



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

O benefício do uso de fingolimode em pacientes portadores de Esclerose Múltipla

The benefit of using fingolimod in patients with Multiple Sclerosis

El beneficio del uso de fingolimod en pacientes con Esclerosis Múltiple

Flaviane Maximino Bitencourt Ganhadeiro¹, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os benefícios do uso de Fingolimode no tratamento do Esclerose Múltipla de acordo com cada faixa etária. **Métodos:** A parte metodológica é formada pelo *National Library of Medicine*, Biblioteca Virtual em Saúde e *Directory of Open Access Journals* que foram as bases de dados usadas para formar o compilado bibliográfico dessa revisão de literatura. Os descritores utilizados foram “Multiple Sclerosis”, “Drug Therapy” e “Fingolimod Hydrochloride”. Os critérios de inclusão foram artigos de ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2018 a 2023. **Resultados:** Dos cinco artigos selecionados, foi relatado a redução das recidivas com o uso do Fingolimode, a melhor eficácia sustentada a longo prazo, melhor resultado no tratamento de pacientes afro-americanos com EM quando comparados aos outros e também que foi encontrado maior custo-efetividade no tratamento com Fingolimode quando comparado aos outros medicamentos. **Considerações finais:** Dessa forma, com o uso do Fingolimode relatam a redução das recidivas e também apresenta melhor eficácia sustentada a longo prazo. Além disso, a idade média abordada para esse tratamento é 37,5 anos.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Terapia Medicamentosa, Cloridrato de Fingolimode.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the benefits of using Fingolimod in the treatment of Multiple Sclerosis according to each age group. **Methods:** The methodological part is formed by the National Library of Medicine, the Virtual Health Library and the Directory of Open Access Journals, which were the databases used to form the bibliographic compilation of this literature review. The descriptors used were “Multiple Sclerosis”, “Drug Therapy” and “Fingolimod Hydrochloride”. Inclusion criteria were articles from clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort study, open access, published in English, Portuguese, Spanish and in the period from 2018 to 2023. **Results:** Of the five articles selected, reduced relapses with the use of Fingolimod, better sustained efficacy in the long term, better outcome in the treatment of African-American patients with MS when compared to others, and also that a greater cost-effectiveness was found in the treatment with Fingolimod when compared to other medications. **Final considerations:** Thus, with the use of Fingolimod, they report a reduction in relapses and also have better sustained efficacy in the long term. Furthermore, the average age addressed for this treatment is 37.5 years.

Keywords: Multiple Sclerosis, Drug Therapy, Fingolimod Hydrochloride.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ.

SUBMETIDO EM: 2/2023

| ACEITO EM: 3/2023

| PUBLICADO EM: 4/2023

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los beneficios del uso de Fingolimod en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple según cada grupo de edad. **Métodos:** La parte metodológica está formada por la Biblioteca Nacional de Medicina, la Biblioteca Virtual en Salud y el Directorio de Revistas de Acceso Abierto, que fueron las bases de datos utilizadas para conformar la compilación bibliográfica de esta revisión bibliográfica. Los descriptores utilizados fueron “Esclerosis múltiple”, “Terapia farmacológica” y “Clorhidrato de fingolimod”. Los criterios de inclusión fueron artículos de ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio de cohortes, acceso abierto, publicados en inglés, portugués, español y en el período de 2018 a 2023. **Resultados:** De los cinco artículos seleccionados, reducidos recaídas con el uso de Fingolimod, mejor eficacia sostenida a largo plazo, mejor resultado en el tratamiento de pacientes afroamericanos con EM en comparación con otros, y también que se encontró que es más costo-efectivo en el tratamiento con Fingolimod cuando en comparación con otros medicamentos. **Consideraciones finales:** Así, con el uso de Fingolimod reportan reducción de recaídas y además tienen mejor eficacia sostenida a largo plazo. Además, la edad media a la que se dirige este tratamiento es de 37,5 años.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Farmacoterapia, Clorhidrato de Fingolimod.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença multifamiliar crônica caracterizada por inflamação, desmielinização e gliose, principalmente na substância branca do sistema nervoso central (SNC). As células mononucleares inflamatórias atravessam o endotélio das veias e migram para o parênquima, liberando inúmeros compostos pró-inflamatórios, intermediários reativos, radicais livres e enzimas proteolíticas que coletivamente danificam os oligodendrócitos e bloqueiam a transmissão dos impulsos nervosos (KARBALAE M, et al., 2023).

Antes que os organismos macroscópicos removam a mielina danificada, é necessário confirmar a presença de certos autoanticorpos contra a mielina em degeneração. Certos oligodendrócitos que sobrevivem são capazes de se diferenciar uns dos outros e remelinizar parcialmente os axônios. À medida que as lesões progredem, ocorre significativa proliferação de astrócitos com formação de cicatriz. Em casos graves de inflamação, pode ocorrer destruição axonal e, em alguns casos, morte neuronal. Todos esses fatores trabalham juntos para causar incapacidade neuronal irreversível (ROOS I, et al., 2023).

Estima-se que existam entre 2,0 e 2,5 milhões de pessoas vivendo com esta doença em todo o mundo. A doença é distribuída uniformemente pelas regiões do mundo, com taxas de prevalência maiores na Europa e na América do Norte e menores na região do Sahel na África e na região do Leste Asiático. Dados recentes de revisão sistêmica mostram que a prevalência no Brasil variou de 1,36 por 100.000 habitantes na região noroeste a 27,2 por 100.000 habitantes na região sul, com prevalência mediana de 8,69 por 100.000 habitantes. É possível prever que existam cerca de 18 milhões de pessoas no Brasil com EM, levando em conta os estimados 207 milhões de habitantes do país e a taxa de prevalência descoberta (CERDÁ-FUERTE S N, et al., 2023).

Principal causa de incapacidade e potencial ameaça ao bem-estar econômico e social das pessoas, bem como de seus familiares e parceiros, o EM afeta principalmente adultos jovens entre 20 e 50 anos, com pico aos 30 anos. A EM é, em média, duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. Embora seja provável que essa diferença esteja relacionada a fatores socioambientais com diferenças genéticas próximas, a causa dessa diferença não é totalmente compreendida. Quanto à etnia, os brancos vivenciaram o EM com mais frequência do que os afrodescendentes, orientais ou indígenas (SPELMAN T, et al., 2022). Fatores genéticos e ambientais incertos podem desempenhar um papel na etiologia do EM. Os alelos IL2RA e IL7RA, assim como os do locus antígeno leucocitário humano (HLA), foram identificados como fatores de risco hereditários para EM pelo Consórcio Internacional Genético de Esclerose Múltipla. No entanto, eles descobriram 48 novas variantes de suscetibilidade, elevando o total para 110 variantes ligadas ao risco de

EM em 103 loci distintos fora do Complexo Primário de Histocompatibilidade (MHC). Mais fatores ambientais têm sido associados à EM, de acordo com outros estudos. Esses fatores incluem falta de vitamina D, exposição à luz solar, tabagismo e agentes infecciosos como o vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus tipos 6 e 7, bem como agentes como o vírus Epstein-Barr e o citomegalovírus (DIGHRIRI IM, et al., 2023).

Ao contrário da Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR), que afeta igualmente ambos os sexos e tem idade mediana de 40 anos, a Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP) representa 15 % dos casos. Alguns pacientes não apresentam sintomas de AVC, mas sim um declínio funcional que persiste desde o início da doença. Esse tipo de diagnóstico é mais desafiador, pois carece dos marcadores tradicionais de disseminação temporal e requer evolução de 12 meses para estabelecimento (FERRÊ L, et al., 2023).

A inclusão da atividade da doença como modificadora dos fenótipos do EM foi outra contribuição. Estes podem ser categorizados como recidivantes ou progressores, mas não fornecem informações sobre o estado da doença no momento. Na EM, a atividade pode ser identificada pelo aparecimento de episódios clínicos ou pelo aumento das lesões em exames de imagem. Essa atividade indica a presença de um processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, que pode afetar o prognóstico e o curso da terapia (FRAGOSO YD, et al., 2016).

Linhas de entrega de medicamentos terapêuticos quádruplos para medicamentos EM, incluindo Fingolimode, fazem parte do protocolo do Ministério da Saúde. O principal objetivo do planejamento terapêutico é prevenir o acúmulo e a progressão dos sintomas que levam aos efeitos incapacitantes da doença, com ênfase particular na prevenção de surtos de atividade clínica e radiológica relacionados à inflamação focal (SIPILÃ JOT, 2023). Assim, o objetivo desta revisão foi avaliar os benefícios do uso de Fingolimode no tratamento do EM de acordo com cada faixa etária.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste estudo propõe uma compilação bibliográfica de pesquisa qualitativa e descrição de personagens por meio de uma revisão abrangente da literatura. A *National Library of Medicine* (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) foram utilizados como fontes de dados.

A busca dos artigos foi realizada utilizando-se os termos “Multiple Sclerosis”, “Drug Therapy” e “Fingolimod Hydrochloride” além do operador booleano “and”. Os autores citados utilizaram apenas o idioma inglês e foram encontrados nos Descritores de Ciências Médicas (DeCS). Durante a revisão da literatura foram realizados os seguintes passos: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificar as publicações em bases de dados; examinar as informações encontradas; analisar os estudos encontrados; e exibindo os resultados. Seguindo esse sistema, os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos seguindo a pesquisa dos autores nos sites.

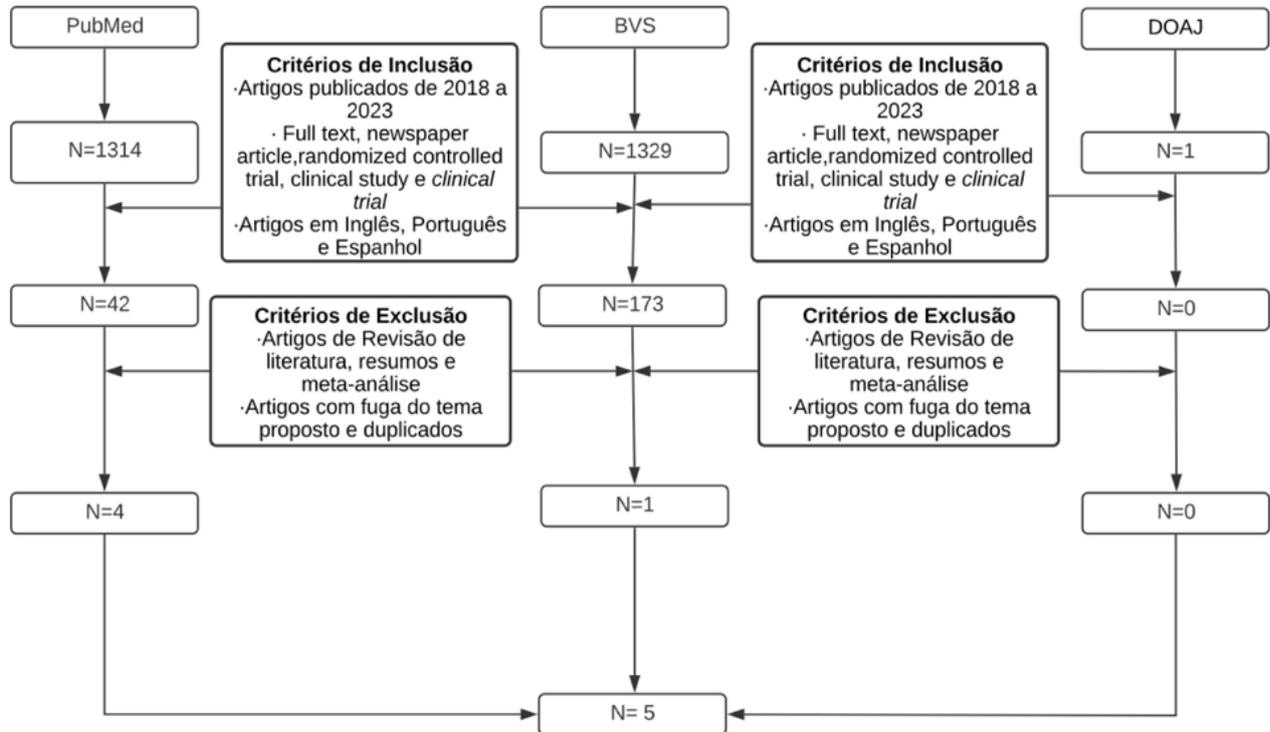
Houve o uso de filtros de pesquisa como artigo de jornal, ensaio clínico randomizado, estudo clínico e ensaio clínico. Também foram utilizados os seguintes filtros: artigos com acesso aberto, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle e estudos de coorte. Além disso, a o recorte temporal de publicação de 2018 a 2023 foi critério de inclusão. Os critérios de exclusão incluem revisões de literatura, resumos e metanálises. Todos os artigos que foram duplicados após serem selecionados com base nos critérios de inclusão foram removidos. Os demais artigos não foram incluídos por não se enquadrarem no contexto do tema.

RESULTADOS

Depois da aplicação dos descritores foram encontrados 1314 artigos na base de dados PubMed, 1329 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e um artigo na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios

foram selecionados quatro artigos na base de dados PubMed, zero artigos no DOAJ e um artigo na BVS, totalizando para análise completa cinco artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Ganhadeiro FMB, et al., 2023.

Os artigos selecionados foram avaliados os resultados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, os benefícios proporcionados pelo uso de Fingolimode de acordo com cada faixa etária prescrita conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e benefícios do medicamento e a idade dos indivíduos.

Autor e ano	N	Benefícios	Idade
CHITNIS T, et al. (2018)	215	Redução das recidivas e menor acúmulo de lesões.	10 a 17
CASCIONE M, et al. (2018)	875	Melhor resultado do tratamento em pacientes afro-americanos.	18 e 65
HUNTER SF, et al. (2020)	1206	Eficácia sustentada e maior custo-efetividade.	18 e 65
BUTZKUEVEN H, et al. (2020)	108	Redução das recidivas.	18 a 60
TICHÁ V, et al. (2022)	240	Eficácia sustentada.	37

Fonte: Ganhadeiro FMB, et al., 2023.

Dos cinco artigos selecionados, dois artigos relatam a redução das recidivas com o uso do Fingolimode e também em dois artigos foram apresentados melhor eficácia sustentada a longo prazo. Já um artigo relatou melhor resultado no tratamento de pacientes afro-americanos com EM quando comparados aos outros e também que foi encontrado maior custo-efetividade no tratamento com Fingolimode quando comparado aos

outros medicamentos. Por fim, a faixa etária abordada foi de 10 a 65 anos, sendo a idade média 37,5 anos. O número de indivíduos abordados nesse estudo foi 2644 indivíduos.

DISCUSSÃO

Atualmente, existem medicamentos disponíveis para ajudar pacientes com EM, incluindo Interferon beta, Acetato de Glatirâmer, Teriflunomida, Fumarato de Dimetila, Fingolimode, Natalizumabe, Alentuzumabe, Ocrelizumabe e Cladribina. É fundamental falar com um neurologista o mais rápido possível para determinar o melhor curso de ação, pois o tratamento escolhido será baseado principalmente nas características da doença (UENO H, et al., 2022). O tratamento não deve se restringir a medicamentos; deve incluir também outras necessidades como fonoterapia, terapia ocupacional, fisioterapia e apoio psicológico. Embora em alguns casos os exames possam não ser suficientes para determinar se uma pessoa tem a doença ou não, o diagnóstico clínico com suporte laboratorial é a norma. Isso ocorre porque os sintomas são semelhantes aos de outras doenças neurológicas. Em determinadas circunstâncias, a confirmação do diagnóstico pode demorar mais (FERRET-SENA V, et al., 2022).

O primeiro medicamento para tratamento de EM por via oral foi o Gilenya® (fingolimode), que foi aprovado pelo Federal Drug Administration's (FDA) em 2010, pelos países da União Europeia em 2011 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em julho de 2011. É sugerido como a única opção de tratamento para o tratamento da EM com um ciclo de exacerbação-remissão altamente ativo. Estudos recentes e publicações de dados mostraram que o fingolimode é eficaz em retardar a progressão de incapacidades e o surgimento de novas lesões cerebrais em pacientes com EM (GIOVANNONI G, 2022).

Os principais efeitos colaterais da medicação, segundo os autores, são complicações precoces do tratamento, infecções, aumento das transaminases hepáticas, diminuição da quantidade de linfócitos na corrente sanguínea, aumento da pressão arterial e edema macular. Pacientes com uveíte e aqueles que têm diabetes mellitus têm um risco aumentado de desenvolver edema macular (COMPANHEIROS K, et al., 2015; ROOS I, et al., 2023). A classe de imunossupressores com propriedades modificadoras da doença inclui o fingolimode. O principal efeito do medicamento é reduzir a autoimunidade dessas células, realocando-as dentro de subgrupos específicos de linfonodos. A medicação atua inicialmente como um agonista do receptor S1P antes de internalizar o receptor S1P da célula T nos gânglios linfáticos para se tornar um antagonista muito poderoso. Como resposta, os linfócitos deixam de responder ao efeito gradiente do S1P, continuando a ser incluídos nos linfonodos (THOMPSON AJ, et al., 2018).

É oferecido na forma de cápsula contendo 0,5 mg do princípio ativo. A eficácia do tratamento medicamentoso é avaliada à luz dos efeitos colaterais contínuos e dos possíveis efeitos colaterais. A dosagem recomendada da medicação é uma dose diária de 0,5 mg administrada por via oral para uso contínuo; esta dose não deve ser excedida devido ao risco aumentado de efeitos secundários gastrointestinais. Se forem detectadas alterações na frequência cardíaca e no eletrocardiograma, seu uso deve ser interrompido imediatamente. A eficácia do tratamento medicamentoso é avaliada à luz dos efeitos colaterais contínuos e dos potenciais efeitos cumulativos (SHOSHA E e BURTON JM, 2022).

Estudos sobre a segurança do medicamento foram desenvolvidos, tanto para efeitos de curto como de longo prazo. Esses estudos demonstraram que o efeito da medicação no sistema cardiovascular tem o potencial de desencadear bloqueios atrioventriculares do tipo Wenckback de 1 ou 2 graus. Normalmente, eles são transitórios e automáticos, mas ainda precisam ser monitorados durante a primeira administração do medicamento. A maioria dos eventos investigados teve gravidade leve a moderada, sendo a maioria deles resolvidos por conta própria (SILVA AS, et al., 2023).

Outros sintomas incluem alterações na pressão arterial, alterações nas enzimas hepáticas, edema macular reversível, infecções leves das vias aéreas superiores e inferiores e aumento da resistência das vias aéreas. O uso de 1,25 mg também foi antecipado, embora tenha havido maior incidência de efeitos colaterais sistêmicos, como encefalite por herpes simples e casos relatados de câncer de pele (LA CROIX LMDO, et al., 2022).

Uma contagem de leucócitos por meio de hemograma completo deve ser solicitada antes do início do tratamento, bem como dois meses após o início da medicação. Devido ao risco associado à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), a administração do medicamento deve ser adiada até que o diagnóstico seja descartado nos casos em que há sintomas clínicos ou quando há evidência na Ressonância Magnética (RM). Para avaliar isso, um teste de ressonância magnética é realizado primeiro. Aconselha-se também a prescrição de transaminases hepáticas (TGO/TGP) e doses de bilirrubinas. A repetição das dosagens é aconselhada quando a disfunção hepática está presente (ERRANTE PR, et al., 2016; CERDÁ-FUERTES N, et al., 2023).

Devido à possibilidade de edema macular, uma avaliação óptica preliminar deve ser solicitada. Os pacientes podem relatar a presença de deficiência visual à medida que o uso da medicação avança, caso em que se aconselha a realização de consultas especializadas posteriores. Esses pacientes apresentam sintomas clínicos como visão embaçada ou diminuição da acuidade visual, além de alguns casos assimilativos detectados em exames de rotina. O início dos sintomas geralmente ocorre entre 3 e 4 meses após o início da terapia. Muitas vezes, a medicação é interrompida quando os sintomas melhoram espontaneamente (ALVES B, et al., 2015; MARIN CE, et al., 2021). O eletrocardiograma de repouso é realizado em duas ocasiões. Uma antes da administração do medicamento e outras seis horas após o término. A medicação é administrada inicialmente sob supervisão médica em uma unidade hospitalar que presta assistência no tratamento de complicações cardiovasculares. A medição da pressão arterial e da frequência cardíaca é feita a cada hora durante seis horas. Se o paciente começar a apresentar sintomas de arritmias cardíacas, uma observação semelhante deve ser levada em consideração durante a segunda dose (BARROS GMCD, et al., 2021).

Os efeitos colaterais mais frequentes associados à primeira dose incluem bradiarritmias na primeira dose, que podem causar bloqueios atrioventriculares. Os bloqueios são automáticos, temporários e duram menos de 24 horas, portanto, nenhum tratamento é necessário. As descrições de quadros infectado variam, variando de leve a grave. Apenas formas graves de infecção são levadas em consideração nos casos em que complicações infecciosas são incluídas no estudo do fármaco fingolimode. Alguns eventos adversos menores também são descritos, mas não interferem no cálculo dos custos, pois são levados em consideração nas avaliações de acompanhamento dos pacientes após a incorporação. Podemos apontar as alterações pressóricas decorrentes do desenvolvimento da hipertensão arterial (6,5%) e as alterações da função hepática (1,8% a 8%) (TICHÁ V, et al., 2022; MARTINS C, et al., 2023).

Quando a frequência e a gravidade dos surtos diminuem, assim como o número de internações hospitalares, espera-se que haja uma melhora estrutural. A medicação deve ser descontinuada em caso de falha terapêutica, ou se ocorrerem dois ou mais episódios em um período de dez meses com sintomas variando de leve a grave, mudança na trajetória da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) e presença de lesão cerebral clinicamente significativa progressão da lesão (BUTZKUEVEN H, et al., 2020).

Segundo relatório apresentado à Comissão Nacional para a Integração dos Avanços Tecnológicos em Saúde (CONITEC) em 2014, foi incluído o fármaco fingolimode. A medicação foi recomendada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2015 para o tratamento da EMRR em pacientes com convulsões incapacitantes após uso de betainterferons e acetato de glatiramer, bem como em pacientes com alergia ao natalizumabe. A principal justificativa dada na literatura para não o considerar como uma opção de tratamento de primeira linha é que o fingolimode não foi comparado aos tratamentos de primeira linha e que pode haver complicações cardiovasculares graves associadas à administração da primeira dosagem (HUNTER SF, et al., 2020). O paciente que iniciou tratamento para EMRR com medicamentos de primeira linha (acetato de glatiramer ou betainterferons) e desenvolve sinais de intolerância, reações adversas a medicamentos ou falta de resposta ao tratamento tem a opção de mudar para o medicamento natalizumabe. Nos casos em que os medicamentos de primeira escolha previamente prescritos falharam em fornecer benefício terapêutico, é aconselhável prescrever o medicamento natalizumabe 300 mg (por injeção intravenosa, uma vez por mês). Envolve um anticorpo monoclonal cujo objetivo é diminuir as lesões cerebrais ativas enquanto reduz clinicamente os custos, as internações hospitalares e a taxa de progressão das deficiências motoras e cognitivas (CASCIONE M, et al., 2018; HAEFLIGER D e LIVIO F, 2023).

Ao contrário de outros efeitos, uma única dose oral administrada uma vez ao dia parece ser mais vantajosa na medida em que reduz a probabilidade de erros de administração de medicamentos em relação aos medicamentos injetáveis, bem como a produção de resíduos perfurocortantes (seringas e agulhas), diminuindo o risco de acidentes bioquímicos. Por segurança, o paciente deve tomar a primeira dose de fingolimode em uma clínica bem equipada que permita a realização de eletrocardiograma, aferição da pressão arterial e fornecimento de kit para reversão da parada cardíaca com desfibrilador caso ocorra algum evento adverso. Também é necessário um monitoramento frequente da frequência cardíaca e da pressão arterial do paciente, o que pode exigir visitas frequentes ao centro médico (CHITNIS T, et al., 2018; SHIRAIISHI W, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EM é uma doença no qual o sistema imunológico destrói o SNC e o fingolimode está presente no plano terapêutico. Dessa forma, com o uso do Fingolimode relatam a redução das recidivas e também apresenta melhor eficácia sustentada a longo prazo. Além disso, a idade média abordada para esse tratamento é 37,5 anos. É importante ressaltar que a conscientização dos profissionais se faz necessária para traçar um tratamento com menor efeito colateral e maior custo-benefício. Além disso, informações simples sobre o diagnóstico, sinais, sintomas e apresentação da doença ajudam na procura do médico responsável no momento da detecção, o que podem melhorar a qualidade de vida no tratamento.

REFERÊNCIAS

1. ALVES B, et al. Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. Saúde e meio ambiente. Rev. interdisciplin, 2015; 3(2): 19-34.
2. BARROS GMCD, et al. Progressão da doença e resultados obstétricos de mulheres com esclerose múltipla em um centro de referência no Nordeste do Brasil. Rev Bras Ginecol Obstet, 2021; 43(03): 165–171.
3. BUTZKUEVEN H, et al. Natalizumabe versus fingolimod para pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente ativa: resultados do REVEAL, um estudo prospectivo e randomizado comparativo. BMJ Open, 2020; 10(10): e038861.
4. CASCIONE M, et al. Retenção do tratamento com fingolimod em comparação com terapias injetáveis para esclerose múltipla em pacientes afro-americanos: uma análise de subgrupo de um estudo randomizado de fase. Mult Scler Relat Disord, 2018; 25: 50–56.
5. CERDÁ-FUERTE N, et al. Evaluation of frequency, severity, and independent risk factors for recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in a large real-world cohort of patients with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord, 2023; 16: 17562864221150312.
6. CHITNIS T, et al. Ensaio de Fingolimod versus Interferon Beta-1a na Esclerose Múltipla Pediátrica. N Engl J Med, 2018; 379(11): 1017–1027.
7. COMPANHEIROS K, et al. Associações protetoras de HDL com lesão da barreira hematoencefálica em pacientes com esclerose múltipla. Journal of Lipid Research, 2015; 56(10): 2010–2018.
8. DIGHRIRI IM, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. Cureus, 2023; 15(1): e33242.
9. ERRANTE PR, et al. Esclerose múltipla: tratamento farmacológico e revisão da literatura. UNILUS Ensino e Pesquisa, 2016; 13(30): 105–117.
10. FERRÉ L, et al. Combining Clinical and Genetic Data to Predict Response to Fingolimod Treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Precision Medicine Approach. J Pers Med, 2023; 13(1): 122.
11. FERRET-SENA V, et al. Fingolimod treatment modulates PPAR γ and CD36 gene expression in women with multiple sclerosis. Front Mol Neurosci, 2022; 15: 1077381.
12. FRAGOSO YD, et al. Segurança da mudança de natalizumabe direto para fingolimod em um grupo de pacientes JCV-positivos com esclerose múltipla. Arq Neuro-Psiquiatr, 2016; 74(8): 650–652.

13. GIOVANNONI G. Resposta: Tratamento da esclerose múltipla como doença única com base no modelo corpo-patologia-ambiente. *Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados*, 2022; 68: 104222.
14. HAEFLIGER D e LIVIO F. Pharmacothérapie. Novos medicamentos e vacinas disponíveis em 2022. *Revue Médicale Suisse*, 2023; 19(809–10): 66–73.
15. HUNTER SF, et al. Mudando para fingolimod em PREFERMS: Efeito do histórico de tratamento e ingenuidade nos resultados clínicos, de ressonância magnética e de satisfação com o tratamento. *Esclerose múltipla e distúrbios relacionados*, 2020; 45.
16. KARBALAE M, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy with fingolimod in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Schizophr Re*, 2023; 254: 92-98.
17. LA CROIX LMDO, et al. A cladribina no tratamento da esclerose múltipla: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 9: e10061.
18. MARIN CE, et al. Avaliação das práticas de diagnóstico e tratamento de neurologistas brasileiros em pacientes com esclerose múltipla. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 2021; 79(7): 598–606.
19. MARTINS C, et al. Pediatric Multiple Sclerosis-Experience of a Tertiary Care Center. *Neur*, 2023; 54(1): 58-63.
20. ROOS I, et al. Comparative effectiveness in multiple sclerosis: A methodological comparison. *Mult Scler*, 2023; 13524585231151394.
21. SHIRAIISHI W, et al. Um caso de esclerose múltipla com lesão tumefativa durante tratamento prolongado com fingolimod, levando a craniotomia descompressiva. *Rinsho Shinkeigaku*, 2023; 63(1): 37–44.
22. SHOSHA E e BURTON JM. Discutindo o potencial de progressão com pacientes recém-diagnosticados com esclerose múltipla: quando, como e por quê? *Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados*, 2022; 68: 104230.
23. SILVA AS, et al. Parâmetros da síndrome metabólica e desfechos da doença de esclerose múltipla: Um estudo transversal português. *Esclerose Múltipla e Distúrbios Relacionados*, 2023; 69: 104370.
24. SÍPILÄ JOT. Treatment Courses of Patients Newly Diagnosed with Multiple Sclerosis in 2012-2018. *J Clin Med*, 2023; 12(2): 595.
25. SPELMAN T, et al. Switching to natalizumab or fingolimod in multiple sclerosis: Comparative effectiveness and effect of pre-switch disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2022; 70: 104477.
26. THOMPSON AJ, et al. Diagnóstico de esclerose múltipla: revisões de 2017 dos critérios de McDonald. *The Lancet Neurology*, 2018; 17(2): 162–173.
27. TICHÁ V, et al. Eficácia e segurança do mundo real do fingolimod em pacientes com esclerose múltipla na República Tcheca: resultados das partes principais e de extensão do estudo GOLEMS até 48 meses. *BMC Neurol*, 2022; 22: 143.
28. UENO H, et al. Fingolimod increases parvalbumin-positive neurons in adult mice. *IBRO Neurosci Rep*, 2022; 13: 96-106.