

## **EFICÁCIA E SEGURANÇA DA FAMPRIDINA COMPARADA COM PLACEBO NO TRATAMENTO DE DISFUNÇÕES MOTORAS EM ADULTOS PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS**

### *EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FAMPRIDINE COMPARED WITH PLACEBO IN THE TREATMENT OF MOTOR DYSFUNCTIONS IN ADULTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: QUICK EVIDENCE REVIEW*

**FERNANDES NASCIMENTO**, Maria Helha<sup>1</sup>  
**LIMA**, Edmila Lucas<sup>2</sup>  
**BARBOSA**, Aurélio de Melo<sup>3</sup>  
**NASCIMENTO**, Lais Cardoso<sup>4</sup>

1. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, [maria.helha@goias.gov.br](mailto:maria.helha@goias.gov.br)
2. Enfermeira. Doutoranda em Enfermagem. Mestre em atenção à saúde. Especialista em Economia da Saúde. Analista de saúde na Secretaria de Saúde Aparecida de Goiânia-GO, [edmiladelima@gmail.com](mailto:edmiladelima@gmail.com)
3. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e na Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago” /SESGO, [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br).
4. Enfermeira, mestre e doutoranda da Universidade Federal de Goiás, especialista em Gestão em Saúde, urgência e Emergência e Unidade de Terapia Intensiva (UTI), docente da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás (SESG) da Secretaria Estadual de Saúde (SES)-GO, docente convidada da Faculdade Evangélica de Goianésia, servidora pública da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia-GO e servidora pública da SMS de Edéia-GO, [lais\\_cardoso99@hotmail.com](mailto:lais_cardoso99@hotmail.com)

## **RESUMO**

**Tecnologia:** Fampridina **Indicação:** Tratamento de disfunções motoras em pacientes portadores de esclerose múltipla. **Pergunta:** A Fampridina é eficaz e segura para o tratamento de disfunções motoras em adultos portadores de esclerose múltipla comparada ao placebo? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Resultados:** Foram selecionados três estudos que atenderam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** A fampridina foi eficaz e segura para tratar disfunções motoras em dosagens específicas. Conforme os resultados dos estudos analisados, a fampridina pode melhorar de modo significativo e contínuo a capacidade de deambular dos portadores EM. Além disso, pode ser eficaz para tratar habilidades manuais e cognitiva.

**Palavras-chave:** Revisão Sistemática; Fampridina; Esclerose Múltipla; Mobilidade.

## ABSTRACT

**Technology:** Fampridine. **Indication:** Treatment of motor disorders in patients with multiple sclerosis. **Question:** Is Fampridine effective and safe for the treatment of multiple sclerosis in adults with functional limitations compared to placebo? **Methods:** A bibliographic survey was carried out in the PUBMED database, following predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was evaluated using the Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2 tool. **Results:** Three studies that met the inclusion criteria were selected. **Conclusion:** Fampridine was effective and safe to treat motor disorders at specific dosages. According to the results of the analyzed studies, fampridine can significantly and continuously improve the ability to walk in MS patients. Also, it can be effective for treating manual and cognitive skills.

**Keywords:** Systematic Review; Fampridine; Multiple Sclerosis; Mobility.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

|  |   |
|--|---|
| <p><b>AMSTAR-2:</b> "Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews" versão 2.</p> <p><b>ANVISA:</b> Agência Nacional de Vigilância Sanitária.</p> <p><b>CiNeMa:</b> <i>Confidence in Network Meta-Analysis</i></p> <p><b>CONITEC:</b> Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.</p> <p><b>DP:</b> Desvio padrão</p> <p><b>EAs:</b> Eventos adversos</p> <p><b>EASI:</b> Eczema Area and Severity Index</p> <p><b>ECR:</b> Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).</p> <p><b>EM: Esclerose Múltipla</b></p> <p><b>ES:</b> <i>effect size</i> ou tamanho de efeito.</p> <p><b>GRADE:</b> <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.</p> <p><b>MA:</b> Meta Análise</p> <p><b>MD:</b> <i>Mean difference</i> ou diferença média.</p> <p><b>NICE:</b> <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>.</p> | <p><b>NMA:</b> Metanálise de Rede</p> <p><b>OMS:</b> Organização Mundial de Saúde</p> <p><b>OR:</b> <i>Odds ratio</i> ou razão de chances.</p> <p><b>PCDT:</b> Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).</p> <p><b>POEM:</b> <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i></p> <p><b>PUBMED:</b> Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>.</p> <p><b>RD:</b> Diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluta (redução absoluta de risco).</p> <p><b>RENAME:</b> Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.</p> <p><b>RR:</b> razão de risco ou risco relativo.</p> <p><b>RS:</b> Revisão sistemática(s).</p> <p><b>SCORAD:</b> severity Scoring of Atopic Dermatitis)</p> <p><b>SDS:</b> <i>Score</i> desvio padrão</p> <p><b>SMD:</b> <i>Standardised mean difference</i> ou diferença média padronizada</p> <p><b>SUS:</b> Sistema Único de Saúde.</p> |
|--|---|

## INTRODUÇÃO

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória de curso progressivo crônico e debilitante<sup>1,2</sup>. A EM acomete o sistema nervoso central (SNC), causando lesões na bainha de mielina das células nervosas do tronco cerebral, da medula espinhal, do nervo óptico e cerebelo<sup>3,4</sup>. Com isso, prejudica principalmente a função motora<sup>5</sup> comprometendo o equilíbrio e a marcha<sup>3</sup>. A doença evolui para quadro incapacitante e complexo pela ausência de cura. Logo, quanto maior a debilidade, maior será o impacto socioeconômico e maiores os desafios na saúde pública pela alta taxa de morbimortalidade no mundo<sup>1,6</sup>.

Na perspectiva global, os dados apontam 2,8 milhões de indivíduos com a doença no mundo<sup>2,6</sup>. No Brasil, a taxa de prevalência é de 15 casos por 100.000 habitantes, sendo que a região sudeste a mais afetada<sup>6</sup>. A EM é mais comum em adultos e é mais predominante no sexo feminino e em pessoas brancas<sup>1</sup>. A progressão da EM varia de acordo com o subtipo da doença, sexo, idade, fatores ambientais e os sintomas iniciais<sup>1,7</sup>.

A classificação da EM inclui quatro subtipos de sintomas: Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EM-RR); Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EM-PP); Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente (EM-PR); Esclerose Múltipla secundariamente progressiva (EM-SP)<sup>1,8</sup>. Em média 50% dos casos que não receberam tratamento adequado da EM-RR progride para EM-SP. O prognóstico e o tratamento da EM é dependente da classificação e do estágio da doença.

A *National Institute for Clinical Health and Care Excellence* (NICE)<sup>3</sup> inclui como tratamento: (1) terapia medicamentosa e (2) Acompanhamento de equipe multidisciplinar. O tratamento medicamentoso mais utilizado são as drogas modificadoras da resposta imune (DMTs)<sup>4</sup>. As fórmulas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são: os corticosteróides, betainterferons (1a ou 1b), teriflunomida, azatioprina, natalizumabe e acetato de glatirâmer. Existem também outras opções como Fumarato de Dimetila ou Fingolimode que poderão ser acrescentados para alguns casos<sup>1,8</sup>.

A oferta de atenção multidisciplinar, engloba o serviço de reabilitação física para manutenção

da força e do movimento<sup>1,4,5</sup>. A média de comprometimento da mobilidade é 75% dos pacientes com EM<sup>9,10</sup>. Atualmente, a fampridina é a única opção medicamentosa para tratar debilidade motora<sup>11</sup> e age nos neurônios desmielinizados reduzindo a fuga da corrente dos axônios<sup>13</sup>, o que promove melhora na transmissão do sinal na rede neuronal auxiliando na locomoção<sup>9</sup>. Sua fórmula é disponível por meio de uma versão de liberação prolongada da 4-aminopiridina (4-AP) e a ação acontece por meio de bloqueio do canal de potássio no Sistema Nervoso Central (SNC)<sup>11,13</sup>.

### **Registro da tecnologia na ANVISA**

A Fampridina apresenta registro na ANVISA<sup>12</sup> (nº 1699300030031), sendo o *Fampyra* o medicamento de referência, do Laboratório Biogen<sup>13</sup> vigente até 2028. No entanto, não existe registro de medicamento genérico ou similar na ANVISA. Sua apresentação é em comprimidos revestidos de liberação prolongada (10 mg): cartucho com 2 *blísteres* com 14 comprimidos cada pra uso via oral<sup>13</sup>.

### **Estágio de incorporação ao SUS**

A Fampridina não está prevista pelo Ministério da saúde no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para o tratamento de esclerose múltipla e não consta na RENAME, por tanto não está disponível no SUS.

### **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

O Consenso Brasileiro da EM não inclui a Fampridina como uma opção para tratamento<sup>5</sup>.

### **Objetivo:**

Investigar a eficácia e segurança da Fampridina para tratamento de disfunções motoras em adultos portadores de esclerose múltipla.

### **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

A Fampridina é eficaz e segurança para o tratamento de disfunções motoras em adultos

portadores de esclerose múltipla comparada ao placebo?

**P:** Adultos portadores de esclerose múltipla com disfunções motoras

**I:** Fampridina

**C:** Placebo

**O:** Eficácia (melhora das limitações funcionais ex. marcha e manutenção de outras habilidades motoras) e segurança (eventos adversos, incluindo infecção urinária)

**S:** Revisão sistemática

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva<sup>14</sup>.

### Crítérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) sobre a eficácia e segurança da Fampridina no tratamento de disfunções motoras em adultos portadores com esclerose múltipla; que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos disponíveis na literatura; com meta-análise, sumarizando os dados dos desfechos. Não houve restrições em relação: dosagem, placebo ou comparador ativo, tipos de esclerose múltipla e grau incapacidade motora.

### Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi realizada no PubMed, no dia 04 de outubro de 2022, estudos relacionados à terapia medicamentosa com Fampridina para tratamento de em adultos conforme o quadro 1.

#### Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

| Estratégia na base PUBMED   | Resultados |
|---|------------|
| (((((Multiple Sclerosis[MeSH Terms]) OR (Multiple Sclerosis[Text Word])) OR (Sclerosis, Multiple[Text Word])) OR (Sclerosis, Disseminated[Text Word])) OR (Disseminated Sclerosis[Text Word])) OR (MS (Multiple Sclerosis[Text Word])) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating[Text | 14         |

Word])) AND ((((((4-Aminopyridine[MeSH Terms] OR (4-Aminopyridine[Text Word])) OR (4 Aminopyridine[Text Word])) OR (Dalfampridine[Text Word])) OR (Pymadine[Text Word])) OR (Fampridine[Text Word])) AND ("systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]))

Fonte: próprios autores

### Seleção das evidências

A busca recuperou 14 estudos, que foram selecionados para triagem e posteriormente leitura completa. Ao final, três estudos foram elegíveis para compor a amostra, considerando os critérios de inclusão estabelecidos.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2<sup>15</sup> para revisões sistemáticas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Análise das evidências selecionadas

O quadro 3 apresenta o resumo analítico da revisão sistemática incluída. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 2.

#### Quadro 2. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

| Revisão sistemática        | Item do AMSTAR-2 |    |   |    |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | Confia-bilidade |
|----------------------------|------------------|----|---|----|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|-----------------|
|                            | 1                | 2  | 3 | 4  | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |                 |
| Zhang et al. <sup>11</sup> | S                | SP | S | SP | S | S | N | S | S | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Baixa           |
| Valet et al. <sup>9</sup>  | S                | S  | S | SP | S | S | N | S | S | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Baixa           |
| Shi et al. <sup>10</sup>   | S                | SP | S | SP | S | S | N | S | S | N  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | Baixa           |

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

### Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Estudo</b>     | Zhang <i>et al.</i> <sup>11</sup>  |
| <b>Objetivo</b>   | Avaliar a segurança e os benefícios da dalfampridina.  |
| <b>Métodos</b>    | <p>RS elaborada com nove ensaios clínicos randomizados (ECRs), n=1.691 sujeitos. As evidências foram sintetizadas em metanálise para investigar o efeito relativo da dalfampridina na incapacidade de deambulação de pacientes com EM.</p> <p>A avaliação da evolução foi por meio da pontuação das seguintes escalas: Escala de Caminhada de Esclerose Múltipla de 12 itens (MSWS-12), Caminhada cronometrada de 25 pés (T25FW), 6 minutos de caminhada (6 MW), Teste de Modalidades de Dígitos de Símbolos (SDMT), Teste de Peg de 9 Buracos (9-HPT), Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS). O estudo considerou que todos esses instrumentos são comparados a medidas de incapacidades. A resposta foi com base em <math>\geq 20\%</math> de melhora na marcha. As medidas incluíram curta e longa distância.</p> <p>A avaliação do risco de viés de cada estudo foi por meio da ferramenta RoB da Cochrane. As variáveis contínuas foram apresentadas como diferenças de médias ponderadas (SMDs). As variáveis dicotômicas foram apresentadas como riscos relativos (RRs) com ICs de 95%. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi analisada pelo teste <math>I^2</math>.</p> |
| <b>Conclusões</b> | Os resultados sugeriram que a dalfampridina pode melhorar o desempenho de habilidades motoras (incluindo a marcha) e a função cognitiva e apresentou efeitos positivos na pontuação em todas as escalas aplicáveis. Entretanto, houve diferenças significativas na incidência de efeitos sendo necessário acompanhamento com médico devido probabilidade de eventos adversos.  |
| <b>Limitações</b> | Os autores relatam presença de viés de confusão nos estudos incluídos. Além de verificar heterogeneidade metodológica (doses e agrupamento de dados, ausência de informações no texto), e possibilidade de viés de relatos entre os estudos. Baixo número de estudos incluídos na metanálise. A restrição para estudos na língua inglesa pode impedir a seleção e inclusão de estudos de interesse.  |
| <b>Evidência</b>  | Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2) <sup>15</sup>  |

Continua na próxima página...

Quadro 3. Continuação.

| Estudo     | Shi et al. <sup>10</sup>   |
|------------|--|
| Objetivo   | Avaliar a eficácia e a segurança da Dalfampridina (DAP) no tratamento da Deficiência de Mobilidade (EM) em pacientes com Esclerose Múltipla.   |
| Métodos    | <p>A RS incluiu 10 RCTs (n=2.100 sujeitos). A ferramenta Cochrane foi usada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Enquanto que a estatística <i>kappa</i> calculou a confiabilidade na seleção dos estudos.</p> <p>As variáveis categóricas foram avaliadas usando razão de chances (OR) e razão de risco (RR). Para a análise das variáveis contínuas usou a diferença média padronizada (SMD) como o indicador de efeito. Para cada indicador de efeito forneceu uma estimativa pontual e seu IC de 95%.</p> <p>A heterogeneidade dos estudos incluídos foi avaliada usando o teste estatístico Cochran Q (o nível do teste é <math>p = 0,1</math>). O tamanho da heterogeneidade entre os estudos foi avaliado pelo valor do <math>I^2</math>. A análise de meta-regressão foi usada para explorar possíveis fontes de heterogeneidade e foram usados o gráfico de funil e o teste de Egger para avaliar o viés de publicação da metanálise.</p> <p>Os escores das escalas: T25FW (taxa de melhora &gt; 20%); Teste de <i>up and go</i> cronometrado (TUG) taxa de melhora &gt;10%; caminhada cronometrada de 8 metros (T8MW) <i>improvement rate</i> &gt;20%, foram usados para avaliar ganhos na mobilidade. Além da taxa de incidência e taxa de infecção urinária.</p> |
| Conclusões | O Fampridina pode efetivamente melhorar a capacidade da função motora em pacientes com EM, principalmente em relação a deficiência de mobilidade e a velocidade de caminhada. A avaliação da segurança mostrou que a Fampridina é segura quando usada em dosagens adequada. Entretanto, essa melhora significativa foi observada em dosagem de 10mg, duas vezes ao dia e apresentou incidência de infecção do sistema urinário aumentada quando os pacientes dosagens maiores que 10mg.  |
| Limitações | A RS incluiu apenas estudos na língua inglesa pode impedir a seleção e inclusão de estudos de interesse. Um índice alto de heterogeneidade foi observado em parte da pesquisa. A presença da heterogeneidade pode ter interferido no resultado. Outro aspecto foi a presença de risco de viés de publicação em alguns estudos incluídos. A RS não apresentou registro no PROSPERO, o que pode apresentar viés de publicação, já que é possível identificar revisões realizadas sobre determinado assunto, independentemente de elas estarem publicadas ou não.   |
| Evidência  | Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2) <sup>15</sup>  |

Continua na próxima página...



Quadro 3. Continuação.

| Estudo            | Valet et al. <sup>9</sup>   |
|-------------------|---|
| <b>Objetivo</b>   | Resumir evidências sobre os efeitos funcionais da Fampridina de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) em pacientes com Esclerose Múltipla.   |
| <b>Métodos</b>    | <p>O estudo de Valet et al., 2019, incluiu 20 ECRs (n= 2.616). Todos os estudos incluídos compararam a Fampridina com placebo. As evidências foram sumarizadas em metanálise e avaliadas por meio da lista de verificação de <i>Downs e Black</i>.</p> <p>As análises dos dados contínuos foram realizadas por meio da diferença média padronizada (SMD), para avaliar a diferença entre os grupos. Os escores de EDSS e da análise cronometrada de resposta à caminhada (TWR) <i>versus</i> não responder (TWRN) e a análise de intenção de tratar (ITT), foram utilizadas nas medidas dos resultados. Apenas análises de intenção de tratar (ITT) foram consideradas para limitar a heterogeneidade. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste do <math>I^2</math> de acordo com o <i>Cochrane Handbook</i></p> |
| <b>Conclusões</b> | Em síntese a RS, mostrou que a fampridina apresenta evidências de efeitos positivos sobre a capacidade de caminhar distâncias curtas e na capacidade percebida de caminhar e na satisfação e qualidade de vida do paciente e observa-se melhorias significativas de mobilidade e equilíbrio. Entretanto, não mostrou efeito na fluência verbal e ritmo de fala.   |
| <b>Limitações</b> | Todos os estudos foram controlados por placebo. A Fampridina não foi comparada com serviços de reabilitação motora. A metanálise que apresentaram efeitos estatísticos significativos, apresentaram um $I^2$ alto. Desse modo, revelou alta heterogeneidade nos estudos incluídos. Por outro lado, alguns desfechos foram baseados em apenas um estudo. O baixo número de estudos impediu a avaliação do viés de publicação, no gráfico de funil.   |
| <b>Evidência</b>  | Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2) <sup>15</sup>   |

Fonte: os próprios autores.

## Síntese dos resultados

O estudo de Zhang et al., (2021)<sup>11</sup>, incluiu 9 ECRs, (n=1.691). Conforme avaliação do AMSTAR-2, o estudo apresentou confiabilidade baixa. As evidências foram sumarizadas em metanálise. Não consta informação da avaliação da qualidade dos estudos pelo sistema GRADE ou CiNeMa. A avaliação do risco de viés realizado por meio Cochrane Handbook para revisão sistemática que resultou em risco geral moderado. Apenas um estudo apresentou alto viés seletivo. O follow-up variou de quatro a 24 semanas. Dos nove estudos incluídos, apenas três tiveram um seguimento de mais de vinte semana. Considerando, que o acompanhamento de curto prazo (4 semanas ou mais) possa não ser adequado para uma avaliação robusta do ganho das habilidades motoras.

De acordo com o estudo, quatro ECRs compararam Fampridina (10 mg) com placebo, nos escores da escala MSWS-12. Dos quatro estudos apenas 1 estudo usou dosagens diferente (5, 10mg). O grupo intervenção teve 781 pacientes e o grupo controle 636 pacientes. A análise apresentou diferença estatística significativa (SMD = - 3,68, [- 5,55, - 1,80] IC 95%,  $p = 0,0001$ )  $I^2 = 0\%$ . No entanto, ao considerar valor da diferença mínima clinicamente importante (MCID) proposta por Hobart et al., (2013)<sup>16</sup> de 3,9 a 5,1 pontos conclui-se que: o resultado aponta apenas uma breve melhora na deambulação dos pacientes com EM. Ao contrário, para 6 MW (6 minutos de caminhada) os resultados para a Fampridina foram estatisticamente significativos para melhorar a resposta clínica (WMD = 18,40 [1,30, 35,51] 95% CI,  $p = 0,03$ ), com grande significância estatística para intervenção, a metanálise incluiu um total de 125 pacientes no grupo intervenção e 69 no grupo placebo. A pontuação da T25FW apresentou RR = 2,57 (IC 95% [1,04, 6,33]. Essa resposta apresenta um efeito positivo de 157% respectivamente comparado com placebo. O resultado de três outros estudos foi estatisticamente significativo na alteração da pontuação do teste 9-HPT no pós tratamento com fampridina (SMD = 1,33 [0,60, 2,05] IC 95%,  $p = 0,0004$ ),  $I^2 = 43\%$ . No total os três estudos somaram 107 pacientes no grupo intervenção e 74 no grupo placebo. Na pontuação da SDMT com três ECRs, dois estudos mostraram diferença significativa de acordo com (SMD = 4,47, [3,91, 5,02] IC 95%,  $p < 0,00001$ )  $I^2 = 13\%$ , evidência de baixa qualidade.

A avaliação da segurança foi proposta na incidência de efeitos adversos. O estudo incluiu qualquer tipo de efeito adverso (infecção do trato urinário, queda, insônia, dor de cabeça, astenia, tonturas, náuseas, dores nas costas, distúrbios do equilíbrio, infecção do trato respiratório, artralgia, tosse, nasofaringite, parestesia, espasticidade, alteração do humor, dor gástrica, vertigem, tremor nas mãos, visão turva, dor nos olhos, dor nas extremidades, câibras na panturrilha, edema, ciática e gripe). A metanálise incluiu 6 ECRs. A porcentagem de EAs foi 12% maior no grupo placebo (RR = 1,12, IC 95% [1,04, 1,21], p = 0,0002).

A RS de Shi (2019)<sup>10</sup> e colaboradores, incluiu 10 RCTs (com um total de 2.100 sujeitos). O estudo apresentou resultado de confiabilidade baixa, conforme avaliação do AMSTAR-2. As evidências do estudo foram sumarizadas em metanálise. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi por meio da ferramenta Cochrane Handbook para revisão sistemática. O índice de kappa foi calculado para avaliar a Confiabilidade na seleção do estudo pelos revisores. A média de idade dos participantes variou de 47.5 a 52.2. O curso da doença entre os participantes incluídos foi de 9.7 a 15 anos. Os desfechos de eficácia e segurança foram avaliados por meio dos seguintes instrumentos: I) taxa de melhora do teste de caminhada de 25 pés cronometrada (T25FW 20%, (MCID igual ou > 20%))<sup>16</sup>, conforme os critérios de Hobart, 2013; II) taxa de melhora do teste Timed Up and Go (TUG) de 10%; III) taxa de melhora da caminhada cronometrada de 8 metros (T8MW) 20%; IV) T24FW taxa de mudança de velocidade de caminhada; V) Taxa de incidência; VI) Taxa de infecção urinária.

Os resultados da RS, mostraram que a Fampridina pode melhorar significativamente a Deficiência de Mobilidade em pacientes com EM em 173% (OR = 2,73 IC 95% [1,66, 4,50], P <0,001, I<sup>2</sup> = 74,1%). Além disso, o escore do teste de caminhada cronometrado (T24FW) foi significativo para aumentar a velocidade de mobilidade (SMD = 3,08, IC 95% [1,58, 4,58], P <0,001, I<sup>2</sup> = 98,7%). A avaliação da segurança não apresentou diferenças significativas na incidência de eventos adversos 6% (RR = 1,06, IC 95% [0,99, 1,14], P = 0,928, I<sup>2</sup> = 0,0%). Para a incidência de infecção do trato urinário o resultado foi 21% (RR = 1,21, com IC 95% [0,91, 1,60], P = 0,145, I<sup>2</sup> = 37,2%) entre o grupo de teste fampridina (Doses igual ou >10 mg). Os resultados do grupo controle placebo para a incidência de eventos adversos foi de 14% (RR = 1,14, IC 95% [1,02, 1,28], P = 0,793, I<sup>2</sup> = 0,0%). A infecção do trato urinário foi de 205% (RR

= 3,05, IC 95% [1,04, 8,99], P = 0,680,  $I^2 = 0,0\%$ ) para o grupo intervenção (doses >10 mg).

O estudo de Valet et al., (2019)<sup>9</sup>, incluiu 20 ECRs. Um total de 2.616 sujeitos foram elegíveis. O estudo apresentou confiabilidade baixa conforme avaliação do AMSTAR-2. Todos os estudos incluídos compararam a Fampridina com placebo. As evidências foram sumarizadas em metanálise e avaliadas por meio da lista de verificação de Downs e Black. De acordo com o estudo a qualidade de 18 ECRs incluídos foi classificada como boa, e dois ECRs como excelente. Oito dos estudos foram cruzados, enquanto que, dez estudos usaram agrupamentos paralelos e distintos. O número de pacientes incluídos nos estudos individuais variou de 10 a 430. Os escores EDSS variaram de 1 a 7,5, sendo os demais entre 4 e 7. Dos 20 estudos, apenas 12 também incluíram uma análise cronometrada de resposta à caminhada (TWR) versus não responder (TWRN) e análise de intenção de tratar (ITT). Enquanto oito estudos usaram apenas ITT. O tempo de acompanhamento dos ECRs variou de 2 a 24 semana.

Conforme a RS de Valet et al.<sup>9</sup>, os resultados de três ECRs da fampridina comparada com placebo, não foi estatisticamente significante para avaliar melhora nas funções musculares (0,53 [- 0,04 a 1,10] IC 95%),  $I^2 = 0\%$ . O estudo também não apresentou resultado estatisticamente significativo no uso de mão e braço (0,16 [- 0,33 a 0,64] IC 95%)  $I^2 = 0\%$ . Apesar desse resultado ser com apenas dois estudos os autores afirmam que forneceram dados suficientes. Na avaliação da caminhada o estudo avaliou duas distâncias em cinco estudos: para distâncias média, não teve significância estatística (0,31 [- 0,18 a 0,80] IC 95%)  $I^2 = 0\%$ . Ao contrário, o resultado de distâncias curtas foi estatisticamente significativo (SMD=1,23 [0,65–1,81] IC 95%),  $I^2 = 70\%$ ). Um efeito menor foi encontrado para a capacidade de caminhada autorrelatada (SMD= 0,64 [0,27-1,02] IC 95%)  $I^2 = 81\%$ . A fampridina comparada com placebo na avaliação das funções cognitivas de nível superior apresentou um resultado desfavorável (- 0,07 [- 0,58 a 0,45] IC 95%)  $I^2 = 0\%$ .

Os resultados sugerem que:

— Efeitos robustos da fampridina para tratar a incapacidade de caminhar foi observada em curtas distâncias.

— A Fampridina foi eficaz para aumentar a velocidade da mobilidade em portadores de EM em duas metanálises. (Shi., *et al.*, 2019<sup>10</sup>; Zhang *et al.*, 2021<sup>11</sup>).

— A melhora da mobilidade em paciente com EM, é dependente da dosagem de 10 mg, duas vezes ao dia. Dosagem de 5 mg duas vezes ao dia não foi significativa em um estudo. (Shi *et al.*, 2019)<sup>10</sup>

— A melhora da destreza manual em pacientes com EM foi observada em uma metanálise (Zhang *et al.*, 2021)<sup>11</sup>. Além disso, também melhorou o desempenho cognitivo de 33 a 65% em diferentes subtipos de EM.

— A incidência de EAs foi levemente maior comparado ao grupo controle em doses iguais ou < 10 mg/dl, conforme o estudo de Shi., *et al* (2019)<sup>9</sup>. Os resultados não apresentaram maior incidência para os casos de infecção urinária. Além disso, infecção do trato urinário foi verificada em doses > 10 mg/dl.

## CONCLUSÃO

O efeito da fampridina comparada com o placebo foram avaliadas em três metanálises, considerando que a fampridina não é um agente modificador da em, e sim uma terapêutica farmacológica para recuperação de disfunções musculoesqueléticas, principalmente no que tange marcha e caminhada. Por outro lado, todos os estudos foram comparados apenas com placebo. No SUS, os tratamentos disponíveis pra disfunções da marcha são por intermédio de reabilitação motora, esse fato, pode ter tornado frágil nossa conclusão. Entretanto, no geral a fampridina foi eficaz e segura para tratar alterações motoras em dosagens específicas. Conforme as avaliações, a fampridina pode melhorar significativamente e de modo contínuo a capacidade de deambular dos portadores de EM, em comparação com o placebo.

## DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

- Maria Helha não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.
- Edmila não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

- Lais não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.
- Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

### **Aprovação Ética**

Não aplicável.

### **Fontes de financiamento:**

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

### **Reconhecimento:**

Nenhum

### **REFERÊNCIAS**

1. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla [Internet]. 2022. Available at: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal\\_portaria-conjunta-no-1-pcdt\\_esclerose-multipla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf). Accessed on: November 10, 2022.
2. International Federation (MSIF). The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition. 2020. Available at: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>. Accessed on: November 10, 2022.
3. NICE - National Institute for Clinical Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. [Internet]. 2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220>. Accessed on: November 10, 2022.
4. Michael J Olek JH, Michael J Olek JH. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. In: Post TW, editor. Uptodate. [Internet]. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults>. Accessed on: November 10, 2022.
5. Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jan;75(1):57–65.

6. Cassiano DP, Santos AHR dos, Esteves D de C, Araújo GN de, Cavalcanti IC, Rossi M de, et al. Estudo epidemiológico sobre internações por esclerose múltipla no Brasil comparando sexo, faixa etária e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019 / Epidemiological study on multiple sclerosis hospitalization in Brazil comparing sex, age and region between January 2008 to June 2019. *Brazilian J Heal Rev.* 2020;3(6):19850–61.
7. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases.* 2015;3(7):545.
8. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. [Internet] 2021. Available at: <https://www.gov.br/conitec/pt-> Accessed on: October 13, 2022.
9. Valet M, Quoilin M, Lejeune T, Stoquart G, Van Pesch V, El Sankari S, et al. Effects of Fampridine in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2019 Nov 14;33(11):1087–99.
10. Shi J, Wu X, Chen Y. Study on Dalfampridine in the treatment of Multiple Sclerosis Mobility Disability: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Sep 12;14(9):e0222288.
11. Zhang E, Tian X, Li R, Chen C, Li M, Ma L, et al. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 15;16(1):87.
12. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. [Internet]. 2022. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Accessed on: OCTOBER 13, 2022.
13. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda/Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. FAMPYRA (Fampridina)-bula profissional [Internet]. 2020; Available at: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt\\_BR/PDF\\_products/2020/Fampyra\\_\(fampridina\)\\_Bula\\_Profissional.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/Fampyra_(fampridina)_Bula_Profissional.pdf)
14. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Dec 8;18(1):51.
15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, 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* 7, 10 (2007).
16. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk: Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology.* 2013 Apr 16;80(16):1509–17.