

**AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS DURANTE O USO DE
FINGOLIMODE PARA TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA
*EVALUATION OF THE INCIDENCE OF ADVERSE EFFECTS DURING THE USE
OF FINGOLIMOD FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS***

Bianka Camargo Silva¹

Christiane Curi Pereira²

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma condição crônica, de caráter inflamatório e progressivo que afeta o sistema nervoso, levando à destruição da mielina, uma proteína essencial na transmissão dos impulsos nervosos, afetando principalmente adultos jovens. O tratamento com fingolimode, embora eficaz, suscita preocupações devido aos seus potenciais efeitos adversos. **Objetivo:** Avaliar a incidência de efeitos adversos associados ao uso de fingolimode no tratamento da doença. **Metodologia:** De caráter quali-quantitativo, o estudo coletou dados por meio de questionários e ligações telefônicas de 100 pacientes com EM, que estavam em tratamento com fingolimode ou que já o utilizaram em algum momento. A taxa de efeitos adversos foi calculada por métodos estatísticos, como: média, frequência, porcentagem e o teste não paramétrico qui-quadrado. **Resultados:** Aproximadamente 70% dos pacientes relataram efeitos adversos, sendo os mais comuns a redução de linfócitos (66%), aumento de infecções recentes (34%), crises de enxaqueca (29%), problemas visuais (29%) e alterações nas enzimas hepáticas (21%). **Conclusão:** Os

¹ Aluna de Biomedicina, Centro Universitário Salesiano (UNISALES). Vitória/ES, Brasil.
biankacamargo16@hotmail.com

² Mestre em doenças infecciosas, docente, Centro Universitário Salesiano (UNISALES). Vitória/ES, Brasil. cpereira@salesiano.br

resultados ressaltam a necessidade de monitoramento contínuo e uma abordagem individualizada no tratamento. Esta pesquisa contribui para a prática clínica, fornecendo informações valiosas para melhorar a segurança e a qualidade de vida dos pacientes com EM.

Palavras-chave: Tratamento; Monitoramento; Carcinoma.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory and progressive condition that affects the nervous system, leading to the destruction of myelin, a protein essential for the transmission of nerve impulses, and mainly affects young adults. Treatment with fingolimod, although effective, raises concerns due to its potential adverse effects. **Objective:** To evaluate the incidence of adverse effects associated with the use of fingolimod in the treatment of the disease. **Methodology:** Conducted in a qualitative and quantitative manner, the study collected data through questionnaires and telephone calls from 100 MS patients who were undergoing treatment with fingolimod or who had used it at some point. The rate of adverse effects was calculated using statistical methods, such as: mean, frequency, percentage and the nonparametric chi-square test. **Results:** Approximately 70% of patients reported adverse effects, the most common being decreased lymphocytes (66%), increased recent infections (34%), migraine attacks (29%), visual problems (29%), and changes in liver enzymes (21%). **Conclusion:** The results highlight the need for continuous monitoring and an individualized approach to treatment. This research contributes to clinical practice by providing valuable information to improve the safety and quality of life of patients with MS.

Keywords: Treatment; Monitoring; Carcinoma.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma condição crônica, de caráter inflamatório e progressivo que afeta o sistema nervoso, levando à destruição da mielina, uma proteína essencial na transmissão dos impulsos nervosos¹. É comum ocorrer em adultos jovens, havendo uma maior probabilidade de incidência entre mulheres em comparação com homens (com uma proporção de dois para um) e em indivíduos de ascendência caucasiana².

A imunopatologia da EM envolve uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A resposta autoimune parece ser desencadeada por infecções virais e deficiências nutricionais, como a baixa de vitamina D³. As células T, especialmente os subtipos TH1 e TH17, desempenham um papel central na desmielinização, enquanto a importância das células B e T CD8+ na patogênese está sendo cada vez mais reconhecida, visto que anteriormente, os linfócitos T CD8+ eram vistos como menos importantes na esclerose múltipla⁴.

A qualidade de vida dos pacientes é impactada tanto pela progressão da doença quanto pelos efeitos colaterais dos tratamentos. O fingolimode, um imunomodulador aprovado para o tratamento da EM, tem suscitado preocupações em relação à segurança devido aos efeitos adversos associados⁵⁻⁶.

Desde 1993, diversos medicamentos modificadores da doença foram aprovados, com o fingolimode sendo o primeiro medicamento via oral aprovado mundialmente para tratar a Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR) e o pioneiro de uma nova classe de fármacos, os modeladores dos receptores da esfingosina-1-fosfato. Sua ação se dá por meio da modulação dos receptores de esfingosina-1-fosfato, reduzindo a migração de linfócitos para o sistema nervoso central e, assim, atenuando a resposta

inflamatória^{7,8,9}.

Contudo, seu uso está associado a diversos efeitos adversos, incluindo bradicardia e alterações hepáticas, exigindo monitoramento regular e intervenções precoces para garantir a segurança dos pacientes¹⁰. Esta preocupação é amplificada pela natureza imunomoduladora do fingolimode, que pode predispor os pacientes a uma maior vulnerabilidade a infecções oportunistas e ao desenvolvimento de câncer⁷. Esta questão torna-se crucial não apenas para a segurança e bem-estar dos pacientes, mas também para orientar as decisões clínicas sobre o manejo da EM.

Desse modo, o objetivo do estudo foi avaliar a incidência de efeitos adversos associados ao uso de fingolimode no tratamento da doença. Os resultados podem favorecer a avaliação dos possíveis efeitos adversos decorrentes do tratamento com fingolimode e também fornecer suporte para a prática clínica. As descobertas poderão auxiliar nas políticas de saúde que promovam estratégias de monitoramento proativo e intervenções precoces para otimizar a segurança e o bem-estar dos pacientes com esclerose múltipla.

METODOLOGIA

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética do Unisaes, vinculado à Plataforma Brasil, sob parecer nº 7.013.734. Foram coletados dados de 100 indivíduos, quantidade obtida dentro do prazo estipulado para a coleta, por meio de questionários online autoaplicáveis, elaborados no Google Forms, e ligações telefônicas. Os questionários incluíam perguntas sobre a experiência dos participantes com o uso de fingolimode, especialmente em relação aos efeitos adversos.

Os dados foram coletados de indivíduos que possuem Esclerose Múltipla (EM) e estavam em tratamento com fingolimode ou que, em algum momento, já haviam

utilizado o medicamento. Para divulgar o questionário, foram utilizados grupos de WhatsApp de pessoas com EM e plataformas como Instagram. Parcerias foram estabelecidas com médicos contatados via Instagram; embora nem todos tenham aceitado, aqueles que colaboraram divulgaram o questionário em grupos e entre seus pacientes. Além disso, foram realizadas ligações telefônicas para auxiliar na coleta de dados de participantes que necessitavam de suporte adicional.

Os dados dos pacientes levantados foram as seguintes: nome, gênero, data de nascimento, autorização de contato (telefone ou e-mail) para acompanhamento e envio do TCLE, possíveis efeitos adversos apresentados (redução no número de linfócitos no sangue durante ou após o tratamento, alteração nos exames de fígado, crises de enxaqueca, problema nos olhos ou alteração na visão, problema no coração, sinal de crescimento anormal de células – câncer – ou indícios de câncer, aumento repentino de doenças ou infecções recentemente). Também foi perguntado se o paciente possui alguma doença ou histórico clínico que poderia influenciar ou proporcionar o aparecimento de algum dos efeitos mencionados anteriormente, como estava a evolução do efeito adverso que relatou já ter sentido. Foi solicitado ainda que o paciente descrevesse o que foi feito após o aparecimento do efeito adverso mencionado e relatasse se fez uso de algum medicamento para tratar o efeito adverso. A taxa de incidência de efeitos adversos durante o uso de fingolimode para tratamento de esclerose múltipla foi analisada utilizando métodos estatísticos e descritivos: média, frequência, porcentagem e o teste não paramétrico qui-quadrado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra analisada foi composta por uma maioria de indivíduos do sexo feminino, representando 89% do total de 100 respondentes, enquanto os indivíduos do sexo

masculino corresponderam a apenas 11%. A idade dos participantes variou entre 13 e 64 anos, o que proporciona uma perspectiva ampla sobre como diferentes faixas etárias podem responder ao tratamento. É importante mencionar que quatro participantes forneceram respostas incorretas quanto à data de nascimento e não puderam ser computados nesse dado. Não foi possível definir se o público feminino é realmente o maior usuário do medicamento no local de coleta dos dados ou se mulheres apresentam maior abertura para participação em questionários de pesquisa. A equipe tentou buscar o dado de usuários do medicamento no local do estudo através da Farmácia Cidadã, porém não foi possível pois o processo ultrapassaria o prazo para finalização do estudo.

Os efeitos adversos relatados pelos participantes foram registrados de forma detalhada, conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1 - Frequência efeitos adversos

EFEITOS ADVERSOS	SIM	
	N	%
Redução no número de linfócitos no sangue durante ou após o tratamento	66	66
Aumento repentino de doenças ou infecções recentemente	34	34
Crises de enxaqueca	29	29
Problema nos olhos ou alteração na visão	29	29
Alteração nos exames de fígado	21	21
Problema no coração	11	11
Sinal de crescimento anormal de células (câncer) ou indícios de câncer	3	3

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os dados obtidos revelaram que aproximadamente 70% dos pacientes relataram eventos adversos, o que é consistente com os achados da literatura. O ensaio TRANSFORMS¹¹, avaliou a segurança do fingolimode, indicou uma elevada

proporção de eventos adversos, com 86% a 92% dos pacientes relatando algum tipo de evento. Essa taxa de eventos adversos é corroborada pelo estudo da Hungria¹², onde 65,56% dos 472 pacientes acompanhados apresentaram pelo menos um evento adverso, totalizando 1324 eventos documentados. Conforme relatado por Yamout *et al.*¹³, 62,3% dos pacientes (n = 76) mencionaram ter experienciado eventos adversos, independentemente da gravidade. Já segundo Alroughani *et al.*¹⁴, durante o período de tratamento de 12 meses de tratamento com fingolimod, 16,13% dos pacientes (n = 130) apresentaram eventos adversos.

Sobre os eventos adversos relatados pelos entrevistados, observou-se: redução no número de linfócitos, aumento repentino de doenças ou infecções recentemente, crises de enxaqueca, problema nos olhos ou alteração na visão e alterações nas enzimas hepáticas, o que está alinhado com as observações na literatura. Estudos da CONITEC¹⁵ destacam reações adversas graves, como infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares. E entre os eventos adversos mais frequentes relatados por eles, foram cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, sintomas gripais e dor nas costas.

Ao comparar os resultados do ensaio clínico TRANSFORMS¹¹ e as pesquisas Yamout *et al.*¹³, Alroughani *et al.*¹⁴, Achiron *et al.*¹⁶ e da Hungria¹², observa-se que os efeitos adversos relacionados ao fingolimode são amplamente consistentes, mas algumas diferenças são notáveis. Em relação à linfopenia, enquanto 66% dos pacientes do presente estudo relataram uma redução no número de linfócitos, o ensaio TRANSFORMS¹¹ encontrou uma incidência muito inferior, com apenas 0,2% dos pacientes no grupo de 0,5 mg apresentando linfopenia. O estudo húngaro¹² relatou uma taxa de 8,05%, significativamente mais baixa do que a observada. Conforme Yamout *et al.*¹³, 8,2% dos pacientes (n = 10) apresentaram linfopenia, o que resultou

na suspensão temporária do tratamento em 5 casos e na redução da dose em 4. Por sua vez, Alroughani *et al.*¹⁴ registrou uma taxa de linfopenia de 5,46% e de leucopenia de 2,11%, enquanto de acordo com Achiron *et al.*¹⁶ foi possível observar que 7,9% dos pacientes (n = 14) relataram linfopenia. Contudo, é importante ressaltar que na presente pesquisa, a redução de linfócitos foi baseada no relato dos pacientes, e não em exames laboratoriais, o que pode ter influenciado esses resultados. A dependência de dados subjetivos pode introduzir distorções, já que a percepção dos pacientes pode não refletir com precisão as alterações reais no número de linfócitos. Por isso, estudos futuros que utilizem exames laboratoriais periódicos ao longo do tempo são essenciais para obter uma avaliação mais precisa da incidência de linfopenia e outros efeitos adversos associados ao uso de fingolimode.

Quanto às infecções, um efeito adverso frequentemente relacionado ao fingolimode devido à sua ação imunossupressora, 34% dos pacientes relataram infecções ou agravamento de doenças recentes. No ensaio TRANSFORMS¹¹, a incidência geral de infecções foi de 51% a 53%, com infecções graves ocorrendo em apenas 0,2% a 1,7% dos pacientes. De acordo com Yamout *et al.*¹³, 21,1% dos pacientes relataram infecções de gravidade leve a moderada. Já o estudo húngaro¹² encontrou uma taxa de 20,13% de infecções, também inferior à prevalência observada.

Em relação à enxaqueca, 29% dos pacientes do atual estudo relataram crises, no ensaio TRANSFORMS¹¹ não foi especificado enxaqueca, mas mencionou cefaleias de maneira geral, onde foram observadas em 23,1% dos pacientes. No estudo húngaro¹², a dor de cabeça foi observada em 4,72% dos pacientes, um dado substancialmente inferior.

Quanto aos problemas oculares ou alterações na visão, 29% dos pacientes relataram esses sintomas, uma taxa significativamente mais alta em comparação com a

incidência de edema macular observada no ensaio TRANSFORMS¹¹ (1% no grupo de 1,25 mg e 0,5% no grupo de 0,5 mg). O estudo húngaro¹², assim como os relatos de Yamout *et al.*¹³ e Alroughani *et al.*¹⁴ não registrou edema macular, o que sugere que as alterações visuais observadas podem não estar diretamente relacionadas a edemas maculares graves, mas a outros tipos de desconforto ocular ou alterações transitórias, mais frequentes.

Em relação às alterações nas enzimas hepáticas, 21% dos pacientes relataram elevação das enzimas hepáticas, um dado alinhado com o perfil esperado de toxicidade hepática do fingolimode. No ensaio TRANSFORMS¹¹, elevações nas enzimas hepáticas foram observadas em 6,5% dos pacientes, uma taxa inferior à encontrada. O estudo húngaro¹² encontrou uma taxa de 10,55%, também abaixo dos resultados observados aqui. Yamout *et al.*¹³ descreveu um aumento em 24,8% dos pacientes (n = 28), valor próximo ao encontrado na presente pesquisa, enquanto Achiron *et al.*¹⁶ observou em 6,8% dos casos (n = 12). Embora as taxas variem, a elevação das enzimas hepáticas continua a ser um efeito adverso relevante, e o monitoramento contínuo da função hepática é essencial.

Em relação às neoplasias, foram identificados três casos de neoplasias, representando 3% da amostra. No ensaio TRANSFORMS¹¹, foram documentados casos de cânceres de pele localizados, como carcinomas basocelulares (0,7%) e melanomas (0,7%) limitados à epiderme, com uma taxa baixa. O estudo húngaro¹² relatou uma incidência de 1,7% de neoplasias, com 12 casos documentados, tanto benignos quanto malignos, como neoplasias cutânea, enquanto não houve nenhum relato de neoplasia ou carcinoma na pesquisa de Alroughani *et al.*¹⁴. Embora a incidência de neoplasias neste estudo seja superior ao dos outros, ainda é um número pequeno para tirar conclusões definitivas sobre uma associação direta com o uso de

fingolimode. Não foi encontrada nenhuma evidência concreta sobre o mecanismo de ação envolvido numa possível relação entre o uso de fingolimode e o desenvolvimento de neoplasias. No entanto, essa conexão pode ser sugerida, considerando que o medicamento pode influenciar a tumorigenicidade por meio de seus efeitos imunossupressores. Devido à imunossupressão induzida pelo medicamento, é fundamental monitorar de forma contínua a saúde dos pacientes, com foco na detecção precoce de tumores, especialmente os cutâneos, devido ao risco aumentado de neoplasias.

No que diz respeito aos problemas cardíacos, no presente estudo, foram observados 11 casos (11%) de complicações cardiovasculares. Em comparação, o ensaio TRANSFORMS¹¹ documentou uma diminuição temporária na frequência cardíaca, ocorrendo dentro de uma hora após a administração inicial do fingolimode. As reduções médias máximas foram de 8 batimentos por minuto no grupo de 0,5 mg. A maioria dos pacientes teve uma redução assintomática na frequência cardíaca de menos de 20 batimentos por minuto. Bradicardia sintomática de leve a moderada foi registrada em 0,7% dos pacientes que receberam 0,5 mg. O estudo húngaro¹² relatou bradicardia de longa duração 9 vezes (1,25%), enquanto de acordo Yamout *et al.*¹³ não foi encontrado casos de bradicardia sintomática ou bloqueio atrioventricular (AV) nos exames de eletrocardiograma (ECG). Da mesma forma, Alroughani *et al.*¹⁴ destacou que nenhum paciente desenvolveu bloqueio AV. Embora a incidência de eventos cardiovasculares observada neste estudo seja maior do que encontrado em ensaios clínicos e na literatura, o número de casos ainda é pequeno, não permitindo conclusões definitivas sobre uma relação direta com o uso de fingolimode. No entanto, devido ao efeito potencial do medicamento sobre o sistema cardiovascular, é

essencial realizar um monitoramento contínuo da saúde cardíaca dos pacientes, com ênfase na detecção precoce de complicações.

Embora o tratamento com fingolimode esteja associado a uma variedade de efeitos adversos, os dados também mostram que a maioria dos pacientes experimenta resultados positivos, indicando que o tratamento pode ser bem tolerado e eficaz. Essa relação positiva entre benefícios e riscos, como observado por Biernacki e outros¹² destaca a necessidade de uma abordagem individualizada, permitindo que médicos e pacientes tomem decisões informadas sobre o uso do medicamento.

Os efeitos adversos foram comparados em relação à idade dos participantes, com o objetivo de identificar possíveis relações ou prevalências de determinados efeitos em diferentes faixas etárias. Essa análise permite compreender melhor se a idade influencia a manifestação e a gravidade dos efeitos adversos, contribuindo para uma avaliação mais aprofundada das experiências dos pacientes, como mostrado na tabela 2. A tabela apresenta a frequência de efeitos adversos por faixa etária, sendo que os quatro respondentes que se confundiram ao preencherem a idade no formulário não puderam ser considerados. Os cálculos estatísticos realizados não indicaram associação significativa entre a idade dos pacientes e os efeitos adversos observados durante o tratamento com fingolimode, considerando um nível de significância de 5% (valor-p < 0,05). Os valores-p para os diferentes efeitos adversos foram os seguintes: redução de linfócitos (0,871), alterações nos exames de fígado (0,317), crises de enxaqueca (0,081), problemas oculares (0,364), problemas cardíacos (0,065), indícios de câncer (0,143) e aumento repentino de doenças ou infecções (0,142). Esses resultados sugerem que a idade não tem impacto significativo sobre a ocorrência desses efeitos adversos durante o tratamento com fingolimode, podendo ocorrer, portanto, em qualquer idade.

Tabela 2 - Frequência efeitos x faixa etária

EFEITOS ADVERSOS	FAIXAS ETÁRIAS						Valor -p
	13 a 21 anos	22 a 30 anos	31 a 39 anos	40 a 48 anos	49 a 57 anos	58 a 66 anos	
Redução no número de linfócitos no sangue durante ou após o tratamento	2	12	18	18	11	4	0,871
Alteração nos exames de fígado	0	6	8	4	3	0	0,317
Crises de enxaqueca	1	6	9	9	1	0	0,081
Problema nos olhos ou alteração na visão	1	3	6	13	3	1	0,364
Problema no coração	1	1	0	3	3	1	0,065
Sinal de crescimento anormal de células (câncer) ou indícios de câncer	0	0	0	3	0	0	0,143
Aumento repentino de doenças ou infecções recentemente	1	8	11	5	4	3	0,142

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Um total de 17 indivíduos, representando 21% da amostra, relataram ter condições pré-existentes ou histórico de saúde relevante. Contudo, é importante ressaltar que 5 dessas respostas foram consideradas inválidas, visto que a resposta era discursiva e

foram colocadas informações não condizentes com a pergunta. Entre as condições mencionadas estão: transtorno bipolar, tireoidite de Hashimoto, infecções recorrentes, enxaqueca, histórico de câncer na família, inflamação da úvea, hipertensão, diabetes tipo 2, hipotireoidismo e histórico de doenças neurológicas e cardiovasculares. Diante desse cenário, não é possível determinar se sintomas como crises de enxaqueca, problemas oculares, alterações na visão ou sinais de crescimento anormal de células (indicativos de câncer) são causados pelo fingolimode ou se são resultado da coexistência de outras condições. Em particular, o histórico de enxaqueca, inflamação na úvea e câncer na família dificultam a distinção entre os efeitos do tratamento e as manifestações dessas doenças pré-existentes.

Com relação às recomendações presentes na bula do medicamento¹⁴, o uso do Cloridrato de Fingolimode deve ser cauteloso quando combinado com atenolol, pois pode haver uma diminuição adicional de 15% na frequência cardíaca, efeito que não ocorre com diltiazem. Terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras, incluindo corticosteroides, também requerem precaução devido ao impacto no sistema imunológico. O fingolimode não é recomendado para pacientes em tratamento com betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio que reduzem a frequência cardíaca ou outras medicações que também diminuem essa frequência, devido ao risco de interações. Antes de iniciar o tratamento, é crucial consultar um cardiologista para avaliar a possibilidade de substituir por medicamentos seguros ou garantir um monitoramento adequado, especialmente durante a fase inicial do tratamento.

Em resposta aos efeitos adversos, os participantes adotaram diversas ações: 6 optaram por acompanhamento médico, 15 realizaram a troca de medicação, 13 usaram outra medicação, 13 não tomaram nenhuma ação, 9 reduziram a frequência

da medicação ou adotaram dias alternados, 8 optaram por outras intervenções e 6 forneceram respostas que não puderam ser claramente classificadas ou estão incorretas. Esses dados revelam uma diversidade nas respostas e nas condições de saúde dos participantes, reforçando o que foi colocado anteriormente de que o acompanhamento do paciente deve ser frequente e as tomadas de decisão devem ser individualizadas.

Ao avaliar essas condutas em relação às recomendações, é importante destacar que a bula do Cloridrato de Fingolimode¹⁴ sugere que os pacientes informem ao médico sobre qualquer alteração em seu estado de saúde ou em manifestações de sintomas graves. No entanto, a bula não fornece orientações específicas sobre as ações que os pacientes devem tomar em resposta a efeitos adversos.

De acordo com o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla" do Ministério da Saúde (2019)¹⁵, após a falha no tratamento de terceira linha ou contraindicações ao fingolimode, a abordagem recomendada é o uso de natalizumabe. Isso destaca a importância de uma avaliação médica adequada, já que a troca de medicação ou intervenções sem orientação não são consideradas as melhores práticas.

É importante citar que algumas respostas no presente estudo apresentaram inconsistências com o que foi perguntado. Essa questão reforça a necessidade de revisão e aprimoramento dos instrumentos de coleta de dados para pesquisas futuras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dados sobre os efeitos adversos do tratamento com fingolimode em pacientes com esclerose múltipla destacou a alta incidência de eventos adversos, com 66% dos participantes relatando redução no número de linfócitos e 34% apresentando

um aumento repentino de infecções. Além disso, os resultados sugerem que há uma preocupação significativa com a suscetibilidade ao desenvolvimento de carcinomas. Entretanto, não é possível determinar com certeza se os sintomas ou o desenvolvimento de carcinomas são causados pelo fingolimode ou se resultam da coexistência de outras condições. Assim, uma avaliação clínica cuidadosa é essencial para entender melhor essa relação e proporcionar um manejo adequado aos pacientes.

Esses resultados ressaltam a necessidade de monitoramento contínuo dos pacientes, com foco em efeitos adversos cumulativos e tardios, além da importância de uma abordagem individualizada. Futuros estudos longitudinais com um maior número de participantes e com realização de exames laboratoriais são essenciais para entender melhor os impactos a longo prazo do fingolimode, além de fortalecer as conclusões e facilitar a identificação de padrões.

A importância desta pesquisa se observa não apenas na ampliação do conhecimento sobre os efeitos adversos do fingolimode, mas também no suporte que pode oferecer à prática clínica e à tomada de decisões por parte dos profissionais de saúde. Isso pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias de monitoramento e intervenções precoces que visem otimizar a segurança e a qualidade de vida dos pacientes com esclerose múltipla. Ao integrar essas evidências na prática clínica, é possível promover um tratamento mais seguro e eficaz, alinhando-se às necessidades específicas dos pacientes e melhorando seu bem-estar geral.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira EML, Souza NA. Esclerose múltipla. Rev Neurocienc [Internet]. 30 Set 1998 [citado 5 Jun 2024];6(3):114-8. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10324>.

2. Soares MSR. Qualidade de vida e esclerose múltipla [Internet]. Porto: Universidade do Porto; Ago 2002 [citado 15 Abr 2024]. 184 p. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/52228/2/29670.pdf>.
3. Braide PVL, Rezende TM, Carmo MS do. Esclerose múltipla: uma revisão de literatura sobre os aspectos gerais da doença. Rev Multidisc. UNDB [Internet]. 28 Dez 2023 [citado 2 Jun 2024]; 3(3). Disponível em: <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/174>.
4. Murúa SR, Farez MF, Quintana FJ. The immune response in multiple sclerosis. Annu Rev Pathol [Internet]. 24 Jan 2022 [citado 7 Nov 2024];17:121-39. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606377/>.
5. Ganhadeiro FMB, Oliveira CRV, Reis BCC. O benefício do uso de fingolimode em pacientes portadores de esclerose múltipla. Rev Elet Acervo Med [Internet]. Abr 2023 [citado em 7 Nov 2024];23(4):e12504. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/370053435>.
6. Roos I *et al*. Comparative effectiveness in multiple sclerosis: a methodological comparison. Mult Scler J [Internet]. 19 Feb 2023 [citado 7 Nov 2024];29(3):326-32. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/13524585231151394>.
7. Souza LMAFD, Batista SRM, CUNHA LAS. Eficácia do Fingolimod na Esclerose Múltipla. In: Sinapse [Internet]. Lisboa (PT): SPN; 2012 [citado 7 Nov 2024];(2):30-4. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Pedro-Abreu-20/publication/264973301>.
8. Brinkmann V *et al*. The Immune Modulator FTY720 Targets Sphingosine 1-Phosphate Receptors. J Biol Chem [Internet]. 14 Jun 2002 [citado 7 Nov 2024];277(24):21453-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967257/>.
9. Cohen JÁ, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. Ann Neurol [Internet]. 1 Mai 2011 [citado 7 Nov 2024];69(5):759-77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21520239/>.
10. Simões MR, Alegria P, Vale J. Segurança e Protocolo de Monitorização do Tratamento com Fingolimod. In: Sinapse [Internet]. Lisboa (PT): SPN; 2012 [citado 7 Nov 2024];12(2):35-45. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/264973301>.
11. Cohen JA *et al*. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med [Internet]. 4 Feb 2010 [citado 7 Nov 2024];362(5):402-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089954/>.
12. Biernacki T *et al*. The safety and efficacy of fingolimod: real-world data from a long-term, non-interventional study on the treatment of RRMS patients spanning up to 5 years from Hungary, Plos One [Internet]. 22 Abr 2022 [citado 7 Nov 2024];14(4):e0267346. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9032373/>.
13. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamin H, Khoury S. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: the experience of an academic center in the Middle East, J Neuroimmunol [Internet]. 26 Out 2015 [citado em 15 Nov 2024]; 289:93-715. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26616877/>.
14. Aroughani R *et al*. Real-world retrospective study of effectiveness and safety of fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis in the Middle East and North Africa (FINOMENA), Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 25 Fev

- 2021[citado em 15 Nov 2024]; 203:106576. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714799/>.
15. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer [Internet]. Brasília: CONITEC; Set 2016 [citado 7 Nov 2024]. 76 p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2016/>.
 16. Achiron A *et al*. Effectiveness, safety and health-related quality of life of multiple sclerosis patients treated with fingolimod: results from a 12-month, real-world, observational PERFORMS study in the Middle East, BMC Neurol [Internet]. 7 Aug 2017 [citado em 15 Nov 2024]; 17(1):150. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784108/>.
 17. Gilenya. Comprimidos 0,56 mg de cloridrato de fingolimode. São Paulo: Novartis Pharma Stein AG, 2024. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/gilenya/>. Acesso em: 13 nov. 2024.
 18. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 493, de 23 de Setembro de 2010. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Esclerose Múltipla. Diário Oficial da União [Internet]. 3 Jun 2019 [citado em 18 Nov 2024]. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2019/08/>.