





Fingolimode para o tratamento de Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente: uma revisão de revisões sistemáticas

Fingolimod for the treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: an revision of systematic reviews

Tácio de Mendonça Lima¹; Tayna Felicissimo Gomes de Souza Bandeira²; Cid Manso de Mello Vianna²; Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui³

¹ Departamento de Farmácia e Administração Farmacêutica; Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ), Brasil.

² Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: taynafelicissimo@id.uff.br

³ Instituto de Saúde Coletiva; Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ), Brasil.

Autor correspondente:

Tácio de Mendonça Lima.

Departamento de Farmácia e Administração Farmacêutica da Universidade Federal Fluminense. R. Dr. Mario Vianna, 523 - Santa Rosa, Niterói - RJ, 24241-000.

E-mail: taciolima@id.uff.br

Como citar:

Lima TM, Bandeira TFGS, Vianna CMM, Mosegui GBG. Fingolimode para o tratamento de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente: uma revisão de revisões sistemáticas. JAFF [Internet]; 2025; 10(4);

Doi: 10.22563/2525-7323.2026.v11.e00xxx.

Recebido em: 05/06/2025

Aceito para publicação em: 07/11/2025

RESUMO

Objetivo: Sintetizar evidências sobre a eficácia e segurança do fingolimode no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). **Método:** Foi realizada uma busca nas bases Medline, Biblioteca Cochrane, EMBASE e LILACS em 18 de fevereiro de 2025. Incluíram-se revisões sistemáticas com metanálises que compararam o fingolimode a outros tratamentos em adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade. A seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica foram feitas por dois autores independentes, com uso das ferramentas Rayyan QCRI, AMSTAR-2 e GRADE. Três estudos foram incluídos. **Resultados:** Em termos de eficácia, duas revisões mostraram que o fingolimode reduziu significativamente a taxa anual de surtos (26% a 48%), e uma apontou redução de cerca de 35% de surtos em 24 meses. Quanto à progressão da incapacidade em 24 meses, não houve diferença relevante entre o fingolimode e os comparadores. Em relação à segurança, uma revisão indicou que os eventos adversos graves foram semelhantes entre o fingolimode e a maioria dos comparadores, com exceção do interferon β -1a. A qualidade metodológica das revisões variou de “criticamente baixa” a “alta”, e a qualidade das evidências, de “muito baixa” a “moderada”. **Conclusão:** O fingolimode mostrou superioridade em relação ao acetato de glatirâmer, interferons β -1a e β -1b e à triflunomida na redução da taxa de surtos, mas não na progressão da incapacidade. Apesar dos resultados favoráveis, estes devem ser interpretados com cautela, pois os dados de eficácia provêm de ensaios clínicos de curto prazo, sem refletir a efetividade ao longo do curso da EMRR.

Palavras-chave: Esclerose múltipla remitente recorrente; Fingolimode; Revisão sistemática

ABSTRACT

Objective: This overview aimed to summarize the evidence of efficacy and safety of fingolimod in the treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). **Method:** A literature search was performed in Medline, the Cochrane Library, EMBASE, and LILACS on 18 February 2025. We included systematic reviews with meta-analyses on the use of fingolimod compared to other treatments in adults with low or moderate activity RRMS. Two authors performed study selection, data extraction, and quality assessment using Rayyan QCRI, AMSTAR-2, and GRADE tools. Three studies were included. **Results:** Regarding efficacy, two reviews showed that fingolimod significantly reduced the annualized relapse rate (by 26% to 48%), and one indicated a reduction of approximately 35% in relapses over 24 months. For disability progression at 24 months, no relevant difference was observed between fingolimod and comparators. Regarding safety profile, one review reported that serious adverse events were similar between fingolimod and most comparators, except for interferon β -1a. The methodological quality of the reviews ranged from “critically low” to “high”, and the quality of the evidence ranged from “very low” to “moderate”. **Conclusion:** Fingolimod demonstrated superiority over glatiramer acetate, interferons β -1a and β -1b, and triflunomide in reducing the relapse rate, but not in preventing disability progression. Despite the favorable results, these findings should be interpreted cautiously, as the efficacy data come from short-term clinical trials and do not reflect long-term effectiveness throughout RRMS.

Keywords: Relapsing-remitting multiple sclerosis; Fingolimod; Systematic review.

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica, neurodegenerativa e inflamatória que compromete a bainha de mielina, afetando comumente jovens adultos.¹ As ocorrências mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação.^{1,2} Como estes sintomas envolvem o sistema nervoso, há possibilidade de dor neuropática, espasticidade, transtorno depressivo, paresia, ataxia, tremores, fadiga, disfunção erétil, intestinal e vesical, bem como infecção vesical.⁵⁻⁷ No mundo, 1,89 milhões de pessoas vivem com EM, com mais de 62.000 novos casos diagnosticados em 2021, com prevalência global de 23,9 casos por 100.000 habitantes.³ No Brasil, a prevalência é de 8,7 a 15 casos a cada 100.000 habitantes com uma grande variação regional (de 1,36 para 27,2 por 100 mil habitantes nas regiões Nordeste e Sul, respectivamente).⁴

A EM apresenta eventos neurológicos isolados que evoluem para uma condição remitente recorrente (EMRR) na maioria dos pacientes, comprometendo sua qualidade de vida ainda em idade produtiva. São indivíduos psicologicamente afetados com possibilidade de exclusão social. Familiares e a sociedade podem também ser impactados, uma vez que a doença gera custos diretos e indiretos, tanto para o paciente quanto para o setor de saúde.^{2,5}

Segundo o Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de EM do Ministério da Saúde, não existe tratamento curativo e a abordagem terapêutica atual tem como objetivo reduzir o risco de surtos e a progressão da incapacidade.^{1,6} A terapia medicamentosa visa a melhora clínica, da capacidade funcional, redução de comorbidades e atenuação de sintomas.⁷

Existem diversas terapias modificadoras da doença disponíveis para tratamento de pacientes com EMRR. Segundo o último Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, na ausência de preocupações específicas relativas a níveis elevados de atividade da doença, recomenda-se iniciar o tratamento com interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer,

interferon β -1a peguilado, fumarato de dimetila ou teriflunomida, pois apresentam um bom perfil de segurança e são mais disponíveis.⁶ Aqueles pacientes que se enquadram nos critérios de EMRR recidivante e altamente ativa ou que apresentam fatores associados a pior prognóstico, opções alternativas são consideradas, como o alemtuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe.

Estudos vêm demonstrando o potencial do fingolimode como opção de primeira linha para tratamento de pacientes com EMRR, apesar de se preconizar um monitoramento cuidadoso devido a vários problemas de segurança, incluindo bradicardia, edema macular, câncer de pele e infecções.⁸⁻¹⁰

As revisões sistemáticas desempenham um papel fundamental no processo de tomada de decisão em saúde, especialmente na promoção da prática clínica baseada em evidências. No entanto, o aumento na sua disponibilidade apresenta um desafio para os profissionais de saúde e tomadores de decisão, destacando a importância de se avaliar criticamente a qualidade metodológica dessas revisões antes que suas recomendações possam ser implementadas de forma segura e eficaz na prática clínica.¹¹

Atualmente, não há nenhum artigo de revisão publicado sobre o uso de fingolimode a outros tratamentos em adultos com EMRR. Portanto, esta revisão teve como objetivo resumir as evidências sobre a eficácia e segurança do fingolimode no tratamento da EMRR de baixa ou moderada atividade e avaliar criticamente a qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

Métodos

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; CRD420251054494). Esta revisão seguiu o *Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews* (PRIOR).¹²

Bases de dados e estratégia de busca

Uma busca abrangente por literatura relevante foi realizada nas bases Medline (PubMed), Biblioteca Cochrane, Embase e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS),

em 18 de fevereiro de 2025. A literatura cinza também foi examinada em busca de qualquer literatura complementar relevante, utilizando o mecanismo de busca Google Acadêmico até os 100 primeiros registros, excluindo patentes e citações, por meio do software Publish or Perish v.8.¹³ Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou data de publicação nas estratégias de busca. As estratégias de busca utilizaram termos descritores MeSH e Emtree ou palavras relacionadas à esclerose múltipla e fígolimode. As estratégias completas de busca para todas as bases podem ser encontradas no Apêndice 1.

Seleção dos estudos

Foram considerados elegíveis os manuscritos que atendessem aos seguintes critérios: 1) adultos diagnosticados com EMRR de baixa ou moderada atividade, sem tratamento prévio (*naïves*); 2) avaliação do efeito do fígolimode comparado ao interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida ou fumarato de dimetila; 3) relato de pelo menos um dos desfechos de interesse referentes à eficácia (Taxa Anual de Surto, Progressão da incapacidade, Número de novas e/ou lesões ativas por ano) e segurança (eventos adversos graves); e 4) revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) com metanálise direta ou indireta. Vale destacar que foram selecionados os desfechos clinicamente mais relevantes para os pacientes. Foram excluídos estudos primários, relatórios técnicos, anais de congressos, outros tipos de revisão, metanálises realizadas sem revisão sistemática, revisões sistemáticas sem metanálises e revisões sistemáticas com metanálise que incluíram outras populações, intervenções, comparadores e desfechos. Os manuscritos obtidos das bases foram inseridos no programa web Rayyan QCRI¹⁴ para exclusão de arquivos duplicados (Fase 1), análise dos títulos e resumos dos artigos (Fase 2) e análise dos artigos completos cujos resumos foram previamente selecionados (Fase 3). Dois revisores analisaram os títulos independentemente os títulos e resumos de todos os estudos identificados e discutiram quaisquer discordâncias até alcançar consenso. Quando não foi possível obter o texto completo, os autores correspondentes foram contatados via e-mail e pela plataforma Researchgate (www.researchgate.net).

Extração dos dados

Os dados foram coletados em uma planilha pré-formatada no Microsoft Excel®, incluindo autor e ano, busca bibliográfica e período, tipo de metanálise, população alvo, intervenção e comparador com regime posológico, medidas de desfecho, modelo estatístico utilizado na metanálise, tamanho do efeito, viés de publicação e fonte de financiamento. Dois revisores independentes extraíram os dados e eventuais discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Além disso, utilizou-se a ferramenta online Elicit (<https://elicit.org/>) para complementar esse processo.

Qualidade metodológica

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2).¹⁵ O AMSTAR-2 é composto por um questionário de 16 itens, cujas respostas são categorizadas como “sim”, “parcialmente sim” ou “não”. A avaliação geral foi baseada nas fraquezas em domínios críticos (itens: 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15) da seguinte forma: “alta”, nenhuma ou uma fraqueza não crítica; “moderada”, mais de uma fraqueza não crítica, mas sem falhas críticas; “baixa”, uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas; e “criticamente baixa”, mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas. Um investigador avaliou os estudos e outro revisou essa avaliação. Qualquer discordância foi resolvida por consenso.

Qualidade das evidências

A qualidade das evidências para cada desfecho mensurado foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).¹⁶ A qualidade das evidências foi classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa, indicando confiança na estimativa do efeito. Inicialmente, a qualidade das evidências começa como alta quando ensaios clínicos randomizados (ECRs) são analisados. Fatores como risco de viés (limitações metodológicas), viés de publicação, indirecionalidade, imprecisão e in-

consistência podem reduzir o nível de evidência do desfecho. Meta-análises indiretas foram avaliadas considerando os ajustes propostos por Salanti et al.¹⁷ O perfil de evidências foi criado a partir de uma avaliação explícita de cada um desses fatores usando o software GRADEpro (<https://gradepro.org/>). Um investigador avaliou os estudos e outro revisou esta avaliação. Qualquer discordância foi resolvida por consenso.

Síntese dos dados

As características das revisões sistemáticas, a avaliação da qualidade metodológica e a qualidade das evidências foram apresentadas por meio de tabelas narrativas e estruturadas. As ideias e conceitos originais dos estudos incluídos foram respeitados. As estimativas do tamanho do efeito provenientes da meta-análise e os intervalos de confiança foram expressos como *odds ratio* (OR), risco relativo (RR) ou *hazard ratio* (HR), conforme relatado pelos autores.

Resultados

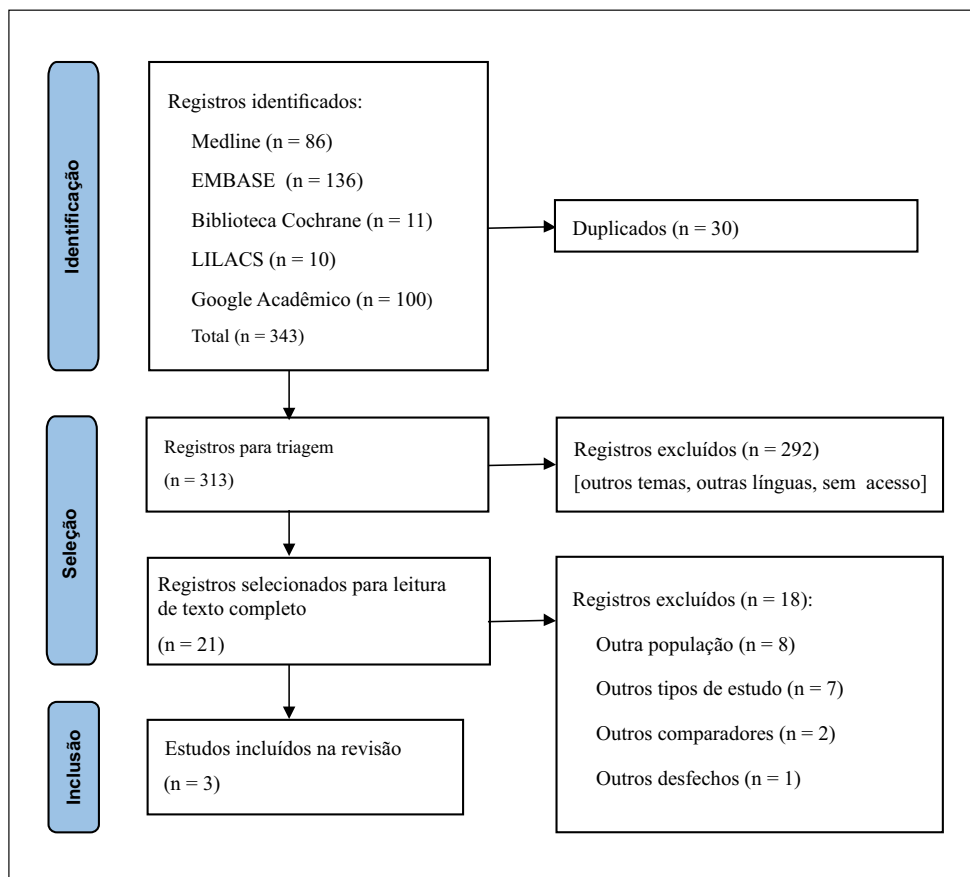
Busca nas bases de dados

Um total de 343 registros potencialmente relevantes foram recuperados das bases de dados. Após a remoção de duplicatas e a análise de títulos e resumos, 292 registros foram excluídos. Os textos completos dos 21 resumos restantes foram avaliados. Desses, apenas 3 revisões sistemáticas com meta-análise foram incluídas nesta revisão.¹⁸⁻²⁰ O fluxograma da busca bibliográfica é apresentado na Figura 1.

Características principais dos estudos incluídos

As características das revisões sistemáticas incluídas estão resumidas na Tabela 1. Todas as revisões realizaram metanálises indiretas. Todos os estudos foram publicados em inglês entre 2012 e 2024, sendo realizados em parceria entre países. Todas as revisões incluíram estudos primários que avaliavam exclusivamente pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com EMRR, com número de indivíduos variando entre 2.244 a 36.541.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Elaborado pelos autores

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas com meta-análises incluídas

Autor, ano	Busca bibliográfica (período)	Tipo de metanálise	País	População-alvo (n)	Intervenção (regime posológico)	Comparador (regime posológico)	Desfechos (tempo de medida)	Fonte de financiamento
Roskell et al., 2012 ¹⁸	Abril de 2010	Indireta	Reino Unido e EUA	Pacientes adultos com EMRR (6.717)	Fingolimode (0,5 mg/dia)	Interferons beta (22 mcg, 44 mcg, 30 mcg, 250 mcg); Acetato de Glatirâmer (20 mg/dia)	TAS (NR)	Novartis Pharmaceuticals US
Hutchinson et al., 2014 ¹⁹	1 de janeiro de 1960 a 15 de novembro de 2012	Indireta	Irlanda, EUA, e República Tcheca	Pacientes adultos de 18-65 anos com EMRR (2.244)	Fingolimode (0,5 mg/dia)	Fumarato de dimetila (240 mg 2x/dia)	TAS (24 meses) e progressão da incapacidade (24 meses).	Biogen Idec
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 ²⁰	21 de setembro de 2021, com atualização em 8 de agosto de 2022	Indireta	NR	Pacientes adultos maiores 18 anos de idade com EMRR (36.541)	Fingolimode (NR)	Acetato de glatirâmer (NR); Interferon beta 1a (NR); Interferon beta 1b (NR); Teriflunomida (NR); Fumarato de dimetila (NR)	TAS (24 meses), surtos (24 meses), progressão da incapacidade (24 meses) e EA grave (NR).	"Ricerca Corrente" do Ministério da Saúde da Itália.

Legenda: EA (Evento Adverso), EMRR (Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente), EUA (Estados Unidos), NR (não relatado), TAS (Taxa Anual de Surtos).

Fonte: Elaborado pelos autores

Fingolimode na dose de 0,5 mg/dia foi a estratégia de intervenção mais comum nas revisões ($n = 2$).^{18,19} Uma revisão não descreveu informação sobre o regime posológico do fingolimode.²⁰ As revisões incluíram estudos com diferentes comparadores, como acetato de glatirâmer, interferon β -1a, interferon β -1b, teriflunomida e fumarato de dimetila. Apenas uma revisão incluiu estudos que utilizaram somente o fumarato de dimetila como comparador.¹⁹

Todas as revisões avaliaram os desfechos de eficácia, enquanto apenas uma avaliou o perfil de segurança do fingolimode em comparação com outros agentes. Uma revisão não informou o momento das medidas para avaliação dos desfechos.¹⁸

Todos os estudos relataram fonte de apoio para a pesquisa; dois receberam financiamento da indústria farmacêutica^{18,19} e um do governo.²⁰

Resultados de eficácia

Todas as revisões sistemáticas incluídas na revisão avaliaram a Taxa Anual de Surtos (TAS). Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)²⁰ observaram que o fingolimode reduziu significativamente o surto em 12 meses em comparação com acetato de glatirâmer (RR: 0,74 [IC 95%: 0,61-0,90]), interferon β -1a (RR: 0,63 [IC 95%: 0,53-0,75]), interferon β -1b (RR: 0,58 [IC 95%: 0,36-0,93]) e teriflunomida (RR: 0,72 [IC 95%: 0,56-0,93]). Roskell et al. (2012)¹⁸ também reportaram uma diferença significativa para diminuição dos surtos em 12 meses entre fingolimode 0,5

mg/dia e diferentes doses de interferons β -1a, como 22 mcg (RR: 0,60 [IC 95%: 0,48-0,76]), 30 mcg (RR: 0,52 [IC 95%: 0,43-0,63]), 44 mcg (RR: 0,65 [IC 95%: 0,53-0,79]) e acetato de glatirâmer (RR: 0,70 [IC 95%: 0,56-0,86]). O estudo de Hutchinson et al. (2014)¹⁹ não apontou diferenças expressivas para redução dos surtos em 12 meses entre fingolimode 0,5 mg/dia e fumarato de dimetila 240 mg 2x/dia (RR: 1,19: [IC 95%: 0,97 - 1,46]).

Para agravamento da incapacidade em 24 meses, Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)²⁰ consideraram que os resultados foram similares entre fingolimode e os demais comparadores: acetato de glatirâmer (RR: 0,93 [IC 95%: 0,70-1,22]), interferon beta-1a (RR: 0,74 [IC 95%: 0,55-1,00]), interferon beta-1b (RR: 0,89 [IC 95%: 0,67-1,19]), teriflunomida (RR: 0,90 [IC 95%: 0,67-1,20]) e fumarato de dimetila (RR: 1,05 [IC 95%: 0,81-1,36]). Esses resultados também foram semelhantes no estudo de Hutchinson et al. (2014),¹⁹ onde comparou fingolimode 0,5mg/dia e fumarato de dimetila 240 mg x2/dia (RR: 0,74 [IC 95%: 0,49 - 1,12]).

Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)²⁰ observaram que o fingolimode diminuiu significativamente os surtos em 24 meses em comparação com o acetato de glatirâmer (RR: 0,64 [IC 95%: 0,55-0,75]), interferon β -1a (RR: 0,64 [IC 95%: 0,54-0,75]), interferon β -1b (RR: 0,64 [IC 95%: 0,56-0,73]), teriflunomida (RR: 0,65 [IC 95%V 0,55 a 0,78]), exceto quando comparado com o fumarato de dimetila (RR: 0,87 [IC 95%: 0,74-1,02]). Os resultados de eficácia são apresentados na tabela 2.

Resultados de segurança

Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)²⁰ não identificaram diferenças significativas entre fingolimode e acetato de glatirâmer (OR: 0,91 [IC 95%: 0,65-1,29]), interferon β -1b (OR: 0,93 [IC 95%: 0,55-1,58]), teriflunomida (OR: 0,74 [IC 95%: 0,47-1,16]) e fumarato de

dimetila (OR: 0,82 [IC 95%: 0,52-1,30]) para eventos adversos graves. O estudo indicou uma redução significativa no número de eventos adversos graves em pacientes tratados com fingolimode em comparação com aqueles que receberam interferon β -1a (OR: 0,71 [IC 95%: 0,51-0,99]). Os resultados de segurança são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados dos desfechos avaliados nas revisões sistemáticas com metanálises sobre fingolimode comparado a outras terapias medicamentosas

Autor, ano	Comparador	Modelo estatístico da metanálise	Efeito combinado [IC 95%]	Viés de publicação	Qualidade da evidência*
TAS (12 meses)					
Roskell et al., 2012	Interferon β -1a (22mcg, 3x semana - SC)	Efeitos aleatórios	RR: 0,60 [IC 95%: 0,48-0,76]	NR	Muito baixa
Roskell et al., 2012	Interferon β -1a (30mcg, 1x semana - IM)	Efeitos aleatórios	RR: 0,52 [IC 95%: 0,43-0,63]	NR	Muito baixa
Roskell et al., 2012	Interferon β -1a (44mcg, 3x semana - SC)	Efeitos aleatórios	RR: 0,65 [IC 95%: 0,53-0,79]	NR	Muito baixa
Roskell et al., 2012	Acetato de glatirâmer (20 mg/dia)	Efeitos aleatórios	RR: 0,70 [IC 95%: 0,56-0,86]	NR	Muito baixa
Hutchinson et al., (2014)	Furamato de dimetila (240 mg 2x/dia)	Efeitos aleatórios	RR: 1,19 [(IC 95%: 0,97-1,46)]	NR	Muito baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1a	Efeitos aleatórios	RR: 0,63 [IC 95%: 0,53-0,75]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1b	Efeitos aleatórios	RR: 0,58 [IC 95%: 0,36-0,93]	NA	Moderada
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Acetato de Glatirâmer	Efeitos aleatórios	RR: 0,74 [IC 95%: 0,61-0,90]	NA	Moderada
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Teriflunomida	Efeitos aleatórios	RR: 0,72 [IC 95%: 0,56-0,93]	NA	Moderada
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Fumarato de dimetila	Efeitos aleatórios	RR: 0,87 [IC 95%: 0,74-1,02]	NA	Baixa
Progressão da incapacidade (24 meses)					
Hutchinson et al., (2014)	Furamato de dimetila (240 mg 2x/dia)	Efeitos aleatórios	RR: 1,05 [IC 95%: 0,81-1,36]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1a	Efeitos aleatórios	RR: 0,74 [IC 95%: 0,55-1,00]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1b	Efeitos aleatórios	RR: 0,89 [IC 95%: 0,67-1,19]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Acetato de Glatirâmer	Efeitos aleatórios	RR: 0,93 [IC 95%: 0,70-1,22]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Teriflunomida	Efeitos aleatórios	RR: 0,90 [IC 95%: 0,67-1,20]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Fumarato de dimetila	Efeitos aleatórios	RR: 1,05 [IC 95%: 0,81-1,36]	NA	Baixa
Surtos (24 meses)					
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1a	Efeitos aleatórios	RR: 0,64 [IC 95%: 0,54-0,75]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1b	Efeitos aleatórios	RR: 0,64 [(IC 95%: 0,56-0,73)]	NA	Moderada
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Acetato de Glatirâmer	Efeitos aleatórios	RR: 0,64 [IC 95%: 0,55-0,75]	NA	Moderada
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Teriflunomida	Efeitos aleatórios	RR: 0,65 [IC 95%: 0,55-0,78]	NA	Moderada
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Fumarato de dimetila	Efeitos aleatórios	RR: 0,87 [IC 95%: 0,74-1,02]	NA	Baixa
EA graves					
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1a	Efeitos aleatórios	OR: 0,71 [IC 95%: 0,51-0,99]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Interferon β -1b	Efeitos aleatórios	OR: 0,93 [IC 95%: 0,55-1,58]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Acetato de Glatirâmer	Efeitos aleatórios	OR: 0,91 [IC 95%: 0,65-1,29]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Teriflunomida	Efeitos aleatórios	OR: 0,74 [IC 95%: 0,47-1,16]	NA	Baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	Fumarato de dimetila	Efeitos aleatórios	OR: 0,82 [IC 95%: 0,52-1,30]	NA	Baixa

*The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Legenda: EA (eventos adversos), NA (não apresentado), NR (não relatado), OR (odds ratio), RR (risco relativo).

Fonte: Elaborado pelos autores

Qualidade metodológica

Todos os estudos possuíam um desenho “a priori”, indicando a existência de um protocolo ou aprovação ética. Dois estudos realizaram seleção e extração de dados em duplicata, resolvendo as discordâncias por meio de discussão. Todos os estudos realizaram uma revisão abrangente da literatura, incluindo pelo menos duas bases de dados eletrônicas, termos para estratégia de busca e uma busca complementar. Todas as revisões incluíram ECRs e descreveram as características dos participantes e as intervenções; apenas um estudo forneceu uma lista dos estudos excluídos após avaliação do texto completo.²⁰ A qualidade dos estudos incluídos em todas as revisões sistemáticas foi avaliada e documentada utilizando ferramentas validadas. Todas as revisões explicam o risco de viés dos estudos individuais ao discutir os resultados da revisão ou ofereceram uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada. Apenas uma revisão avaliou o viés de publicação dos desfechos principais, porém não apresentou os dados no manuscrito.²⁰ Apenas um estudo divulgou explicitamente possíveis conflitos de interesse, e todos eles forneceram informações sobre a fonte de financiamento para a revisão sistemática.²⁰

Este artigo de revisão identificou que duas revisões sistemáticas apresentavam qualidade geral criticamente baixa em seus resultados e uma apresentou

qualidade geral alta. A qualidade metodológica das revisões está apresentada na Tabela 3.

Qualidade da evidência

Na comparação entre fingolimode e interferon β -1a, a certeza da evidência foi classificada como baixa para os desfechos de taxa anualizada de surtos sem especificação de posologia, surtos em 24 meses, progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves. Para os desfechos de TAS com doses específicas de interferon β -1a 22 mcg (3 vezes por semana, via subcutânea), 30 mcg (1 vez por semana, via intramuscular) e 44 mcg (3 vezes por semana, via subcutânea), a certeza da evidência foi classificada como muito baixa.

Na comparação entre fingolimode e interferon β -1b, acetato de glatirâmer e teriflunomida, a certeza da evidência foi classificada como moderada para os desfechos de taxa anualizada de surtos e surtos em 24 meses. No entanto, foi considerada muito baixa para progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves.

Ao comparar-se o fingolimode e fumarato de dimetila, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados: taxa anualizada de surtos, surtos em 24 meses, progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves. A qualidade da evidência das revisões está apresentada na Tabela 2.

Tabela 3. Resultados da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas com metanálises utilizando a ferramenta AMSTAR-2.

	AMSTAR-2 item																Qualidade no geral
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Roskell et al., 2012	S	PS	S	S	S	N	N	S	PS	N	S	S	S	S	N	N	Criticamente baixa
Hutchinson et al., 2014	S	PS	S	PS	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	N	N	Criticamente baixa
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

Tradução livre: 1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO; 2. O relato continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relato justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? 3. Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos dos estudos incluídos? 4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura? 5. Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata? 6. Os autores realizaram a extração dos dados em duplicata? 7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa pela exclusão? 8. Os autores descrevem os estudos incluídos com detalhamento adequado? 9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? 10. Os autores da revisão reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? 11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos? 12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências? 13. Os autores da revisão explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? 14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? 15. Se foi realizada uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? 16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles tenham recebido para a realização da revisão?

Interpretação: criticamente baixa (mais de uma falha crítica), baixa (uma falha crítica), moderada (mais de uma falha não crítica) e alta (nenhuma ou uma falha não crítica). * Itens críticos.

Legenda: N (não), PS (parcialmente sim), S (sim). **Fonte:** Elaborado pelos autores

Discussão

Não foram identificados outros artigos de revisão que tenha proposto revisão de revisões sistemáticas com metanálises de ECR avaliando fingolimode em comparação a outras terapias medicamentosas para EMRR, esta é a primeira revisão de revisões sistemáticas com metanálises de ECR que avalia o fingolimode em comparação com outras terapias medicamentosas para EMRR. O fingolimode demonstrou eficácia e segurança superior à maioria dos comparadores para surtos em 12 e 24 meses. Porém, apenas três revisões sistemáticas foram publicadas sobre o tema até a data desta publicação. Além disso, a qualidade da evidência para os principais desfechos de eficácia e segurança foi, em geral, classificada como muito baixa a moderada, destacando a necessidade de mais pesquisas para aumentar a confiança na estimativa do efeito.

Fingolimode pode ser uma opção alternativa como terapia em pacientes adultos diagnosticados com EMRR, de baixa ou moderada atividade, virgens de tratamento. O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,²¹ o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*²² e a *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*²³ da Nova Zelândia recomendaram o uso do fingolimode no tratamento de pacientes EMRR, com critérios bem estabelecidos e diferenciados. Porém, uma revisão sistemática sobre custo-efetividade e custo-utilidade sobre os medicamentos modificadores da doença da EMRR apontou que o fingolimode não foi considerado custo-efetivo, além de estar associado a menor em anos de vida ajustados por qualidade (QALY) em comparação com outras alternativas, como o fumarato dimetila.²⁴ Esta revisão enfatiza que os resultados de custo-efetividade frequentemente apresentam características específicas de cada país, uma vez que os dados sobre tratamento e custos de saúde podem divergir substancialmente entre os países e os QALYs podem variar entre diferentes contextos. Assim, é importante considerar o impacto orçamentário no sistema de saúde para o financiamento do tratamento, além da existência de critérios clínicos bem definidos para sua utilização.

Todas revisões sistemáticas incluídas neste artigo de revisão conduziram metanálise indiretas (em

rede), permitindo a comparação simultânea da eficácia ou segurança de múltiplas intervenções.²⁵ No entanto, preocupações em relação à metanálise em rede devem ser consideradas, como a heterogeneidade dos estudos incluídos, a violação do princípio da transitividade e as estimativas indiretas potencialmente enviesadas, que podem reduzir a robustez e a confiabilidade dos resultados.²⁶ Dessa forma, recomenda-se a realização de estudos que avaliem comparações diretas entre os principais desfechos de eficácia e segurança.

Dois revisões sistemáticas incluídas nesta revisão foram classificadas como criticamente baixas e uma como alta qualidade metodológica, segundo os critérios de avaliação crítica da ferramenta AMSTAR-2. É importante destacar que as duas revisões classificadas com qualidade criticamente baixa foram publicadas anteriormente (em 2012 e 2014) à atualização da ferramenta AMSTAR-2. Por outro lado, a revisão avaliada com qualidade alta foi publicada em 2024 e seguiu as recomendações da Colaboração Cochrane, amplamente reconhecida como referência de excelência metodológica.²⁸

Entre os aspectos que precisam ser aprimorados nas revisões classificadas como de qualidade criticamente baixa, observou-se a ausência de uma lista dos estudos excluídos após a leitura dos textos completos (item 7 da ferramenta AMSTAR-2). Essa informação é essencial para garantir a transparência e a reprodutibilidade do processo de revisão,²⁸ podendo ser facilmente incluída como material suplementar eletrônico do artigo. Além disso, nenhuma das duas informou as fontes de financiamento dos estudos primários incluídos (item 10 da ferramenta AMSTAR-2) e não declararam potenciais conflitos de interesses ou financiamento para sua realização (item 16 da ferramenta AMSTAR-2), levantando preocupações sobre potenciais conflitos de interesse não declarados que possam comprometer a imparcialidade dos resultados, uma vez que estudos financiados pela indústria farmacêutica tendem a relatar resultados e conclusões mais favoráveis à eficácia do que aqueles não financiados ou financiados por outras fontes.^{29,30} Por fim, o viés de publicação não foi relatado e/ou avaliado, podendo distorcer o corpo de evidências disponíveis.³¹

A presente revisão demonstrou que há espaço para aprimorar os estudos futuros sobre o uso do

fingolimode em pacientes com EMRR. ECRs de longo prazo são essenciais para fornecer evidências sobre a eficácia e segurança desses tratamentos, além dos 12 a 24 meses atualmente estudados. A inclusão de desfechos humanísticos, como qualidade de vida, pode contribuir para uma visão mais abrangente dos benefícios clínicos associados à terapia. Análises estratificadas em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com diferentes níveis de gravidade da doença, também seriam valiosas para identificar quem pode se beneficiar mais de cada tratamento. Por fim, é necessário conduzir mais revisões sistemáticas sobre o tema, com maior rigor metodológico na realização e no relato, de modo a fortalecer a base de evidências e apoiar a tomada de decisão clínica.

Esta revisão apresenta algumas limitações. Alguns estudos podem não ter sido identificados por não estarem indexados nas bases de dados pesquisadas ou por terem sido publicados em sites de instituições ou agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Além disso, os critérios de exclusão aplicados às revisões sistemáticas sem metanálise e a outros desfechos clínicos podem ter levado à omissão de revisões sobre este tema. Por fim, não foi possível realizar uma análise quantitativa devido à heterogeneidade entre as populações, intervenções e desfechos das revisões incluídas.

Conclusão

Os achados mostram superioridade do fingolimode em relação ao acetato de glatirâmer, interferons β -1a e β -1b e à teriflunomida na redução da taxa de surtos em 12 e 24 meses mas não na progressão da incapacidade da EMRR. Não foram observadas diferenças significativas nos desfechos de eficácia entre o fingolimode e o fumarato de dimetila. Em relação aos EA graves, o fingolimode apresentou perfil de segurança semelhante ao das demais terapias comparadas, exceto em relação ao interferon β -1a, que esteve associado a uma maior frequência desses eventos.

Apesar dos resultados favoráveis, estes devem ser interpretados com cautela, pois os dados de eficácia provêm de ensaios clínicos de curto prazo, sem refletir a efetividade ao longo do curso da EMRR.

Contribuição dos autores:

Todos os autores tiveram acesso completo a todos os dados do estudo e assumem responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. CMMV, GBGM e TML: planejamento do estudo. TFGSB e TML: coletaram os dados do estudo. TFGSB e TML: analisaram e interpretaram os dados. TML: escreveu a primeira versão do manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito e aprovaram sua publicação.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Financiamento

Não houve financiamento.

Declaração de Disponibilidade de dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Editor responsável:

Pablo de Moura Santos

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada em Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 08, de 12 de setembro de 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (EM). Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
2. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(8):e37297. doi: 10.1097/MD.00000000000037297.
3. Khan G, Hashim MJ. Epidemiology of multiple sclerosis: global, regional, national and sub-national-level estimates and future projections. *J Epidemiol Glob Health*. 2025;15:21. doi: 10.1007/s44197-025-00353-6.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [citado 2025 jan 3]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>

5. Paz-Zulueta M, Parás-Bravo P, Cantarero-Prieto D, Blázquez-Fernández C, Oterino-Durán A. A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102162. doi: 10.1016/j.msard.2020.102162.
6. Marques VD, Passos GRD, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(8):539-554. doi: 10.1590/0004-282X20180078.
7. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2024;403(10422):183-202. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3.
8. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435. doi: 10.1016/j.msard.2024.105435.
9. Gasperini C, Centonze D, Conte A, Gallo P, Lugaresi A, Patti F, et al. Personalized therapy in multiple sclerosis: an Italian Delphi consensus. *J Neurol.* 2025;272(6):428. doi: 10.1007/s00415-025-13173-2.
10. Niino M, Isobe N, Araki M, Ohashi T, Okamoto T, Ogino M, et al. Clinical practice guidelines for multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease 2023 in Japan. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;90:105829. doi: 10.1016/j.msard.2024.105829.
11. Siegfried N, Mbuagbaw L. Systematic reviews and meta-analysis. In: Detels R, et al., editors. *Oxford textbook of global public health.* Oxford: Oxford University Press; 2021. doi: 10.1093/med/9780198816805.003.0038.
12. Gates M, Gates A, Pieper D, Fernandes RM, Tricco AC, Moher D, et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ.* 2022;378:e070849. doi: 10.1136/bmj-2022-070849.
13. Harzing AW [Internet]. Publish or Perish. Disponível em: <https://harzing.com/resources/publish-or-perish>.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
16. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors [Internet]. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.* Disponível em: <https://gdt.grade-pro.org/app/handbook/handbook.html>.
17. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e99682. doi: 10.1371/journal.pone.0099682.
18. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):767-780. doi: 10.1185/03007995.2012.681637.
19. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(4):613-627. doi: 10.1185/03007995.2013.863755.
20. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;1(1):CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub3.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis.* London: NICE; 2021.

22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation – Plain Language Version Fingolimod. Ottawa: CADTH; 2011.
23. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). PHARMAC NZ notification – 2015-12-04 – multiple sclerosis. Wellington: PHARMAC; 2016.
24. Gallehzan NA, Khosravi M, Jamebozorgi K, Mir N, Jalilian H, Soleimanpour S, et al. Cost-utility and cost-effectiveness analysis of disease-modifying drugs of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Health Econ Rev.* 2024;14(1):12. doi: 10.1186/s13561-024-00478-7.
25. Watt J, Del Giovane C. Network meta-analysis. *Methods Mol Biol.* 2022;2345:187-201. doi: 10.1007/978-1-0716-1566-9_12.
26. Ades AE, Welton NJ, Dias S, Phillippo DM, Caldwell DM. Twenty years of network meta-analysis: continuing controversies and recent developments. *Res Synth Methods.* 2024;15(5):702-727. doi: 10.1002/jrsm.1700.
27. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health-care interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
28. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2019. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>.
29. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.
30. Hansen C, Lundh A, Rasmussen K, Hróbjartsson A. Financial conflicts of interest in systematic reviews: associations with results, conclusions, and methodological quality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):MR000047. doi: 10.1002/14651858.MR000047.pub2.
31. Lin L, Chu H, Murad MH, Hong C, Qu Z, Cole SR, Chen Y. Empirical comparison of publication bias tests in meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2018;33(8):1260-1267. doi: 10.1007/s11606-018-4425-7.

Este é um artigo publicado em acesso aberto sob a licença Creative Commons do tipo BY



Apêndice 1. Estratégias de buscas utilizadas nas bases de dados pesquisadas.

PubMed:

#1 “Multiple Sclerosis”[Mesh] OR “Multiple Sclerosis” OR MS OR “Disseminated Sclerosis” OR “Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting”[Mesh] OR “Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis” OR “Relapsing Remitting Multiple Sclerosis” OR “Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis” OR “Remitting Relapsing Multiple Sclerosis” OR “Acute Relapsing Multiple Sclerosis” OR “insular sclerosis” OR “sclerosis multiplex” OR “RR-multiple sclerosis” OR RRMS

#2 “Fingolimod Hydrochloride”[Mesh] OR Fingolimod OR FTY-720 OR FTY720 OR “FTY 720” OR Gilenya OR Gilenia OR imusera OR lognif

#3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]

#4 #1 AND #2 AND #3

EMBASE

#1 ‘multiple sclerosis’/exp OR ‘chariot disease’ OR ‘disseminated sclerosis’ OR ‘insular sclerosis’ OR MS OR ‘sclerosis multiplex’ OR ‘sclerosis, disseminated’ OR ‘sclerosis, insular’ OR ‘sclerosis, multiple’ OR ‘multiple sclerosis’ OR ‘relapsing remitting multiple sclerosis’/exp OR ‘multiple sclerosis, relapsing-remitting’ OR ‘RR multiple sclerosis’ OR ‘relapsing-remittent MS’ OR ‘relapsing-remittent multiple sclerosis’ OR ‘relapsing-remittent MS’ OR ‘relapsing-remittent multiple sclerosis’ OR ‘remittent-relapsing MS’ OR ‘remittent-relapsing multiple sclerosis’ OR ‘remittent-relapsing MS’ OR ‘remittent-relapsing multiple sclerosis’ OR ‘RR-multiple sclerosis’ OR RRMS OR ‘relapsing remitting multiple sclerosis’

#2 ‘fingolimod’/exp OR ‘2 (4 octylphenethyl) 2 aminopropane 1, 3 diol’ OR ‘2 amino 2 (4 octylphenethyl) propane 1, 3 diol’ OR ‘2 amino 2 [2 (4 octylphenyl) ethyl] 1, 3 propanediol’ OR ‘2 amino 2 [2 (4 octylphenyl) ethyl] 1, 3 propanediol hydrochloride’ OR ‘2 amino 2 [2 (4 octylphenyl) ethyl] propane 1, 3 diol’ OR ‘2 amino 2 hydroxymethyl 4 (4 (octyl) phenyl) butanol’ OR ‘bonaxon’ OR ‘chantico’ OR ‘efigalo’ OR ‘fenoxa’ OR ‘fimidigo’ OR ‘fingod’ OR ‘fingolimod hydrochloride’ OR ‘fingolimod lauryl sulfate’ OR ‘fty 720’ OR ‘fty720’ OR ‘gilenia’ OR ‘gilenya’ OR ‘golgimec’ OR ‘imusera’ OR ‘inzolfi’ OR ‘lognif’ OR ‘ro 7079904’ OR ‘ro7079904’ OR ‘tasenso’ OR ‘tasenso odt’ OR ‘tdi 132’ OR ‘tdi132’ OR ‘fingolimod’

#3 ‘systematic review’/de OR ‘systematic review (topic)’/de OR ((‘comprehensive’:ti,ab,kw OR ‘mapping’:ti,ab,kw OR ‘methodology’:ti,ab,kw OR ‘scoping’:ti,ab,kw OR ‘systematic’:ti,ab,kw) AND (‘search’:ti,ab,kw OR ‘searched’:ti,ab,kw OR ‘searches’:ti,ab,kw OR ‘studies’:ti,ab,kw) AND (‘cinahl’:ti,ab,kw OR ‘cochrane’:ti,ab,kw OR ‘embase’:ti,ab,kw OR ‘psycinfo’:ti,ab,kw OR ‘pubmed’:ti,ab,kw OR ‘medline’:ti,ab,kw OR ‘scopus’:ti,ab,kw OR ‘web of science’:ti,ab,kw OR ‘bibliographic review’:ti,ab,kw OR ‘bibliographic reviews’:ti,ab,kw OR ‘literature review’:ti,ab,kw OR ‘literature reviews’:ti,ab,kw OR ‘litera-

ture search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'meta analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'meta analyses':ti,ab,kw OR 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'meta analytic':ti,ab,kw OR 'meta analytical':ti,ab,kw OR 'meta analytics':ti,ab,kw OR 'meta analyze':ti,ab,kw OR 'meta analyzed':ti,ab,kw OR 'meta regression':ti,ab,kw OR 'metaanalyses':ti,ab,kw OR 'metaanalysis':ti,ab,kw OR 'metaanalytic':ti,ab,kw OR 'metaanalyze':ti,ab,kw OR 'metaanalyzed':ti,ab,kw OR 'meta-regression':ti,ab,kw OR 'network meta analyses':ti,ab,kw OR 'network meta analysis':ti,ab,kw OR 'indirect treatment comparison':ti,ab,kw OR (('indirect':ti,ab,kw OR 'indirectly':ti,ab,kw OR 'mixed':ti,ab,kw) AND ('treatment':ti,ab,kw OR 'treatments':ti,ab,kw OR 'intervention':ti,ab,kw OR 'interventions':ti,ab,kw OR 'therapeutic':ti,ab,kw OR 'therapeutics':ti,ab,kw) AND ('comparison':ti,ab,kw OR 'comparisons':ti,ab,kw) AND ('bayesian':ti,ab,kw AND 'statistical':ti,ab,kw OR 'bayesian statistics':ti,ab,kw)) OR 'adaptive clinical trial (topic)'/de OR 'adaptive clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'early termination of clinical trial'/de OR 'equivalence trial (topic)'/de OR 'equivalence trial'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'multicenter study'/de OR 'non-inferiority trial'/de OR 'phase 1 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pragmatic trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'superiority trial'/de OR 'multicenter study':ti,ab,kw OR 'phase i':ti,ab,kw OR 'phase ii':ti,ab,kw OR 'phase iii':ti,ab,kw OR 'phase iv':ti,ab,kw OR 'phase 1':ti,ab,kw OR 'phase 2':ti,ab,kw OR 'phase 3':ti,ab,kw OR 'phase 4':ti,ab,kw OR ((randomised OR randomized) NEAR/7 trial*) OR (controlled NEAR/3 trial*) OR (clinical NEAR/2 trial*) OR ((single:ti,ab,kw OR doubl*:ti,ab,kw OR tripl*:ti,ab,kw OR treb*:ti,ab,kw) AND (blind*:ti,ab,kw OR mask*:-ti,ab,kw)) OR '4 arm':ti,ab,kw OR 'four arm':ti,ab,kw

#4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

LILACS

#1 MH:"Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis" OR MS OR "Disseminated Sclerosis" OR MH:"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis" OR "insular sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "RR-multiple sclerosis" OR RRMS

#2 MH:"Fingolimod Hydrochloride" OR Fingolimod OR FTY-720 OR FTY720 OR "FTY 720" OR Gilenya OR Gilenia OR imusera OR lognif

Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees

#3 ("multiple sclerosis" OR MS OR "sclerosis disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "acute fulminating multiple sclerosis" OR "relapsing remitting multiple sclerosis" OR "remitting relapsing multiple sclerosis" OR "acute relapsing multiple sclerosis"):ti,ab,kw

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees

#6 (fingolimod OR "fingolimod hydrochloride" OR FTY-720 OR FTY720 OR "FTY 720" OR Gilenya OR Gilenia OR imusera OR lognif):ti,ab,kw

#7 #5 OR #6

#8 #4 AND #7

#9 Filter Cochrane Review AND Cochrane Protocols

Google Acadêmico

("Multiple Sclerosis" OR MS OR "Disseminated Sclerosis" OR "insular sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "RR-multiple sclerosis" OR RRMS) AND (Fingolimod OR Gilenya OR Gilenia) AND (review)