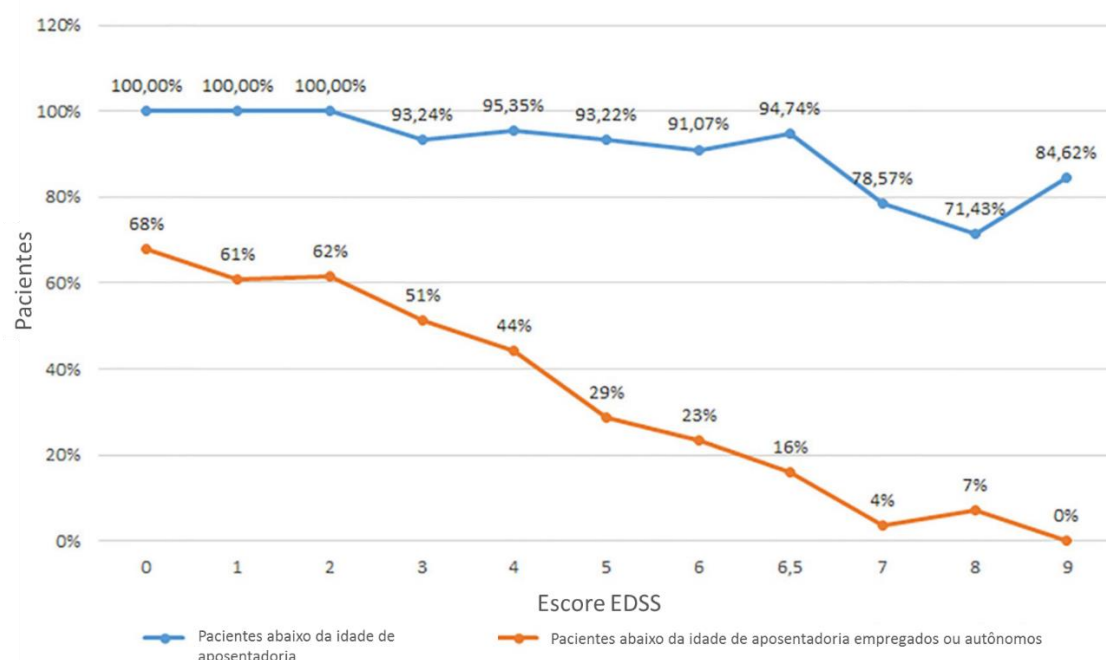


Figura 7. Proporção de pacientes em idade ativa e empregados/autônomos. Kobelt, 2019. (26)

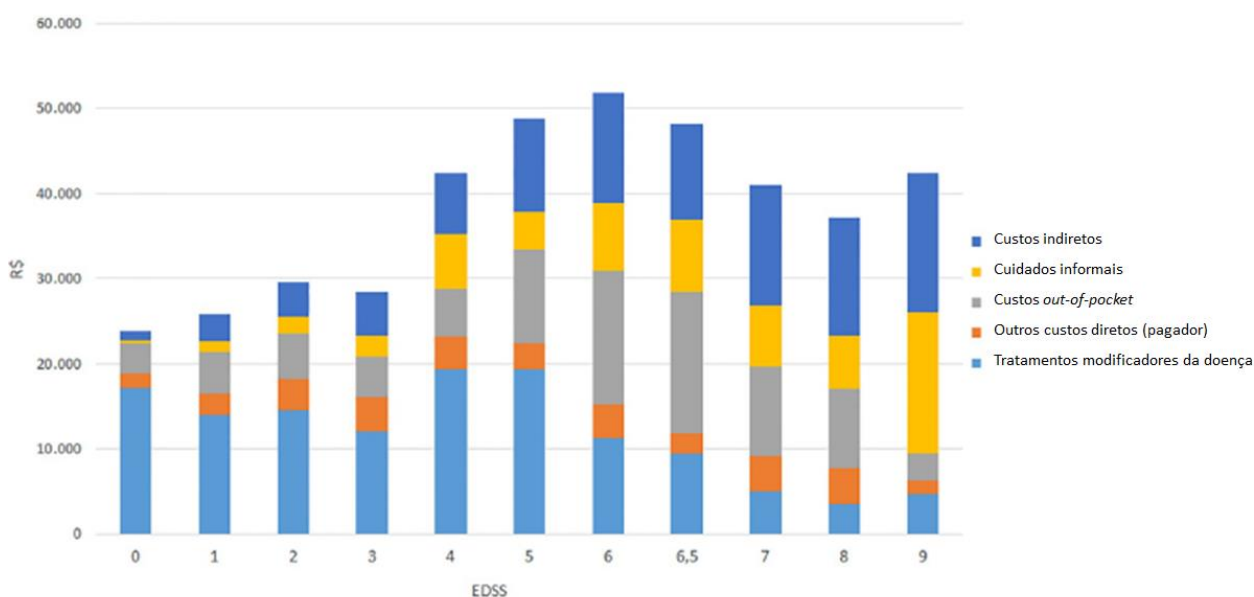
A EM também possui um alto impacto socioeconômico. Os custos associados a essa doença incluem os custos diretos, indiretos e intangíveis. Os diretos estão relacionados a consultas médicas, medicamentos, reabilitação, cuidados hospitalares ou comunitários. Os custos indiretos são representados pela perda ou diminuição de salário durante os surtos, a incapacidade temporária e depois definitiva, além de pensões por incapacidade ou invalidez. Já os custos intangíveis não são facilmente mensuráveis, e estão associados ao estresse, à dor e à ansiedade, traduzindo-se numa redução da qualidade e esperança de vida dos indivíduos. (27)

Nos Estados Unidos estima-se que os custos totais anuais com esta doença somam mais de \$10 bilhões por ano e na Europa o gasto total aproximado é de €14,6 bilhões. (28,29)

No Brasil, para o Sistema Único de Saúde (SUS), os custos médicos diretos para EM entre 2000 e 2015 foram estimados em USD 2,3 bilhões, com gasto anual médio por paciente de USD 13.544,40 (DP=4.607,05). (30) Considerando a perspectiva da sociedade, observou-se um custo médio anual por paciente com EM no Brasil de BRL 33.872, do qual os custos diretos representaram 81%. (26) Já nas perspectivas da família e do sistema de saúde, a média dos custos diretos totais foi de USD 19.012,32 (DP= 10.465,96) por paciente. (25)

Fatores como progressão da incapacidade, recaídas, sintomas e morbidades também estão relacionados ao impacto econômico da EM. Na Figura 8 observa-se a média de custo total de acordo com as categorias da EDSS. (26) Adicionalmente, observou-se que a média do custo para

pacientes com surto (três meses) foi de R\$ 7.283 (excluindo custos com TMD) *versus* R\$ 2.546 para pacientes sem surtos, com aumento de todas as categorias de custos avaliadas. (26) No entanto, é importante ressaltar que estes custos foram avaliados sob a perspectiva da saúde pública, cujos custos relacionados a procedimentos e medicamentos são, em geral, menores do que os do sistema privado. Dessa forma, espera-se que os custos médicos diretos sejam ainda mais expressivos para a saúde suplementar.



EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; Custos totais são apresentados como custos para a sociedade por incapacidade (EDSS). Para os custos diretos totais, uma distinção foi feita entre custos do pagador (sistema de saúde) e custos dos pacientes e família (custos *out-of-pocket* e cuidados informais).

Figura 8. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2019. (26)

2.6 Tratamentos atualmente utilizados no cenário brasileiro

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do SUS

A Tabela 4 mostra as opções terapêuticas incorporadas pelo SUS, conforme o PCDT vigente para o tratamento da EM. Estes tratamentos são voltados especificamente para pacientes com EMRR ou EMSP. (2)

Vale destacar que além dos medicamentos indicados abaixo, o acetato de glatirâmer (GLA) na apresentação de 40 mg, três vezes por semana, foi recentemente incorporado SUS. Como sua incorporação ocorreu em 28 de dezembro de 2018, uma nova versão do PCDT ainda não está disponível. (31)

Tabela 4. Terapias incorporadas pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018.
(2,31)

Fármaco	Posologia	Via de administração	Linha de tratamento
Acetato de glatirâmer 20 mg	1 vez ao dia	Subcutânea	Primeira ou segunda linha
Acetato de glatirâmer 40 mg	3 vezes por semana	Subcutânea	Primeira ou segunda linha
Azatioprina: 2 mg/kg/dia	1 vez ao dia	Oral	Primeira linha ¹
Fingolimode: 0,5 mg	1 vez ao dia	Oral	Segunda ou terceira linha ²
Fumarato de dimetila 120 mg³	2 vezes ao dia	Oral	Segunda linha
IFN-β 1a: 22 mcg	3 vezes por semana	Subcutânea	Primeira ou segunda linha
IFN-β 1a: 44 mcg	3 vezes por semana	Subcutânea	Primeira ou segunda linha
IFN-β 1a: 30 mcg	1 vez por semana	Intramuscular	Primeira ou segunda linha
IFN-β 1b: 300 mcg	48 em 48 horas	Subcutânea	Primeira ou segunda linha
Metilprednisolona 1 g/dia	3-5 dias	Intravenosa	Tratamento do surto
Natalizumabe 300 mg	1 vez ao mês	Intravenosa	Terceira ³ ou quarta linha
Teriflunomida 14 mg/dia	1 vez ao dia	Oral	Primeira ou segunda linha

IFN- β: betainterferonas; ¹ Só deve ser usado em casos de pouca adesão às formas parenterais, já que é considerada uma opção com menor eficácia; ² Utilizado como terceira linha caso não tenha sido utilizado na segunda linha; ³ Após 7 dias a dose deve ser aumentada para 240mg, duas vezes ao dia. ³ É utilizado como terceira linha nos casos de contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado,

São recomendados para o tratamento de primeira linha o GLA, IFN-β 1a ou 1b ou teriflunomida, que são igualmente eficazes no controle das recidivas, sendo a escolha definida pela via de administração, intervalo ou perfil de segurança. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (IM, subcutânea [SC] ou endovenosa [IV]), sendo uma opção menos eficaz. (2)

Para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão às opções terapêuticas indicadas na primeira linha de tratamento, recomenda-se a troca por qualquer outro medicamento de primeira linha ou o uso de fumarato de dimetila. Já em caso de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento de primeira linha, deve-se substituir o medicamento por outro de primeira linha, ou por fumarato de dimetila, ou por fingolimode. (2)

Para a terceira linha de tratamento, em casos de falha terapêutica após a segunda linha, é recomendado o uso de fingolimode, caso este não tenha sido utilizado anteriormente. Posteriormente, recomenda-se a utilização de natalizumabe, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (2)

A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada entre 3 a 5 dias, devendo-se suspender o uso de outros medicamentos nesse período. (2)

O consenso para tratamento da EM publicado pela Associação Brasileira de Neurologia (ABN) em 2018 sugere que decisões sobre escolha, manutenção ou troca da TMD devem ser baseadas em múltiplos fatores, como fenótipo, fatores prognósticos, atividade, *status* de progressão, gravidade, comorbidades, perfil de segurança, tolerância, preferência dos pacientes, custos, conveniência e disponibilidade. Os principais objetivos do tratamento da EMRR são reduzir a taxa anualizada de surtos e o surgimento de lesões em ressonância magnética novas ou aumentadas e, assim, o acúmulo da incapacidade. Neste contexto, a identificação dos pacientes com doença altamente ativa é fundamental para guiar a escolha da TMD mais adequada. (32)

Pacientes com EMRR altamente ativa devem ser tratados com alemtuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe ou ocrelizumabe. O subgrupo específico de pacientes com doença altamente ativa que permanecem em atividade mesmo com o tratamento com várias TMDs de alta eficácia é chamado ainda de refratário e deve ser tratado com ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa, mitoxantrona, rituximabe e transplante de células tronco hematopoiéticas. Destaca-se que os fármacos cladribina, ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa, mitoxantrona e rituximabe não estão aprovados no Brasil para o tratamento de EM. Já os pacientes com EMRR com atividade baixa ou moderada devem ser tratados com IFN- β 1a ou 1b, fumarato de dimetila, GLA, interferon peguilado- β 1a ou teriflunomida. Nos casos de intolerância, baixa adesão e ou eventos adversos sérios, as TMD devem ser trocadas dentro do mesmo grupo. Se o paciente apresentar falha terapêutica, uma reavaliação de fenótipo e atividade da doença deve ser feita, e a TMD mais adequada deve ser escolhida. (32)

Terapias disponíveis na saúde suplementar

Atualmente, natalizumabe é o único tratamento de cobertura obrigatória para o tratamento da EMRR no Rol de Procedimentos da ANS, porém apenas após falha terapêutica com o uso de outra TMD. (33) Dessa maneira, pacientes virgens de tratamento, independentemente do nível de atividade da doença, não possuem opções de tratamento na saúde suplementar, sendo necessário que iniciem o tratamento da doença no sistema público.

2.7 Limitações com o tratamento atual

A EMRR é uma doença heterogênea, para a qual a disponibilidade de diferentes opções terapêuticas permite a otimização de desfechos clínicos e econômicos. Adicionalmente, a EMRR apresenta um curso altamente variável e o tempo para surtos ou progressão da incapacidade é imprevisível. (34,35)

A escolha da TMD é desafiadora e requer uma discussão altamente individualizada, a fim de considerar os potenciais riscos e benefícios de cada opção dentro do contexto do curso da doença de cada paciente. (36) Além disso, dados da literatura demonstram que o início precoce do tratamento da EM foi associado a melhores desfechos clínicos. Pacientes que iniciaram o tratamento tardiamente apresentaram maior risco de alcançar um EDSS 4, com aumento de 7,4% a cada ano de atraso após o início da doença. (37)

Dentre medicamentos de uso parenteral, os imunomoduladores IFN- β 1a, IFN- β 1b e o GLA são considerados primeira linha em diferentes protocolos de tratamento da EM na forma remitente-recorrente (EMRR). (3,38) Porém, no cenário atual, pacientes virgens de tratamento, independentemente do nível de atividade da doença, não possuem opções de tratamento na saúde suplementar, sendo necessário que iniciem o tratamento da doença no sistema público. (33)

Nesse cenário, IFN- β 1a IM está sendo proposto como uma opção de tratamento de primeira linha para pacientes com EMRR, com o objetivo de reduzir a frequência de surtos e a progressão sustentada da incapacidade. O medicamento já é amplamente utilizado ao redor do mundo e aprovado pelos principais órgãos reguladores, incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2008.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

IFN- β 1a IM é indicado para o tratamento ambulatorial de pacientes com EMRR, caracterizada por no mínimo duas crises recorrentes de disfunção neurológica (surto) nos últimos três anos, sem evidência de progressão contínua entre os surtos. (39)

Seu uso também é indicado para o tratamento de pacientes que tenham experimentado um único evento desmielinizante associado a um processo inflamatório ativo, grave o suficiente para justificar o tratamento com corticosteroides intravenosos, caso tenham sido excluídos os diagnósticos alternativos e apresentem um risco elevado de desenvolver EM clinicamente definida. (39)

IFN- β 1a IM é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1996 (40), pelo *European Medicines Agency* (EMA) desde 1997 (41) e pela ANVISA desde 1999 sob responsabilidade de Abbott Laboratórios do Brasil LTDA e desde 2008 sob a responsabilidade da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos LTDA. (39)

3.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de IFN- β 1a para o tratamento de EMRR é de 30 mcg, administrada por via IM, uma vez por semana. Essa dose corresponde ao conteúdo de uma caneta com a seringa preenchida com 0,5 mL de solução injetável. (39)

3.2 Mecanismo de ação

IFN- β 1a IM é uma citocina endógena e seu mecanismo de ação está relacionado à diminuição da resposta inflamatória do tipo Th1, que está aumentada em pacientes com EM. Seus efeitos biológicos são modulados pela ligação da INF- β 1a a receptores específicos na superfície das células humanas. Esta ligação inicia 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, β 2 - microglobulina, e neopterin. (39)

Alguns destes produtos foram medidos no soro e em frações celulares de sangue coletado de pacientes tratados com IFN- β 1a IM. Após uma única dose IM de IFN- β 1a, os níveis séricos destes produtos permanecem elevados durante um período mínimo de quatro dias e máximo de uma semana. (39)

Não se sabe se o mecanismo de ação de IFN- β 1a IM em EM é mediado pela mesma via dos efeitos biológicos descritos acima, pois a fisiopatologia da esclerose múltipla não está bem estabelecida. (39)

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente em primeira linha de tratamento.
I - Intervenção	IFN- β 1a IM.
C - Comparação	IFN- β 1a SC, IFN- β 1b, GLA, teriflunomida e placebo.
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Metanálises e revisões sistemáticas.

IFN- β : interferon beta; IM: intramuscular; SC: subcutâneo; GLA: acetato de glatirâmer.

Pergunta: IFN- β 1a IM é eficaz e seguro no tratamento de primeira linha da EMRR quando comparado a IFN- β 1a SC, IFN- β 1b, GLA, teriflunomida e placebo?

4.1.1 Intervenção

IFN- β 1a IM.

4.1.2 População

Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento.

4.1.3 Comparação

Foram incluídos como comparadores as opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS e como não há nada disponível na saúde suplementar para o tratamento da EMRR em primeira linha, espera-se que pacientes que tenham cobertura por planos de saúde privados iniciem seu tratamento no SUS. Portanto, optou-se, para a análise de evidências clínicas, adotar como comparadores os medicamentos disponíveis em primeira linha para o tratamento da EMRR no SUS.

Devido à ausência de terapias no sistema de saúde suplementar, optou-se por incluir também a comparação com placebo.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises e revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança de IFN- β 1a IM no tratamento de primeira linha da EMRR. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para RS
PUBMED	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[MeSH] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis"	"Interferon-beta"[MeSH] OR "Interferon beta" OR "Interferon, Fibroblast" OR "Fibroblast Interferon" OR "Interferon, beta" OR "beta Interferon" OR "beta-Interferon" OR "Fiblaferon" OR "beta-1 Interferon" OR "beta 1 Interferon" OR "Interferon-beta1" OR "Interferon beta1" OR "Interferon, beta-1" OR "Interferon, beta 1" OR "Avonex"	search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]
LILACS	"Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla"	"Interferon-beta" OR "Interferón beta" OR "Interferon beta" OR "Avonex"	-
CRD	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	Interferon-beta OR Avonex	-
BIBLIOTECA COCHRANE	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	Interferon-beta OR Avonex	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática.

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA –RS**

((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[MeSH] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")) AND ("Interferon-beta"[MeSH] OR "Interferon beta" OR "Interferon, Fibroblast" OR "Fibroblast Interferon" OR "Interferon, beta" OR "beta Interferon" OR "beta-Interferon" OR "Fiblaferon" OR "beta-1 Interferon" OR "beta 1 Interferon" OR "Interferon-beta1" OR "Interferon beta1" OR "Interferon, beta-1" OR "Interferon, beta 1" OR "Avonex")) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]))

Resultados: 367 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

(tw:("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla")) AND (tw:("Interferon-beta" OR "Interferón beta" OR "Interferon beta" OR "Avonex"))

Resultado: 47 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) AND (Interferon-beta OR Avonex)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) AND (Interferon-beta OR Avonex)

Resultados: 28 títulos (revisões completas).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*;

RS: *Revisão sistemática*.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises e revisões sistemáticas;
- Envolvendo pacientes com EMRR em uso de IFN- β 1a IM em primeira linha de tratamento;
- Comparação direta ou indireta com IFN- β 1a, IFN- β 1b, GLA, teriflunomida ou placebo, considerando desfechos de eficácia e segurança.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (42), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (42), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na

Figura 9.

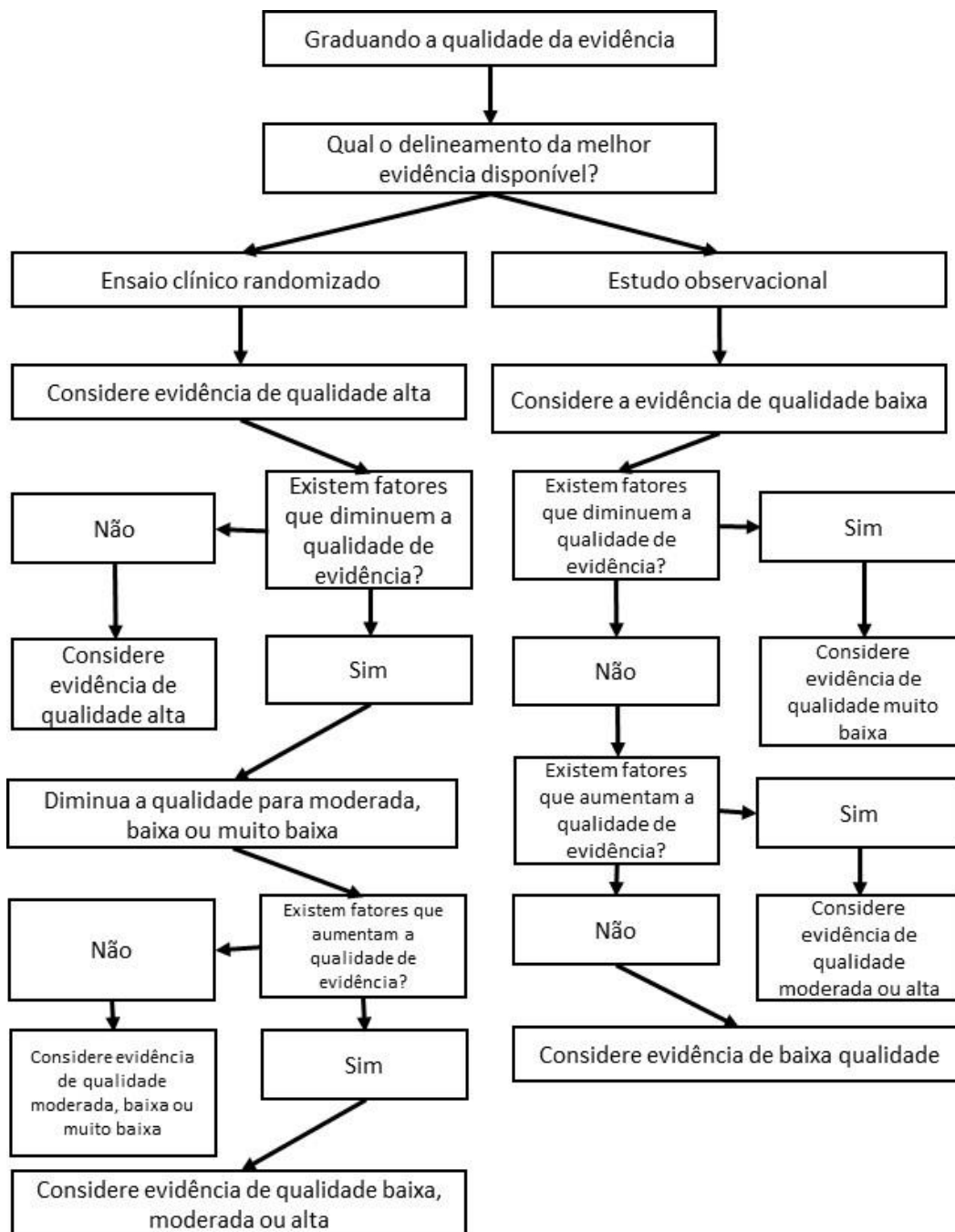


Figura 9. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(42)

4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados 443 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 18 citações para leitura na íntegra. Destas, cinco citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 10; Tabela 8).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos são apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada. Erro! Fonte de referência não encontrada.** com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 2).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

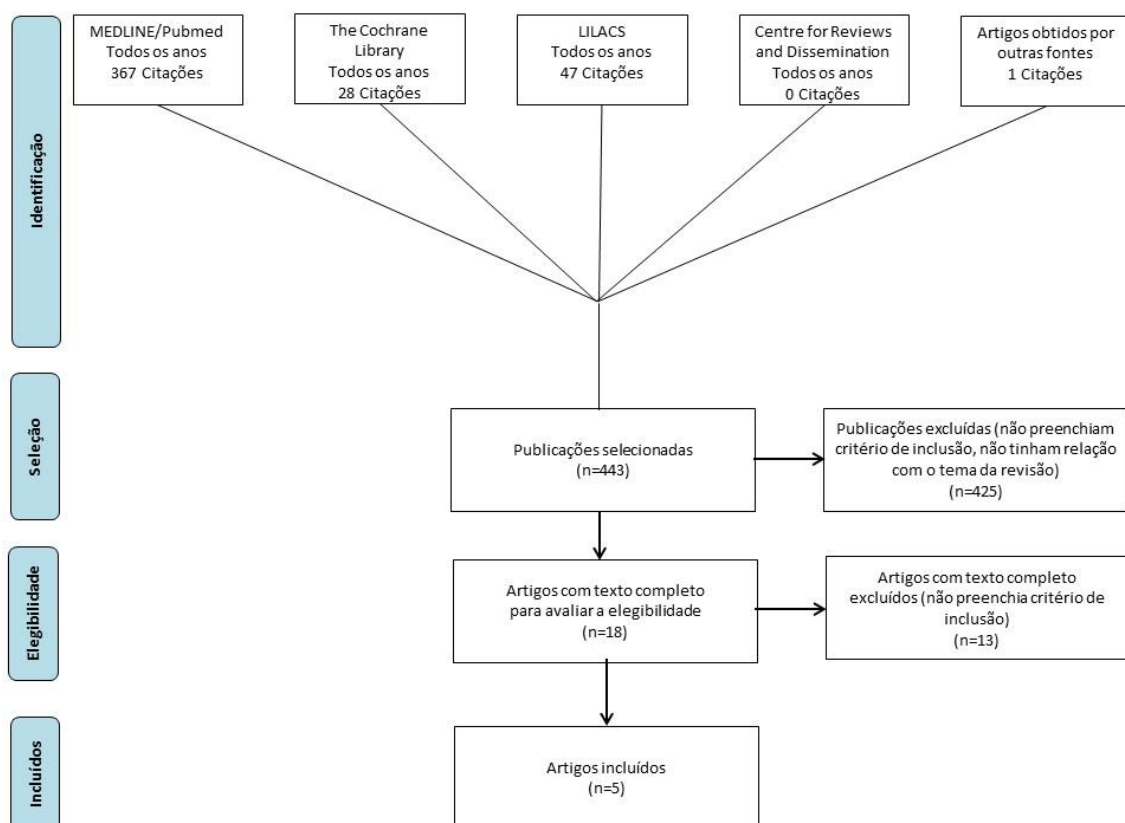


Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Galetta <i>et al.</i>	<i>Prevention</i>	2002	(43)
Tramacere <i>et al.</i>	<i>The Cochrane database of systematic reviews</i>	2015	(44)
Einarson <i>et al.</i>	<i>Current Medical Research and Opinion</i>	2017	(45)
Hamidi <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Medicine Research</i>	2018	(46)
Lucchetta <i>et al.</i>	<i>CNS Drugs</i>	2018	(47)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Revisões sistemáticas

Lucchetta, 2018 (47)

Lucchetta *et al.*, 2018 (47), conduziram uma revisão sistemática e metanálise em rede com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre os desfechos clínicos de TMDs no tratamento de pacientes adultos com EMRR. Para isso, foram conduzidas buscas nas bases de dados PubMed e Scopus até maio de 2017. Não foram utilizados limites temporais ou de idioma. Foram ainda consultadas a base de dados *Clinical Trials* e as listas de referência das revisões e dos estudos incluídos.

Foram incluídos estudos randomizados (\geq fase II e análises *post hoc*), que fizessem avaliação de eficácia, segurança e qualidade de vida do tratamento com TMDs em monoterapia (em comparação direta ou em comparação ao placebo), em pacientes adultos com diagnóstico de EMRR. Estudos com seguimento menor a 12 semanas ou que avaliaram outras apresentações da EM foram excluídos.

Os desfechos avaliados foram: taxa anualizada de surtos, progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas, progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 24 semanas, descontinuação devido a eventos adversos (DEAs) e variação na qualidade de vida mensurada pelo *Short Form-36 items or 12 items* (SF-36 ou SF-12).

Ao todo, foram incluídas 49 publicações, que representaram 40 ECRs incluídos na revisão sistemática e 37 incluídos na metanálise, sendo nove estudos com IFN- β 1a 30 mcg. (48–56)

Destaca-se que oito dos estudos incluídos na revisão eram específicos para pacientes virgens de tratamento, incluindo estudos para IFN- β 1a 30 mcg (além de IFN- β 1a 44 mcg e GLA 20 mg), enquanto um avaliou apenas pacientes previamente tratados (CARE-MS II que avaliou IFN- β 1a 44 mcg e alemtuzumabe), 16 incluíram as duas populações e 15 não reportaram essa informação.

Na metanálise em rede, a comparação indireta mostrou que o IFN- β 1a 30 mcg foi significativamente superior ao placebo para o desfecho referente a taxa anualizada de surtos (Tabela 9). Para progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas e em 24 semanas e para DEAs não foram observadas diferenças significativas entre IFN- β 1a 30 mcg e placebo, assim como na comparação com os demais agentes avaliados (Tabela 9). Destaca-se que GLA 20 mg, GLA 40 mg e IFN- β 1a 44 mcg também não apresentaram resultados significativos na comparação com o placebo na avaliação da progressão confirmada da incapacidade (teriflunomida não foi incluída nessa rede).

Os desfechos melhora da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas e variação na qualidade de vida não foram avaliados na metanálise em rede.

Tabela 9. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Lucchetta, 2018. (47)

	AAR HR (ICr 95%)	DEAs em 96 semanas RR (ICr 95%)	DPC-12 HR (ICr 95%)	DPC-24 HR (ICr 95%)
IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo	0,84 (0,77 a 0,93)	1,30 (0,62 a 2,80)	0,73 (0,47 a 1,10)	0,86 (0,63 a 1,20)
IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,81 (0,71 a 0,93)	1,40 (0,49 a 5,30)	0,85 (0,56 a 1,30)	0,93 (0,60 a 1,40)
GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,81 (0,73 a 0,91)	1,10 (0,47 a 3,30)	1,10 (0,68 a 1,90)	0,85 (0,55 a 1,30)
GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,78 (0,64 a 0,94)	-	-	1,50 (0,78 a 2,90)
Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,81 (0,67 a 0,98)	-	-	-

HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade de 95%. AAR: taxa anualizada de surtos; RR: risco relativo; DEAs: descontinuação por eventos adversos; DPC: progressão confirmada da incapacidade; IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer.

Hamidi, 2017 (46)

Hamidi *et al.*, 2017 (46), desenvolveram uma revisão sistemática da literatura e uma metanálise em rede, que incluiu 11 TMDs utilizadas para o tratamento da EMRR (alemtuzumabe, fumarato de dimetila, fingolimode, GLA, IFN- β 1a [Avonex e Rebif], IFN- β 1b [Betaferon e Extavia], peg IFN- β 1a, natalizumabe e teriflunomida). Considerando o objetivo deste dossiê serão descritos apenas os resultados para a intervenção e comparadores de interesse.

Para a revisão da literatura (realizada em fevereiro de 2015 e atualizada em novembro do mesmo ano) foram localizadas *reports* de avaliações de tecnologias em saúde e revisão sistemáticas já publicadas (apenas de alta qualidade). Adicionalmente, foram incluídos dados de ensaios clínicos randomizados recentemente publicados.

Como desfechos foram avaliados surtos clínicos, progressão da incapacidade (medida pelo EDSS), mortalidade, eventos adversos sérios (EASs), DEAs e hospitalização.

De acordo com os resultados, foram incluídos 37 estudos para pacientes com EMRR, sendo 13 ECR específicos para pacientes *naïve*, quatro para pacientes previamente tratados, 11 com população misturada e nove sem informações claras a respeito do histórico de tratamento. Para IFN- β 1a 30 mcg foram incluídos os estudos de Jacobs *et al.*, 1996 (52), Panitch *et al.*, 2002 (48), Durelli *et al.*, 2002 (51), Clanet *et al.*, 2002 (49), Kappos *et al.*, 2011 (57), Mokhber *et al.*, 2014 (58) e Vollmer *et al.*, 2014 (50).

O risco relativo para a taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade para IFN- β 1a 30 mcg e os comparadores de interesse na avaliação *versus* placebo, encontram-se na Tabela 10. De acordo com os resultados, IFN- β 1a 30 mcg apresentou resultados significativamente melhores em relação ao placebo.

Tabela 10. Risco relativo para taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade de acordo com a metanálise em rede (resultados *versus* placebo). Hamidi, 2018. (46)

Intervenções	Taxa anualizada de surtos		Progressão da incapacidade	
	RR (IC 95%)	GRADE	RR (IC 95%)	GRADE
IFN- β 1a 30 mcg	0,82 (0,73 a 0,91)	Alta	0,80 (0,65 a 0,99)	Moderada
IFN- β 1a 22 mcg	0,69 (0,57 a 0,83)	Moderada	0,84 (0,61 a 1,19)	Baixa
IFN- β 1a 44 mcg	0,64 (0,56 a 0,72)	Alta	0,77 (0,60 a 1,01)	Baixa
GLA 20 mg	0,65 (0,59 a 0,73)	Alta	0,78 (0,63 a 0,96)	Baixa

GLA 40 mg	0,66 (0,52 a 0,82)	Alta	NA	NA
Teriflunomida 14 mg	0,67 (0,58 a 0,77)	Alta	0,73 (0,51 a 1,05)	Baixa

NA: não disponível; RR: risco relativo; IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança.

Os resultados da metanálise em rede entre IFN- β 1a 30 mcg e os comparadores de interesse para os desfechos taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade, DEAs, variação no EDSS, EASs e mortalidade encontram-se descritos na Tabela 11. De modo geral, IFN- β 1a 30 mcg apresentou resultados semelhantes aos demais agentes, sem diferenças significativas, incluindo avaliação *versus* placebo para DEAs, EAS e mortalidade. Devido aos dados insuficientes, não foram realizadas análises para o desfecho de hospitalização.

De acordo com os resultados apresentados, IFN- β 1a 30 mcg apresentou perfil de eficácia significativamente melhor que o placebo na avaliação da taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade, sem diferenças significativas nos desfechos de segurança. Para os demais comparadores, também não foram observadas diferenças significativas na avaliação dos desfechos de segurança e progressão da incapacidade.

Tabela 11. Dados de eficácia metanálise em rede para comparação entre DMF e os demais tratamentos. Hamidi, 2018. (46)

	AAR RR (IC 95%)	Progressão da incapacidade RR (IC 95%)	Variação no EDSS Diferença média (IC 95%)	DEA RR (IC 95%)	EAS RR (IC 95%)	Mortalidade RR (IC 95%)
IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo	0,82 (0,73 a 0,91)	0,80 (0,65 a 0,99)	-0,22 (-0,48 a 0,02)	1,33 (0,85 a 2,17)	0,77 (0,54 a 1,13)	2,1 (0,26 a 24,45)
IFN-β 1a 30 mcg vs. IFN-β 1a 22 mcg	1,18 (0,97 a 1,46)	0,95 (0,65 a 1,38)	0,05 (-0,4 a 0,51)	0,80 (0,22 a 2,82)	-	1,4 (0,04 a 55,3)
IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,78 (0,68 a 0,89)	0,97 (0,73 a 1,3)	-0,06 (-0,32 a 0,18)	1,65 (0,91 a 3,08)	1,12 (0,67 a 1,86)	0,43 (0,01 a 12,35)
GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,8 (0,7 a 0,91)	0,98 (0,76 a 1,23)	0,09 (-0,2 a 0,38)	0,88 (0,51 a 1,55)	1,01 (0,67 a 1,53)	0,42 (0,03 a 4,39)
GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,8 (0,62 a 1,02)	-	-	1,87 (0,58 a 6,69)	1,28 (0,58 a 2,87)	0,04 (0 a 2,97)
Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg	0,82 (0,68 a 0,98)	0,93 (0,6 a 1,38)	0,08 (-0,39 a 0,57)	1,15 (0,61 a 2,19)	1,38 (0,82 a 2,26)	0,45 (0 a 34,11)

RR: risco relativo; IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; DEAs: descontinuação por eventos adversos; EAS: evento adverso sério.

Tramacere, 2015 (59)

Tramacere *et al.*, 2015 (59), desenvolveram uma metanálise em rede com o objetivo de comparar o benefício e aceitabilidade de diferentes terapias para a EMRR, incluindo IFN- β 1a, IFN- β 1b, GLA e teriflunomida.

As buscas foram conduzidas até setembro de 2014, e como critério de seleção foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram um ou mais dos 15 tratamentos (betapeginterferona 1a, IFN- β 1a, IFN- β 1b, GLA, teriflunomida, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, fumarato de dimetila, alemtuzumabe, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas) como monoterapia, comparados ao placebo ou a outro tratamento ativo para o uso em pacientes adultos com EMRR. Para este dossiê serão descritos apenas os resultados de IFN- β 1a 30 mcg e dos comparadores de interesse.

Os desfechos primários considerados foram: proporção de pacientes que apresentaram novos surtos ao longo de 12, 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo, piora da incapacidade ao longo de 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo e aceitabilidade (DEAs). Como desfechos secundários considerou-se o número de total de EASs.

Ao todo foram incluídos 39 estudos, sendo 8 referências publicadas que avaliaram também IFN- β 1a 30 mcg. (50–52,54,56,60–62)

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com o auxílio do instrumento de risco de viés da Cochrane. De modo geral foram identificados poucos vieses nos estudos incluídos, com exceção da incerteza ou ausência de cegamento e por “outros vieses”, que incluíram conflito de interesse e dados incompletos ou ausentes em relação aos desfechos e/ou descontinuação do estudo.

As estimativas do benefício do tratamento (surtos e piora da incapacidade) e aceitabilidade ao longo de 12 e 24 meses para a comparação entre IFN- β 1a 30 mcg e os tratamentos atualmente disponíveis como primeira linha no SUS *versus* placebo estão demonstrados na Tabela 12. Já os resultados da metanálise em rede de IFN- β 1a 30 mcg *versus* os comparadores ativos estão descritos na Tabela 13. De acordo com os resultados, não foi observada diferença estatística para nenhum dos desfechos avaliados.

Tabela 12. Metanálise em rede para o benefício do tratamento e aceitabilidade *versus* placebo: surtos (12 e 24 meses), progressão (24 meses) e descontinuação devido a eventos adversos (12 e 24 meses). Tramacere, 2015. (59)

	<i>Risk Ratio (IC 95%)</i>				
	Surtos 12 meses	Surtos 24 meses	Progressão 24 meses	Descontinuação 12 meses	Descontinuação 24 meses
IFN-β 1a (Avonex)	0,92 (0,79 a 1,09)	0,91 (0,82 a 1,02)	0,93 (0,77 a 1,13)	4,36 (1,98 a 9,60)	1,43 (0,87 a 2,35)
IFN-β 1a (Rebif)	0,87 (0,76 a 1,01)	0,86 (0,77 a 0,95)	0,86 (0,69 a 1,06)	4,83 (2,59 a 9,00)	1,60 (0,87 a 2,92)
GLA	0,79 (0,68 a 0,93)	0,83 (0,75 a 0,91)	0,77 (0,64 a 0,92)	2,17 (0,99 a 4,74)	1,19 (0,84 a 1,70)
Teriflunomida	0,84 (0,72 a 0,99)	0,88 (0,75 a 1,03)	0,87 (0,69 a 1,10)	2,24 (1,50 a 3,34)	1,29 (0,86 a 1,95)

Tabela 13. Metanálise em rede para o benefício do tratamento e aceitabilidade: surtos (12 e 24 meses), progressão (24 meses) e descontinuação devido a eventos adversos (24 meses). Tramacere, 2015. (59)

	<i>Risk Ratio (IC 95%)</i>				
	Surtos 12 meses	Surtos 24 meses	Progressão 24 meses	Descontinuação 12 meses	Descontinuação 24 meses
IFN-β 1a (Rebif) vs. IFN-β 1a (Avonex)	0,94 (0,79 a 1,13)	0,94 (0,81 a 1,09)	0,92 (0,70 a 1,21)	1,11 (0,62 a 2,00)	1,60 (0,87 a 2,92)
GLA vs. IFN-β 1a (Avonex)	0,86 (0,68 a 1,08)	0,91 (0,79 a 1,05)	0,82 (0,63 a 1,08)	2,17 (0,99 a 4,74)	1,19 (0,84 a 1,70)
Teriflunomida vs. IFN-β 1a (Avonex)	0,90 (0,73 a 1,14)	0,96 (0,80 a 1,17)	0,94 (0,69 a 1,27)	0,51 (0,25 a 1,07)	1,29 (0,86 a 1,95)

DMF: fumarato de dimetil; IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; * resultados para comparador vs. DMF.

De acordo com a avaliação da qualidade das evidências, os autores julgaram a confiança na estimativa para surtos em 12 e 24 meses como moderada para IFN-β 1a IM 30 mcg, enquanto para progressão da incapacidade em 24 meses, esta variou de baixa a moderada. Não foi encontrada forte evidência de presença de heterogeneidade, também não foi observada qualquer indicação clara de presença de inconsistência.

Adicionalmente aos pontos levantados pelo autor, destacam-se ainda algumas falhas metodológicas que podem ser observadas no estudo, limitando a utilização de seus achados. A revisão utiliza uma metodologia que converte estudos com multi-braços de tratamento envolvendo o mesmo agente com diferentes doses em um único braço, por meio da fusão das doses e somando o número de eventos e tamanho da amostra, o que pode super/subestimar o efeito do tratamento aprovado/utilizado.

Para desfechos que incluem ocorrência de surtos, progressão da incapacidade e segurança, a revisão se baseou em uma abordagem frequentista, com base em um modelo de efeitos aleatórios, em contraponto à abordagem Bayesiana recomendada no *Handbook* da Cochrane. O estudo combinou ainda dados de progressão da incapacidade em três e seis meses, sendo que esses dados são tipicamente avaliados separadamente, uma vez que um menor número de pacientes apresenta incapacidade sustentada em seis meses. Outro aspecto importante refere-se à análise destes desfechos binários, uma vez que a manipulação do *missing data* pode levar a viés das estimativas entre os efeitos dos tratamentos. Todos os desfechos de eficácia foram analisados de acordo com o pior cenário, em que todos os pacientes que não tiveram desfecho avaliado poderiam ter tido um resultado desfavorável, e esta premissa não foi avaliada através de uma análise de sensibilidade. Como resultado, podem surgir conclusões imprecisas.

Galetta 2002 (43)

Galetta *et al.*, 2002 (43), realizaram uma revisão sistemática à fim de avaliar a eficácia e segurança de agentes imunomodulatórios em medidas físicas, inflamatórias e cognitivas da atividade da doença em pacientes com EMRR.

Para isso, foi utilizada a base de dados *MEDLINE* em busca de estudos clínicos de fase III, randomizados, duplo-cegos, avaliando a eficácia e segurança de IFN- β s e GLA no tratamento em primeira linha de pacientes com EMRR ou outras formas recorrentes de EM. Os desfechos avaliados incluíram medidas físicas (taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes livres de surtos e progressão de incapacidade), inflamatórias (atividade da doença e inflamação no SNC) e cognitivas (processamento informacional, memória verbal e visual).

De 45 estudos identificados, 4 apresentavam desfechos primários de estudos clínicos de fase III e, portanto, foram incluídos na análise. Todos os estudos eram randomizados, controlados, duplo-cegos, multicêntricos, com acompanhamento de dois anos. Para IFN- β 1a 30 mcg foram incluídos os estudos de Jacobs *et al.*, 1996 (52) (avaliação física, inflamatória e cognitiva), Simon

et al., 1998 (63), Simon *et al.*, 2000 e Rudick *et al.*, 1995 (avaliação inflamatória) e Fischer *et al.*, 2000 (avaliação cognitiva).

O resumo dos efeitos de cada agente nos surtos e progressão da incapacidade encontra-se na Tabela 14.

Tabela 14. Resumo dos resultados nas medidas físicas de atividade da doença em estudos pivotais de fase III. Galetta, 2002. (43)

Agente	Dose	Redução de surtos, %†	Pacientes livres de surtos, %†	Tempo mediano até o primeiro surto, dt	Redução na progressão da doença, %†‡
Interferon beta-1a	30 µg IM uma vez por semana	32	38	331	37
Interferon beta-1a	22 µg SC três vezes por semana;	29;	27;	228;	23;
	44 µg SC três vezes por semana	32	32	288	31
Acetato de glatirâmer	20 mg SC uma vez ao dia	29	34	287	12

†: Medidas do total ao longo de dois anos; ‡: O estudo de IFN-β 1a IM demandou progressão sustentada por seis meses; o estudo com IFN-β 1a SC, por três meses; e o estudo com acetato de glatirâmer por três meses.

SC: subcutâneo; IM: intramuscular.

Não foram encontradas diferenças significativas entre as intervenções em relação ao seu efeito nas medidas relacionadas a surtos. Todos os agentes reduziram o número de surtos em aproximadamente 30%. Ambas as preparações de IFN-β 1a reduziram significativamente a progressão da incapacidade, porém GLA não apresentou efeito significativo. Destaca-se que nenhum dos estudos utilizou a progressão da incapacidade como desfecho primário.

As medidas inflamatórias incluíram a atividade da doença e inflamação no SNC, e foram avaliadas por ressonância magnética (IRM). O resumo dos efeitos de cada agente nas medidas inflamatórias encontra-se na Tabela 15.

Tabela 15. Resumo dos resultados das medidas inflamatórias de atividade da doença de estudos de fase III. Galetta, 2002. (43)

Agente	Dose	Lesões hipertensas ponderadas em T2	Lesões hipotensas ponderadas em T1	Lesões gadolínio-positiva	Atrofia cerebral
Interferon beta-1a	30 µg IM uma vez por semana	++‡	+\$	++	++
Interferon beta-1a	22 µg SC três vezes por semana;	++ P;	NA;	++;	-;
	44 µg SC três vezes por semana	++ P	NA	++	-
Acetato de glatirâmer	20 mg SC uma vez ao dia	++#	+	+	+/-**

*NA: não aplicável; -: tratamento sem efeito; +: efeito do tratamento; ‡: indica redução significativa em novas, aumentadas e novas e aumentadas lesões em T2 em dois anos em comparação com placebo; \$: indica redução próxima de significativa (68%) no volume de lesão em T1 em dois anos comparado com placebo (p=0,07); ||: indica redução significativa (55%) na taxa de atrofia cerebral, medido pela fração do parênquima cerebral em dois anos comparado com placebo; P: indica redução significativa na carga da doença (área da lesão) e número de novas, aumentadas e novas e aumentadas lesões em T2 em dois anos comparado com placebo; #: indica reduções significativas no número e volume de lesões em T2 em 9 meses comparado com placebo; não foi observado efeito no número e volume de lesões em T2 em uma coorte menor do estudo de fase III; **: uma coorte pequena do estudo de fase III mostrou benefício, mas os dois grupos não foram pareados no *baseline*.

SC: subcutâneo; IM: intramuscular.

Embora IFN-β e GLA reduzam o número de lesões gadolínio positivas, IFN-β mostrou exercer efeito mais profundo, com uma redução de 89% nas lesões gadolínio positivas observada em pacientes tratados com IFN-β 1a IM com aumento no *baseline* (p=0,001). Além disso, IFN-β 1a SC acarretou em redução de 82% a 84% (p<0,001), enquanto uma redução de 29% a 35% foi observada para GLA em nove meses. Adicionalmente, todos os agentes reduziram significativamente as lesões hipertensas em T2. IFN-β 1a IM reduziu a atrofia cerebral e o volume de lesões hipotensas em T1, e GLA também reduziu a atrofia cerebral em um pequeno subestudo de um ECR fase III. Porém, um estudo maior e de curto período mostrou efeito positivo de GLA nas lesões hipointensas em T1, mas não na atrofia cerebral.

As medidas cognitivas incluíram processamento informacional, memória verbal e visual. O resumo dos efeitos de cada agente nas medidas cognitivas encontra-se na Tabela 16.

Tabela 16. Resumo dos estudos com medidas cognitivas de atividade da doença. Galetta, 2002. (43)

Agente	Dose	Número de pacientes	Medidas	Desfechos
Interferon beta-1a IM	30 µg IM uma vez por semana	166	Processamento de informações/memória de aprendizado (mais frequentemente afetada na EM); habilidades visoespaciais/resolução de problemas; habilidades verbais/período de atenção	Melhora significativa no processamento de informação/memória de aprendizado (p=0,011); atraso da progressão da deterioração cognitiva em 47% comparado a placebo com base no PASAT (p=0,02)
Acetato de glatirâmer	20 mg SC uma vez ao dia	248	Atenção e concentração sustentada; aprendizado verbal e lembrança atrasada; aprendizado visoespacial e lembrança atrasada; recuperação semântica	Sem efeito em nenhum dos testes neuropsicológicos

DH: mão dominante; NDH: mão não-dominante; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SC: subcutâneo; IM: intramuscular.

De acordo com o estudo, até o momento, IFN-β 1a IM era o único tratamento a demonstrar efeitos benéficos significativos nos domínios cognitivos mais afetados pela EM (Tabela 16). Em seus respectivos estudos de fase III, IFN-β 1b demonstrou efeito significativo em apenas 1/13 dos testes neuropsicológicos e o GLA não demonstrou efeito algum. Não foram relatados dados do efeito de IFN-β 1a SC nas funções cognitivas afetadas pela EM.

Quanto à segurança, a incidência de sintomas *flu-like*, dores musculares, febre e calafrios foram significativamente maiores no grupo tratado com IFN-β 1a IM comparado com placebo (p<0,05). A terapia com IFN-β 1a foi bem tolerada, com 93% dos pacientes completando o tratamento programado. Reações de sítio de injeção, depressão e distúrbios menstruais foram reportados em 10% a 15% dos pacientes. No estudo de fase III com IFN-β 1a SC, incidências significativamente maiores de reações do sítio de injeção, linfopenia, leucopenia, granulocitopenia e aumento dos níveis de alanina aminotransferase foram observadas em pacientes que receberam IFN-β 1a em comparação com placebo (p≤0,05). Todos estes EAs com exceção de reações no sítio de injeção foram mais comuns com a dose de 44 µg do que com 22

µg. Para o GLA, o EA mais comum associado ao seu uso foi a reação no sítio de injeção localizada consistindo em eritema e endurecimento, que ocorreram pelo menos uma vez em 90% dos pacientes tratados com GLA e 69% com placebo. Outro EA associado ao GLA foi uma reação de sítio de injeção sistêmica, imprevisível e transitória consistindo em rubor, aperto no peito, dispneia palpitações e ansiedade. Essa reação sistêmica foi relatada em 15% dos pacientes tratados com GLA *versus* 3% com placebo.

O estudo concluiu que não foram observadas diferenças entre as intervenções nas medidas físicas, porém, IFN-β 1a IM e IFN-β 1a SC mostraram efeitos benéficos significativos na progressão da incapacidade. As IFN-β provocaram um efeito mais profundo do que o GLA nas medidas inflamatórias, nas quais IFN-β 1a IM mostrou redução da atrofia cerebral avaliada por uma medida tridimensional, e GLA também reduziu a atrofia cerebral em um de dois estudos. Nas medidas cognitivas, apenas IFN-β 1a IM demonstrou efeitos benéficos nos domínios cognitivos mais afetados pela EM. Em geral, IFN-β e GLA foram bem tolerados.

Einarson 2017 (45)

Einarson *et al.*, 2017 (45), desenvolveram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar as diferenças entre IFNs nos desfechos reportados por estudos observacionais *head-to-head*.

Para isso, foram utilizadas as bases de dados *Medline*, *Embase* e *PubMed* em busca de estudos que comparassem pelo menos duas IFNs diferentes em doses padrão. Foram incluídos estudos comparativos entre IFN-β 1a 30 mcg uma vez por semana via IM, IFN-β 1a 22 ou 44 mcg três vezes por semana via SC e IFN-β 1b 250 mcg a cada dois dias via SC. Os desfechos clínicos de interesse foram taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes livres de surto, progressão da doença/variação no escore EDSS, proporção de pacientes confirmados como livres de progressão, proporção de pacientes persistentes no tratamento e proporção de pacientes desenvolvendo anticorpos neutralizantes após ≥ 1 ano de tratamento. Uma busca adicional foi realizada nas mesmas bases de dados para localizar ECRs comparando IFNs entre si, outros biológicos e placebo, com o objetivo de identificar se há diferença entre os dados de estudos observacionais e ECRs.

Foram identificados 564 títulos totais, sendo 32 artigos e três resumos incluídos na análise. Adicionalmente, um outro estudo com dados observacionais foi localizado na busca por ECRs, para um total de 36 artigos aceitos. Dentre os artigos incluídos, IFN-β 1a IM foi avaliado em 33 (N=11.925 pacientes), IFN-β 1a SC foi avaliado em 30 (N=10.684) e IFN-β 1b SC em 34 (N=9.417). Serão descritos apenas os resultados para os comparadores de interesse.

A média da taxa anualizada de surtos dos estudos que reportaram este desfecho durante o tratamento foi de $0,53 \pm 0,24$, com valores similares entre as IFNs: $0,52 \pm 0,27$ para IFN- β 1a IM, $0,51 \pm 0,24$ e para IFN- β 1a SC ($p=0,595$ considerando também IFN- β 1b SC [$0,55 \pm 0,23$]).

Desfechos de dados *head-to-head* dos estudos observacionais foram avaliados de forma pareada. As taxas de surto foram comparáveis no *baseline*, sendo $1,38 \pm 0,38$ /paciente/ano para IFN- β 1a IM e $1,51 \pm 0,27$ para IFN- β 1a SC ($p=0,224$ considerando também IFN- β 1b SC [$1,55 \pm 0,25$]). Durante o tratamento, as ARR foram reduzidas em todos os grupos conforme observado na Figura 11.

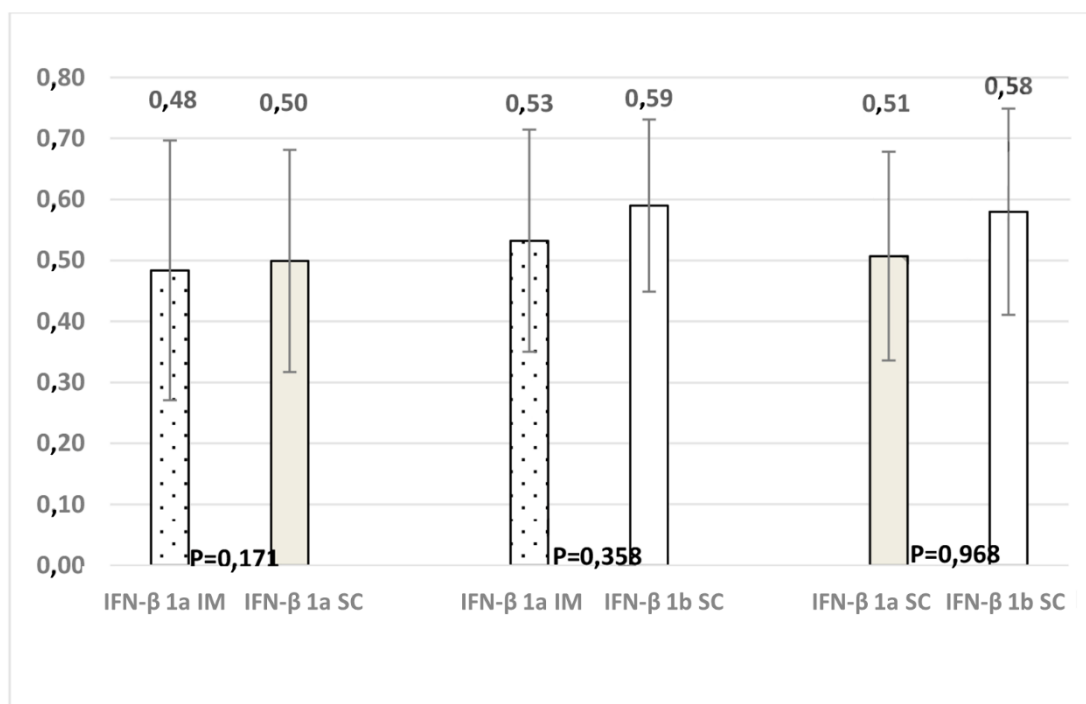


Figura 11. Comparação par a par da taxa anualizada de surtos entre interferonas. Einarson, 2017. (45)

No total, 17 ECRs que examinaram o tratamento com IFNs em 4.530 pacientes com EM foram incluídos. A Tabela 17 detalha os dados do desfecho de taxa anualizada de surtos tanto no *baseline*, quanto durante o tratamento de todos os estudos observacionais e ECRs incluídos. Para IFN- β 1a IM e IFN- β 1a SC não foram observadas diferenças significativas entre os dois modelos (estudos observacionais e ECRs) tanto para os dados de *baseline* quanto durante o tratamento. Destaca-se ainda que as reduções nas taxas de surtos foram similares entre os modelos, sem diferenças significativas.

Tabela 17. Comparação da taxa anualizada de surtos de interferonas entre estudos observacionais, estudos randomizados e dados combinados. Einarson, 2017. (45)

Taxa	Interferona	Estudos observacionais			Valor de p*	Estudos randomizados			Dados combinados	
		Estudos	Pacientes	Média ± desvio padrão		Estudos	Pacientes	Média ± desvio padrão	Pacientes	Média ± desvio padrão
Baseline	IFN-β 1a IM	11	2.701	1,38±0,38	0,509	8	1.797	1,28±0,35	4.498	1,34±0,36
	IFN-β 1a SC	11	3.033	1,51±0,27	0,849	9	1.392	1,38±0,42	4.425	1,47±0,34
	IFN-β 1b SC	12	2.790	1,55±0,25	0,101	6	1.341	1,61±0,26	4.131	1,57±0,27
	Total	-	8.524	1,40±0,30	0,285	-	4.530	1,41±0,37	13.054	1,46±0,33
	Valor de p entre as interferonas	-	-	0,224	-	-	-	0,077	-	0,036
Durante o tratamento	IFN-β 1a IM	11	2.604	0,53±0,29	0,617	8	1.797	0,42±0,33	4.401	0,48±0,30
	IFN-β 1a SC	11	2.816	0,50±0,26	0,271	9	1.392	0,57±0,23	4.208	0,52±0,25
	IFN-β 1b SC	12	2.626	0,56±0,24	0,675	6	1.341	0,46±0,20	4.166	0,53±0,22
	Total	-	8.046	0,53±0,25	0,230	-	4.530	0,48±0,25	12.775	0,51±0,25
	Valor de p entre as interferonas	-	-	0,552	-	-	-	0,856	-	0,644

*Valor de p para interferonas individuais entre ECRs e estudos observacionais (teste Mann-Whitney).

A proporção de pacientes livres de surto foi comparada de forma pareada entre as três intervenções. Os resultados foram similares entre as intervenções ($p>0,05$ para todos os pontos de dados) de interesse.

Na linha de base, os escores EDSS foram comparáveis entre os grupos (IFN- β 1a IM $2,24\pm0,39$ e IFN- β 1a SC $2,33\pm0,30$; $p=0,070$ considerando também IFN- β 1b SC [$2,55\pm0,38$]). Após um ano, os escores EDSS permaneceram similares entre as intervenções. Em comparação pareada dos estudos *head-to-head*, IFN- β 1a IM ($n=1.191$) ganhou $0,02\pm0,02$ pontos no EDSS (1,0% acima do escore no *baseline*) versus $0,06\pm0,02$ (2,4%; $n=1.063$) para IFN- β 1a SC ($p=0,285$). Após dois anos, IFN- β 1a IM e IFN- β 1a SC demonstraram taxas de EDSS similares que refletiram um aumento significativamente menor do escore, ou seja, menor progressão da doença, em relação ao IFN- β 1b SC. IFN- β 1a IM aumentou $0,18\pm0,03$ (7,3%) pontos de EDSS a partir do *baseline* ($p<0,001$), comparado com $0,24\pm0,03$ (9,7%; $p<0,001$ a partir do *baseline*) para IFN- β 1a SC ($p=0,158$ entre as intervenções).

As proporções confirmadas de pacientes que permaneceram livres de progressão foram similares ao decorrer de 5 anos. Em três anos, IFN- β 1a IM obteve maior taxa de pacientes livres de progressão que IFN- β 1a SC ($p=0,005$), porém, no quinto ano, IFN- β 1a IM obteve uma taxa menor que IFN- β 1a SC ($p=0,047$).

A proporção de pacientes que permaneceram persistentes no tratamento foi similar entre as IFNs em 5 anos. A diferença média entre todas as comparações foi de $1,0\%\pm6,4\%$, com uma diferença máxima de 13,8%. Observou-se apenas duas comparações que diferiram significativamente (incluindo IFN- β 1a IM que obteve maior proporção de pacientes persistentes do que IFN- β 1a SC em 5 anos [$p=0,007$]). Descontinuação por qualquer causa foi similar entre os grupos, com três comparações par a par com diferenças significativas (incluindo IFN- β 1a IM que obteve menores taxas de descontinuação comparado a IFN- β 1a SC no primeiro [$p=0,048$] e no segundo ano [$p<0,001$]).

Quanto à produção de anticorpos neutralizantes, uma menor proporção de pacientes os desenvolveu com IFN- β 1a IM ($4,7\%\pm1,5\%$; $n=188$) do que com IFN- β 1a SC ($21,4\%\pm2,8\%$; $n=716$; $p<0,001$). Dentre os ECRs, IFN- β 1a IM novamente apresentou as menores taxas de pacientes que produziram anticorpos neutralizantes ($3,2\%\pm0,9\%$; $n=406$), seguido de IFN- β 1a SC ($19,5\%\pm2,8\%$, $n=1.507$) e IFN- β 1b SC ($38,3\%\pm5,3\%$; $n=1.301$). As taxas não diferiram significativamente entre os estudos observacionais e os ECRs (IFN- β 1a IM qui quadrado=0,73; $p=0,394$; IFN- β 1a SC qui quadrado=0,01; $p=0,920$).

O estudo concluiu que todas as três IFNs mostraram efetividade similar na prática em mundo real, especialmente em curto prazo (2 anos). Os principais desfechos apresentaram resultados similares entre IFN- β 1a IM e IFN- β 1a SC, indicando que uma vez estabilizados, os pacientes respondem igualmente bem aos tratamentos. Com relação à segurança, IFN- β 1a IM apresentou as menores

taxas de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. Adicionalmente, os dados dos estudos observacionais foram comparáveis aos ECRs.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 18. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Taxa anualizada de surtos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Piora da incapacidade em 24 ou 36 meses	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com novos surtos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes livres de surtos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos de ressonância magnética	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança (eventos adversos e eventos adversos sérios)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Descontinuação devido à eventos adversos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Mortalidade	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Persistência no tratamento	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Medidas cognitivas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 19. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Lucchetta, 2018 (47)	Hamidi, 2017 (46)	Tramacere, 2015 (59)
País onde estudo foi realizado	-	-	-
Desenho	Metanálise em rede.	Metanálise em rede.	Metanálise em rede.
População	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes com EMRR.
Intervenção e comparadores	Fumarato de dimetila, fingolimode, GLA, IFN- β 1a, IFN- β 1b, natalizumabe, ocrelizumabe, teriflunomida, alemtuzumabe, cladribina, daclizumabe, pegIFN, rituximabe e placebo. ¹	Alemtuzumabe, fumarato de dimetila, fingolimode, GLA, IFN- β 1a (Avonex e Rebif), IFN- β 1b (Betaferon e Extavia), peg IFN- β 1a, natalizumabe e teriflunomida. ¹	Betapeginterferona 1a, IFN- β 1a, IFN- β 1b, GLA, teriflunomida, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, fumarato de dimetila, alemtuzumabe, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas. ¹
Desfechos	Taxa anualizada de surtos, progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas, progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas e descontinuação por eventos adversos.	Surtos clínicos, progressão da incapacidade, mortalidade, EASs e DEAs.	Primários: Proporção de pacientes que apresentaram novos surtos ao longo de 12, 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo, progressão da incapacidade ao longo de 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo e aceitabilidade (descontinuação do tratamento devido a EAs). Secundários: número de total de EASs.

Resultados	<p><u>Taxa anualizada de surtos- HR (ICr 95%):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 0,84 (0,77 a 0,93)• IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,81 (0,71 a 0,93)• GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,81 (0,73 a 0,91)• GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,78 (0,64 a 0,94)• Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,81 (0,67 a 0,98) <p><u>Progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas- HR (ICr 95%):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 0,73 (0,47 a 1,10)• IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,85 (0,56 a 1,30)• GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,10 (0,68 a 1,90)• GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: -• Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: - <p><u>Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas- HR (ICr 95%):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 0,86 (0,63 a 1,20)• IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,93 (0,60 a 1,40)• GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,85 (0,55 a 1,30)• GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,50 (0,78 a 2,90)	<p><u>Taxa anualizada de surtos – RR (IC 95%):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 0,82 (0,73 a 0,91)• IFN-β 1a 30 mcg vs. IFN-β 1a 22 mcg: 1,18 (0,97 a 1,46)• IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,78 (0,68 a 0,89)• GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,8 (0,7 a 0,91)• GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,8 (0,62 a 1,02)• Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,82 (0,68 a 0,98) <p><u>Progressão da incapacidade– RR (IC 95%):</u></p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 0,80 (0,65 a 0,99)</p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. IFN-β 1a 22 mcg: 0,95 (0,65 a 1,38)</p> <p>IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,97 (0,73 a 1,3)</p> <p>GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,98 (0,76 a 1,23)</p> <p>GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: -</p> <p>Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,93 (0,6 a 1,38)</p> <p><u>Varição EDSS– diferença média (IC 95%):</u></p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: -0,22 (-0,48 a 0,02)</p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. IFN-β 1a 22 mcg: 0,05 (-0,4 a 0,51)</p> <p>IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: -0,06 (-0,32 a 0,18)</p> <p>GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,09 (-0,2 a 0,38)</p> <p>GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: -</p> <p>Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,08 (-0,39 a 0,57)</p> <p><u>DEAs– RR (IC 95%):</u></p>	<p><u>Surtos – Risk Ratio (IC 95%):</u></p> <table><tr><th></th><th>Surtos 12 meses</th><th>Surtos 24 meses</th></tr><tr><td>IFN-β 1a IM vs placebo</td><td>0,92 (0,79 a 1,09)</td><td>0,91 (0,82 a 1,02)</td></tr><tr><td>IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM</td><td>1,05 (0,57 a 1,93)</td><td>0,94 (0,81 a 1,09)</td></tr><tr><td>IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM</td><td>0,94 (0,79 a 1,13)</td><td>0,94 (0,81 a 1,09)</td></tr><tr><td>GLA vs. IFN-β 1a IM</td><td>0,86 (0,68 a 1,08)</td><td>0,91(0,79 a 1,05)</td></tr><tr><td>Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM</td><td>0,90 (0,73 a 1,14)</td><td>0,96 (0,80 a 1,17)</td></tr></table> <p><u>Progressão – Risk Ratio (IC 95%):</u></p> <table><tr><th></th><th>Progressão (24 meses)</th></tr><tr><td>IFN-β 1a IM vs placebo</td><td>0,93 (0,77 a 1,13)</td></tr><tr><td>IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM</td><td>0,85 (0,64 a 1,15)</td></tr><tr><td>IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM</td><td>0,92 (0,70 a 1,21)</td></tr><tr><td>GLA vs. IFN-β 1a IM</td><td>0,82 (0,63 a 1,08)</td></tr><tr><td>Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM</td><td>0,94 (0,69 a 1,27)</td></tr></table> <p><u>Descontinuação devido a EAs- Risk Ratio (IC 95%):</u></p> <table><tr><th></th><th>Descontinuação 12 meses</th><th>Descontinuação 24 meses</th></tr><tr><td>IFN-β 1a IM vs placebo</td><td>4,36 (1,98 a 9,60)</td><td>1,43 (0,87 a 2,35)</td></tr><tr><td>IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM</td><td>-</td><td>1,21 (0,54 a 2,71)</td></tr></table>		Surtos 12 meses	Surtos 24 meses	IFN-β 1a IM vs placebo	0,92 (0,79 a 1,09)	0,91 (0,82 a 1,02)	IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM	1,05 (0,57 a 1,93)	0,94 (0,81 a 1,09)	IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM	0,94 (0,79 a 1,13)	0,94 (0,81 a 1,09)	GLA vs. IFN-β 1a IM	0,86 (0,68 a 1,08)	0,91(0,79 a 1,05)	Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM	0,90 (0,73 a 1,14)	0,96 (0,80 a 1,17)		Progressão (24 meses)	IFN-β 1a IM vs placebo	0,93 (0,77 a 1,13)	IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM	0,85 (0,64 a 1,15)	IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM	0,92 (0,70 a 1,21)	GLA vs. IFN-β 1a IM	0,82 (0,63 a 1,08)	Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM	0,94 (0,69 a 1,27)		Descontinuação 12 meses	Descontinuação 24 meses	IFN-β 1a IM vs placebo	4,36 (1,98 a 9,60)	1,43 (0,87 a 2,35)	IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM	-	1,21 (0,54 a 2,71)
		Surtos 12 meses	Surtos 24 meses																																							
	IFN-β 1a IM vs placebo	0,92 (0,79 a 1,09)	0,91 (0,82 a 1,02)																																							
	IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM	1,05 (0,57 a 1,93)	0,94 (0,81 a 1,09)																																							
	IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM	0,94 (0,79 a 1,13)	0,94 (0,81 a 1,09)																																							
	GLA vs. IFN-β 1a IM	0,86 (0,68 a 1,08)	0,91(0,79 a 1,05)																																							
	Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM	0,90 (0,73 a 1,14)	0,96 (0,80 a 1,17)																																							
		Progressão (24 meses)																																								
	IFN-β 1a IM vs placebo	0,93 (0,77 a 1,13)																																								
	IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM	0,85 (0,64 a 1,15)																																								
IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM	0,92 (0,70 a 1,21)																																									
GLA vs. IFN-β 1a IM	0,82 (0,63 a 1,08)																																									
Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM	0,94 (0,69 a 1,27)																																									
	Descontinuação 12 meses	Descontinuação 24 meses																																								
IFN-β 1a IM vs placebo	4,36 (1,98 a 9,60)	1,43 (0,87 a 2,35)																																								
IFN-β 1b vs. IFN-β 1a IM	-	1,21 (0,54 a 2,71)																																								

Autor, data	Lucchetta, 2018 (47)	Hamidi, 2017 (46)	Tramacere, 2015 (59)									
	<ul style="list-style-type: none">• Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: - <u>DEAs em 96 semanas - RR (ICr 95%):</u>• IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 1,30 (0,62 a 2,80)• IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,40 (0,49 a 5,30)• GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,10 (0,47 a 3,30)• GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: -• Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: -	<p>IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 1,33 (0,85 a 2,17)</p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. IFN-β 1a 22 mcg: 0,80 (0,22 a 2,82)</p> <p>IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,65 (0,91 a 3,08)</p> <p>GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,88 (0,51 a 1,55)</p> <p>GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,87 (0,58 a 6,69)</p> <p>Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,15 (0,61 a 2,19)</p> <p><u>EAS– RR (IC 95%):</u></p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 0,77 (0,54 a 1,13)</p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. IFN-β 1a 22 mcg: -</p> <p>IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,12 (0,67 a 1,86)</p> <p>GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,01 (0,67 a 1,53)</p> <p>GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,28 (0,58 a 2,87)</p> <p>Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 1,38 (0,82 a 2,26)</p> <p><u>Mortalidade– RR (IC 95%):</u></p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. placebo: 2,1 (0,26 a 24,45)</p> <p>IFN-β 1a 30 mcg vs. IFN-β 1a 22 mcg: 1,4 (0,04 a 55,3)</p> <p>IFN-β 1a 44 mcg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,43 (0,01 a 12,35)</p> <p>GLA 20 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,42 (0,03 a 4,39)</p> <p>GLA 40 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,04 (0 a 2,97)</p> <p>Teriflunomida 14 mg vs. IFN-β 1a 30 mcg: 0,45 (0 a 34,11)</p>	<table><tr><td>IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM</td><td>1,11 (0,62 a 2,00)</td><td>1,60 (0,87 a 2,92)</td></tr><tr><td>GLA vs. IFN-β 1a IM</td><td>2,17 (0,99 a 4,74)</td><td>1,19 (0,84 a 1,70)</td></tr><tr><td>Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM</td><td>0, 51 (0,25 a 1,07)</td><td>1,29 (0,86 a 1,95)</td></tr></table>	IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM	1,11 (0,62 a 2,00)	1,60 (0,87 a 2,92)	GLA vs. IFN-β 1a IM	2,17 (0,99 a 4,74)	1,19 (0,84 a 1,70)	Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM	0, 51 (0,25 a 1,07)	1,29 (0,86 a 1,95)
IFN-β 1a SC vs. IFN-β 1a IM	1,11 (0,62 a 2,00)	1,60 (0,87 a 2,92)										
GLA vs. IFN-β 1a IM	2,17 (0,99 a 4,74)	1,19 (0,84 a 1,70)										
Teriflunomida vs. IFN-β 1a IM	0, 51 (0,25 a 1,07)	1,29 (0,86 a 1,95)										

Autor, data	Lucchetta, 2018 (47)	Hamidi, 2017 (46)	Tramacere, 2015 (59)
Limitações	Apresenta diferenças nos períodos de avaliação dos desfechos; comparações com populações virgens de tratamento e pacientes previamente tratados; desfechos de qualidade de vida ausentes, descritos de forma precária ou mensurados de forma heterogênea.	Ausência de dados para o desfecho de hospitalização.	Os autores julgaram a confiança na estimativa para surtos em 12 e 24 meses como moderada para IFN-β 1a IM 30 mcg, enquanto para progressão da incapacidade em 24 meses, esta variou de baixa a moderada. As informações para EAS foram consideradas insuficientes, devido ao baixo número de eventos observados durante o curto período de duração dos estudos incluídos.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1A/A	1A/A	1A/A

¹Foram considerados apenas os resultados referentes aos comparadores de interesse. EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; EMRR: esclerose múltipla remittente recorrente; EDSS: escala expandida de estado de incapacidade; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; HR: *hazard ratio*; RR: risco relativo; IFN-β: betainterferona; IM: intramuscular; SC: subcutânea; ARR: Taxa anualizada de surtos.

Tabela 20. Estudos incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Galetta 2002 (43)	Einarson 2017 (45)
País onde estudo foi realizado	-	-
Desenho	Revisão sistemática.	Revisão sistemática.
População	Pacientes com EMRR e outras formas recorrentes de EM tratados em primeira linha.	Pacientes com EMRR.
Intervenção e comparadores	IFN- β 1a IM, IFN- β 1a SC, IFN- β 1b SC e GLA.	IFN- β 1a IM, IFN- β 1a SC e IFN- β 1b SC.
Desfechos	<p>Medidas físicas: ARR, proporção de pacientes livres de surtos e progressão de incapacidade neurológica;</p> <p>Medidas inflamatórias: atividade da doença e inflamação no SNC;</p> <p>Medidas cognitivas: processamento informacional, memória verbal e visual;</p> <p>Segurança.</p>	ARR, proporção de pacientes livres de surto, progressão da doença/variação no escore EDSS, proporção de pacientes confirmados como livres de progressão, proporção de pacientes persistentes no tratamento e proporção de pacientes desenvolvendo anticorpos neutralizantes após ≥ 1 ano de tratamento.

<p>Resultados</p>	<p style="text-align: center;"><u>Medidas físicas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos os agentes reduziram o número de surtos em aproximadamente 30%; • Ambas as preparações de IFN-β 1a reduziram significativamente a progressão da incapacidade, enquanto GLA e IFN-β 1b não foi estatisticamente significativo. <p style="text-align: center;"><u>Medidas inflamatórias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução de 89% nas lesões gadolínio positivas com IFN-β 1a IM, 82% a 84% com IFN-β 1a SC e 29% a 35% com GLA; • Todos os agentes reduziram significativamente as lesões hipertensas em T2; • IFN-β 1a IM reduziu a atrofia cerebral e o volume de lesões hipotensas T1. <p style="text-align: center;"><u>Medidas cognitivas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN-β 1a IM foi o único tratamento a demonstrar efeitos benéficos significativos nos domínios cognitivos; • IFN-β 1b demonstrou efeito significativo em apenas 1/13 dos testes neuropsicológicos; <ul style="list-style-type: none"> • GLA não demonstrou efeito algum. <p style="text-align: center;"><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas <i>flu-like</i>, dores musculares, febre e calafrios foram significativamente maiores no grupo tratado com IFN-β 1a IM ($p<0,05$); terapia bem tolerada, com 93% dos pacientes completando o tratamento programado; • Incidências significativamente maiores de reações do sítio de injeção, linfopenia, leucopenia, granulocitopenia e aumento dos níveis de alanina aminotransferase com IFN-β 1a SC; • EAs observados para IFN-β 1b foram relacionados à dose e incluíram reações no sítio de injeção, febre, calafrios, mialgia, sudorese e mal-estar significativamente associados com a dose de 8 mIU de IFN-β 1b ($p=0,05$). 	<p style="text-align: center;"><u>ARR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A média da taxa anualizada de surtos dos estudos que reportaram este desfecho durante o tratamento foi de $0,53 \pm 0,24$, com valores similares entre as IFNs: $0,52 \pm 0,27$ para IFN-β 1a IM, $0,51 \pm 0,24$ e para IFN-β 1a SC e $0,55 \pm 0,23$ para IFN-β 1b SC ($p=0,595$). <p style="text-align: center;"><u>Proporção de pacientes livres de surto</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Em análise pareada, os resultados foram similares entre as intervenções ($p>0,05$). <p style="text-align: center;"><u>Progressão da doença/alteração do escore EDSS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>No baseline</i>, os escores EDSS foram comparáveis entre os grupos (IFN-β 1a IM $2,24 \pm 0,39$ e IFN-β 1a SC $2,33 \pm 0,30$ e $2,55 \pm 0,38$ para IFN-β 1b SC; $p=0,070$) • Após um ano, os escores EDSS permaneceram similares entre as intervenções. Em comparação pareada dos estudos <i>head-to-head</i>, IFN-β 1a IM ($n=1.191$) ganhou $0,02 \pm 0,02$ pontos no EDSS <i>versus</i> $0,06 \pm 0,02$ para IFN-β 1a SC ($p=0,285$). Quando comparados IFN-β 1a IM <i>versus</i> IFN-β 1b SC, o aumento dos escores foi de $0,03 \pm 0,02$ e $0,04 \pm 0,04$, respectivamente ($p=0,711$). • Após dois anos, IFN-β 1a IM e IFN-β 1a SC demonstraram taxas de EDSS similares que refletiram um aumento significativamente menor do escore, ou seja, menor progressão da doença, em relação ao IFN-β 1b SC. IFN-β 1a IM aumentou $0,18 \pm 0,03$ pontos de EDSS a partir do <i>baseline</i> comparado com $0,24 \pm 0,03$ para IFN-β 1a SC ($p=0,158$ entre as intervenções) e $0,17 \pm 0,03$ comparado com $0,27 \pm 0,06$ para IFN-β 1b SC ($p=0,017$ entre as intervenções). • As proporções confirmadas de pacientes que permaneceram livres de progressão foram similares ao decorrer de 5 anos. <p style="text-align: center;"><u>Proporção de pacientes confirmados como livres de progressão</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • As proporções foram similares ao decorrer de 5 anos; • Em três anos, IFN-β 1a IM obteve maior proporção de pacientes livres de progressão que IFN-β 1a SC ($p=0,005$), porém, no quinto ano, IFN-β 1a IM obteve uma taxa menor que IFN-β 1a SC ($p=0,047$). <p style="text-align: center;"><u>Proporção de pacientes persistentes no tratamento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • As proporções foram similares ao decorrer de 5 anos;
--------------------------	--	--

Autor, data	Galletta 2002 (43)	Einarson 2017 (45)
	<ul style="list-style-type: none"> EA mais comum associado ao tratamento com GLA foi a reação no sítio de injeção, ocorrendo em 90% dos pacientes pelo menos uma vez. 	<ul style="list-style-type: none"> Diferença média entre todas as comparações foi de 1,0%±6,4%, com uma diferença máxima de 13,8%; <ul style="list-style-type: none"> Descontinuação por qualquer causa foi similar entre os grupos, com três comparações par a par com diferenças significativas (incluindo IFN-β 1a IM que obteve menores taxas de descontinuação comparado a IFN-β 1a SC no primeiro [p=0,048] e no segundo ano [p<0,012] e com IFN-β 1b SC no ano três [p<0,001]). <p><u>Proporção de pacientes desenvolvendo anticorpos neutralizantes após ≥ 1 ano de tratamento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uma menor proporção de pacientes desenvolveu anticorpos neutralizantes com IFN-β 1a IM (4,7%±1,5%; n=188) do que com IFN-β 1a SC (21,4%±2,8%; n=716; p<0,001) ou IFN-β 1b SC (32,2%±3,3%; n=195; p<0,001). Dentre os ECRs, IFN-β 1a IM novamente apresentou as menores taxas de pacientes que produziram anticorpos neutralizantes (3,2%±0,9%; n=406), seguido de IFN-β 1a SC (19,5%±2,8%, n=1.507) e) e IFN-β 1b SC (38,3%±5,3%; n=1.301).
Limitações	-	<ul style="list-style-type: none"> Utilização de modelo de efeitos fixos; Comparação entre medicamentos lançados com grande intervalo de tempo entre si; Viés inerente aos estudos observacionais.
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1A/A	2A/B

EA: evento adverso; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; EDSS: escala expandida de estado de incapacidade; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; HR: *hazard ratio*; RR: risco relativo; IFN-β: betainterferona; IM: intramuscular; SC: subcutânea; ARR: Taxa anualizada de surtos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança clínica de IFN- β 1a IM no tratamento em primeira linha de pacientes com EMRR foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídas cinco revisões sistemáticas. (43,45–47,59) As vantagens do uso da IFN- β 1a IM comparado ao placebo já estão bem estabelecidas, com resultados significativos na avaliação da taxa anualizada de surtos e sem diferenças significativas para os desfechos de segurança (incluindo DEAs, EAS e mortalidade). (46,47) Para progressão da incapacidade (12 e 24 semanas e 24 meses) não foram observadas diferenças significativas na comparação *versus* placebo, segundo o estudo de Lucchetta *et al.*, 2018 (47) e Tramacere *et al.*, 2015 (59). Porém Hamidi *et al.*, 2017 (46), descreveram um RR de 0,8 (IC 95%: 0,65 a 0,99), considerado como evidência de qualidade moderada para progressão da incapacidade. GLA 20 mg também apresentou resultado significativo neste estudo (RR: 0,78 [IC 95%: 0,63 a 0,96]) na comparação *versus* placebo, porém a evidência foi considerada de baixa qualidade. (46)

A metanálise em rede para avaliação da IFN- β 1a IM comparada a outras terapias aprovadas para o tratamento da EMRR segundo o atual PCDT do MS (IFN- β 1a SC, IFN- β 1b SC, GLA e teriflunomida) não indicou diferenças significativas na avaliação de desfechos de segurança e progressão da incapacidade. (46,47,59) Porém, observaram-se pequenas reduções significativas desfavoráveis ao IFN- β 1a IM na avaliação da taxa anualizada de surtos, nos estudos de Lucchetta *et al.*, 2018 (47) e Hamidi *et al.*, 2017 (46). Segundo os resultados de Tramacere *et al.*, 2015 (59), não foram observadas diferenças significativas na proporção de pacientes que apresentaram surtos em 12 e 24 meses entre os tratamentos hoje disponíveis e IFN- β 1a IM.

Adicionalmente foi incluída a revisão de Galetta *et al.*, 2002 (43), que comparou a eficácia clínica, relacionada aos aspectos físico, inflamatório e cognitivo da doença, e a segurança dos tratamentos. Os resultados indicaram certo grau de similaridade entre os tratamentos, porém com algumas vantagens para o tratamento com as formulações de IFN- β 1a, que demonstraram efeitos benéficos significativos na redução da progressão da incapacidade e desfechos de ressonância magnética, com efeitos mais profundos que GLA e IFN- β 1b. Adicionalmente, IFN- β 1a IM foi considerado o único tratamento a demonstrar efeitos benéficos significativos nos domínios cognitivos mais afetados pela EM. A avaliação da segurança indicou que todos os tratamentos foram bem tolerados.

Na revisão realizada por Einarson *et al.*, 2017 (45), que utilizou dados de mundo real e resultados de ECRs para comparar a eficácia clínica de IFN- β 1a IM, IFN- β 1a SC e IFN- β 1b SC, observou-se que as três IFN- β s mostraram efetividade similar, especialmente em curto prazo. Neste estudo, IFN- β 1a IM obteve maior taxa de pacientes livres de progressão em três anos e apresentou menor taxa de descontinuação na comparação com IFN- β 1a SC nos dois primeiros anos de tratamento e com IFN- β 1b SC no ano três. Adicionalmente, IFN- β 1a IM foi associada às menores taxas de produção de anticorpos neutralizantes entre as intervenções após o primeiro ano de tratamento, o que leva a uma menor probabilidade de perda do seu efeito por essa razão. Destaca-se que a utilização dos estudos observacionais permite uma perspectiva da prática de mundo real, na qual fatores como adesão, presença de comorbidades e uso concomitante de outras terapias pode variar substancialmente.

Em resumo, IFN- β 1a IM se mostrou uma alternativa eficaz e segura em relação ao placebo com perfil semelhante ao das demais alternativas avaliadas. Destaca-se que no contexto da saúde suplementar apenas o natalizumabe possui cobertura obrigatória para o tratamento de EMRR (33), sendo sua indicação apenas após a falha terapêutica com o uso de outra TMD. Assim, a incorporação de IFN- β 1a IM como primeira linha de tratamento permite a inclusão de uma alternativa terapêutica para pacientes virgens de tratamento com TMDs.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015 p. 1–27.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
3. ABN AB de N. Recomendações de tratamento da EM. 2016.
4. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). Elsevier Masson SAS; 2016;172(1):3–13.
6. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell J. 2017;19(1):1–10.
7. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet.

- Elsevier Ltd; 2018 Apr;391(10130):1622–36.
8. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013. p. 1–28.
 9. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
 10. Federation MSIM. MSIF WHO EML APPLICATION. 2018;(December).
 11. Waldman A. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. 2016;35(14):1252–60.
 12. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, 2018.
 13. Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
 14. Bhattacharya A, Mishra R, Tiwari P. Multiple sclerosis: an overview. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(Suppl. 3):S1954–62.
 15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
 16. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:1085–96.
 17. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Summers Editorial & Design; 2013. 28 p.
 18. Biogen Idec Inc. Biogen BG-12 for the treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2012. p. 1–308.
 19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. England; 2018 Feb;17(2):162–73.
 20. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* [Internet]. BMJ Group; 2005 May;81(955):302–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879043>
 21. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis--a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;126(195):51–7.
 22. Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):58–63.

23. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22(10):827–39.
24. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
25. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. *BMC Health Services Research*; 2016;16(1):102.
26. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
27. Machado A, Valente F, Reis M, Saraiva P, Silva R, Martins R, et al. Esclerose múltipla Implicações Sócio-Económicas. *Acta Med Port*. 2010;23(4):631–40.
28. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10):718–79.
29. Mathis AS. Managed care aspects of managing multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(2):S28-34.
30. Diniz IM, Guerra AA, de Lemos LLP, Souza KM, Godman B, Bennie M, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(6):1–14.
31. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório de recomendação -Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. 2018. p. 44.
32. Marques VD, Passos GR Dos, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. Brazil; 2018 Aug;76(8):539–54.
33. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018 - ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR. 2018.
34. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). ECTRIMS and EAN join forces to formulate the first European MS treatment guidelines. In: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. London; 2016.
35. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. England; 2015 Sep;15(9):545–58.
36. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1691–702.
37. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedstrom AK, et

- al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler. England*; 2017 Aug;23(9):1233–40.
38. Fernandez O, Izquierdo G, Martinez-Yelamos A, Luque G, Gata JM, de Ramon E, et al. Clinical benefits of interferon beta-1a in relapsing-remitting MS: a phase IV study. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(1):7–11.
 39. Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Avonex (betainterferona 1a) [Bula]. 2014. p. 1–30.
 40. US Food and Drug administration (FDA), Cder. Avonex (interferon beta-1A) vial label FDA. 1996;1–19.
 41. Agency EM. Avonex interferon beta-1a EMA. 2011;44(0):20–2.
 42. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 43. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory Agents for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Prevention*. 2002;162:2161–9.
 44. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep;(9):CD011381.
 45. Einarson TR, Bereza BG, Machado M. Comparative effectiveness of interferons in relapsing–remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Curr Med Res Opin*. Taylor & Francis; 2017 Mar;33(3):579–93.
 46. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2017;10(2):88–105.
 47. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;[Epub ahead of print].
 48. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O’Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon -1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002 Nov;59(10):1496–506.
 49. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon -1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002 Nov;59(10):1507–17.
 50. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014 Apr;261(4):773–83.
 51. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002

- Apr;359(9316):1453–60.
52. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* United States; 1996 Mar;39(3):285–94.
 53. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2012;18(4):418–24.
 54. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013;73(3):327–40.
 55. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2015 Oct;373(15):1418–28.
 56. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2010;362(5):402–15.
 57. Kappos L, Li D, Calabresi P a, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Nov;378(9805):1779–87.
 58. Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Rao SM, Khorram B, Sahraian MA, et al. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: A randomized clinical trial. *J Neurol Sci.* Elsevier B.V.; 2014 Jul;342(1–2):16–20.
 59. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remittingmultiple sclerosis: a networkmeta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
 60. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007 Dec;254(12):1723–8.
 61. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon β -1a for relapsin. *Clin Ther.* 2007 Sep;29(9):2031–48.
 62. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, Battaglia MA, Benedetti MD, Filippini G, et al. Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial. Ruprecht K, editor. *PLoS One.* 2014 Nov;9(11):e113371.
 63. Simon JH, Jacobs LD, Champion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis.

Ann Neurol. 1998 Jan;43(1):79–87.

64. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
65. Tilbery CP, Felipe E, Moreira MA, Mendes MF, França AS. Interferon beta 1-a na esclerose múltipla: Experiencia de um ano em 62 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2 B):452–9.
66. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice GP, Tintorè Subirana M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr;(2).
67. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther*. 2010;32(11):1871–88.
68. Rudick R, Kappos L, Kinkel R, Clanet M, Phillips J, Herndon R, et al. Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. *Mult Scler J*. 2011 Mar;17(3):353–60.
69. Pereira VCSR, Malfetano FR, Meira ID, Souza LF de, Liem AM, Maiolino A, et al. Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Oct;70(10):774–9.
70. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D’Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun;(6):CD008933.
71. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Dec;38(6):433–9.
72. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Comparative efficacy of interferon β versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;86(9):1016–20.
73. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov;(11).
74. Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. Elsevier; 2016 Mar;6:57–63.
75. Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol*. *BMC Neurology*; 2018 Dec;18(1):162.

76. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:23–30.
77. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci*. 2011;302(1–2):96–105.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Tramacere 2015 (59)	Luchetta 2018 (47)	Hamidi, 2018 (46)	Galetta 2002 (43)	Einarson 2017 (45)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
6. Foram apresentadas as	(x) Sim () Não	(x) Sim () Não	(x) Sim () Não	(x) Sim () Não	(x) Sim () Não

Parâmetros	Tramacere 2015 (59)	Luchetta 2018 (47)	Hamidi, 2018 (46)	Galetta 2002 (43)	Einarson 2017 (45)
características dos estudos incluídos?	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (64)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autores	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Tilbery <i>et al.</i>	2000	(65)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta de pesquisa.
2. Clerico <i>et al.</i>	2008	(66)	População não está de acordo com a PICO: pacientes com síndrome clinicamente isolada tratados com terapias imunomodulatórias.
3. Nikfar <i>et al.</i>	2010	(67)	População não está de acordo com a PICO: inclui outras formas de EM.
4. Rudick <i>et al.</i>	2011	(68)	Desfecho não está de acordo com a PICO: impacto do gênero do paciente no tratamento com IFN- β 1a.
5. Pereira <i>et al.</i>	2012	(69)	Intervenção não está de acordo com a PICO: não é realizada diferenciação entre as IFN- β s.
6. Filippini <i>et al.</i>	2013	(70)	População não está de acordo com a PICO: inclui outras formas de EM.
7. Hadjigeorgiou <i>et al.</i>	2013	(71)	População não está de acordo com a PICO: inclui outras formas de EM.
8. La Mantia <i>et al.</i>	2014	(72)	Intervenção não está de acordo com a PICO: não é realizada diferenciação entre as IFN- β s.
9. La Mantia <i>et al.</i>	2016	(73)	Intervenção não está de acordo com a PICO: não é realizada diferenciação entre as IFN- β s.
10. Signori <i>et al.</i>	2016	(74)	Intervenção não está de acordo com a PICO: combinado com acetato de glatirâmer.
11. Melendez-Torres <i>et al.</i>	2018	(75)	Revisões mais completas foram incluídas.
12. Fogarty <i>et al.</i>	2016	(76)	Revisões mais completas foram incluídas.
13. Oliver <i>et al.</i>	2011	(77)	Revisões mais completas foram incluídas.