



CURSO DE MEDICINA

HUGO OLIVEIRA POLITO BARRETO

**MODULADORES DA ESFINGOSINA 1 FOSFATO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA:
Uma Revisão Sistemática**

SALVADOR

2023

Hugo Oliveira Polito Barreto

**MODULADORES DA ESFINGOSINA 1 FOSFATO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA:
Uma Revisão Sistemática**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no quarto ano de Medicina.

Orientador(a): Juliana Fraga Vasconcelos

Salvador

2023

RESUMO

Introdução Os esfingolipídios são uma classe de moléculas lipídicas que participam ativamente do processo inflamatório, atuando entre outras funções, na migração de linfócitos para circulação. A esclerose múltipla é uma doença desmielinizante, incurável, que acomete o sistema nervoso, podendo trazer diferentes manifestações clínicas, como perda da visão, parestesias, espasticidade, comprometimento motor, fadiga e disartria. O tratamento clínico para a esclerose múltipla consiste na melhora dos sintomas clínicos do paciente, levando a uma redução do número de remissões e da gravidade dos sintomas mas por se tratar de uma doença com participação ativa do processo inflamatório, imunomoduladores são indicados. **Objetivo** Revisar a literatura científica sobre a eficácia do tratamento com imunomoduladores da via da S₁P na Esclerose Múltipla. **Metodologia** Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura, onde foram incluídos ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 5 anos, que comparavam os resultados do tratamento de 1ª linha da esclerose múltipla com o tratamento a base do imunomodulador da S₁P. Os pacientes incluídos tinham entre 18-60 anos, com esclerose múltipla de acordo com os critérios de McDonald de 2010, com lesões sugestivas de esclerose múltipla ao exame de ressonância magnética e com pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade entre 0 e 5,5. Os desfechos primários analisados foram a redução da taxa anual de recaída, e a melhoria da cognição dos pacientes. Para elaboração revisão sistemática foi utilizada o PRISMA. Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos foi usada a ferramenta CONSORT e para avaliar o risco de viés foi utilizado o RoB2. **Resultados** Foram analisados cinco artigos que se encaixavam em todos os critérios de inclusão, com um total de 3855 pacientes. Os imunomoduladores da S₁P utilizados foram Ozanimod, com dosagem de 0,5mg e 1mg, Ponesimod 2mg e Fingolimod 0,5mg. Os achados nesses estudos mostram que o tratamento a base dos imunomoduladores da S₁P apresentaram uma redução da taxa anualizada de recaídas e redução do número e tamanho das lesões sugestivas de esclerose múltipla na ressonância magnética, quando comparados ao tratamento padrão. **Conclusões** Diante do exposto conclui-se que a utilização dos imunomoduladores da S₁P foram mais eficazes do que o tratamento de primeira linha para reduzir remissões clínicas da doença, aparecimento de lesões sugestivas de EM ao exame de imagem e tornando mais lento o declínio cognitivo. De forma que tais evidências fortalecem a indicação de seu uso na esclerose múltipla.

Palavras chave: Esclerose múltipla, imunomodulador, receptor da S₁P, eficácia.

ABSTRACT

Introduction Sphingolipids are a class of lipid molecules that actively participate in the inflammatory process, acting, among other functions, in the migration of lymphocytes to the circulation. Multiple sclerosis is a demyelinating, incurable, inflammatory disease mediated by the central nervous system, which can bring different clinical manifestations, such as vision loss, paresthesias, spasticity, motor impairment, fatigue and dysarthria. Clinical treatment for multiple sclerosis consists of improving the patient's clinical symptoms, leading to a reduction in the number of remissions and the severity of symptoms. **Objectives** To compare the benefits brought about as a result of standard treatment with those brought about by the use of S1P immunomodulators in multiple sclerosis. **Methodology** This is a Systematic Review of the literature, which included Randomized Clinical Trials from the last 5 years, which compared the results of the 1st line treatment of multiple sclerosis with the treatment based on immunomodulators. Patients included were aged 18-60 years, with multiple sclerosis according to the 2010 McDonald criteria, with lesions suggestive of multiple sclerosis on MRI examination, and with an Expanded Disability Status Scale score between 0 and 5.5. The primary outcomes are reduction in the annual rate of relapse, in 4 of the selected articles, and in one it is the improvement of the patient's cognition. To prepare a systematic review, PRISMA was used. To assess the methodological quality of the articles, the CONSORT tool was used, and to assess the risk of bias, RoB2 was used. **Results** Five articles were found that met all inclusion criteria. Sixty-one articles were excluded due to exclusion criteria, such as being duplicated, being beyond the 5-year period, not addressing the subject of the review, not evaluating efficacy, as they dealt with the pediatric population. In these five articles, they aggregate a total of 3855 patients. The inhibitors used were Ozanimod, with a dosage of 0.5mg and 1mg, Ponesimod 2mg and Fingolimod 0.5mg. The findings in these studies show that treatment based on S1P immunomodulators reduced the annualized rate of relapses and reduced the number and size of lesions suggestive of multiple sclerosis on magnetic resonance imaging. **Conclusions** In view of the above, it is concluded that the use of S1P immunomodulators was more effective than first-line treatment in reducing clinical remissions of the disease, the appearance of lesions suggestive of MS on imaging and slowing down cognitive decline.

Keywords: Multiple sclerosis, immunomodulator, S1P1 receptor, efficacy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVO	6
2.1	Geral	6
2.2	Específicos	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	7
4	METODOLOGIA	14
4.1	Desenho do estudo	14
4.2	Amostra a ser estudada	14
4.3	Bases de dados e Estratégia de busca	14
4.4	Critérios de elegibilidade	15
4.5	Variáveis e planejamento de análise	15
4.6	Avaliação da qualidade metodológica	15
4.7	Etapas da coleta de dados	16
4.8	Aspectos éticos	16
5	RESULTADOS	16
5.1	Seleção e características gerais dos estudos	16
5.2	Traçados Metodológicos dos Estudos	19
6	DISCUSSÃO	30
7	CONCLUSÃO	34
	Referências	35

1 INTRODUÇÃO

Os esfingolipídios são uma classe de moléculas lipídicas que fazem parte da membrana plasmática das células eucarióticas e em algumas células procaríotas, sendo que entre as suas principais características temos a insolubilidade em água. Tais moléculas foram descritas em 1880, e desde então, mais de 300 tipos já foram identificados e mais de mil estruturas possíveis. Elas são ubíquas em células eucarióticas, sendo metabólitos bioativos com relevante participação em diversos processos celulares, como sinalização celular, proliferação celular, crescimento, sobrevivência, tráfego de células, integridade vascular e epitelial. Além disso, também medeia as respostas das células aos danos, incluindo apoptose e senescência, onde possui participação crucial da esfingosina-1-fosfato (S₁P). Diante disso, ficou evidente a participação dos esfingolipídios em respostas patológicas, como no processo inflamatório e câncer. Com essas descobertas, surgiu o interesse em compreender como alterações nas vias destas moléculas podem ser utilizadas para o controle e tratamento do processo inflamatório característicos de certas doenças.¹

Os lipídios podem apresentar diversas estruturas, como ácidos graxos, gliceróis, glicolipídeos, gorduras, esteroides e os esfingolipídios. Todos esses lipídeos possuem formato e funções diferentes, sendo que os esfingolipídeos, presentes na membrana celular, possuem função estrutural. Eles estão presentes ao longo da membrana e possuem uma estrutura básica formada por uma porção polar e uma cauda apolar.^{1,2} Para além do seu papel estrutural, também funcionam como moléculas sinalizadoras, regulando diversos processos celulares, incluindo o processo inflamatório, através da indução de mediadores pró-inflamatórios.³

A biossíntese dos esfingolipídeos irá acontecer através de uma série de reações entre moléculas, que irão ocorrer primeiramente no retículo endoplasmático e, as últimas reações, no complexo de Golgi. No fim dessas reações, é formada a N-acil-esfingosina, chamada de ceramida, que pode ser convertida em esfingosina pela ação das ceramidases. A esfingosina por sua vez, pode ser fosforilada pela ação das

esfingosinas quinases, gerando a S₁P, que pode ser desfosforilada, formando novamente a esfingosina.^{1,3,4}

A S₁P vai atuar como mensageiro intra e extracelular, atuando em uma diversidade de funções celular, podendo ser tanto em processos fisiológicos, quanto patológicos.⁵ A S₁P possui 5 receptores: S₁P1 – S₁P5 e após sua ligação a um desses receptores, media o processo inflamatório, estimulando translocação de células T para o sítio inflamatório, tendo atividade vasoconstritora e participando da produção de citocinas, por exemplo.^{3,5}

Na Esclerose Múltipla (EM), os imunomoduladores dos esfingolipídios possuem um papel essencial no controle da doença, tendo em vista que ela é uma doença neuroinflamatória crônica, autoimune, que culmina na degradação da bainha de mielina. Assim, surgiu a hipótese de que a imunomodulação promovida pela inibição da ação da S₁P poderia retardar a degradação da mielina causadora dos sintomas, o que foi comprovado por diversos estudos^{6,7}.

Portanto, de acordo com estudos prévios, não há dúvidas sobre a participação dos esfingolipídios em diversas doenças inflamatórias, assim como na própria EM, doença de Parkinson, colite ulcerativa, entre outras. Com base no exposto, esse estudo visa revisar a literatura acerca do uso de moduladores da via da S₁P na EM, a fim de trazer evidências científicas que fortaleçam a indicação de seu uso.^{4,8,9}

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Revisar a literatura científica sobre a eficácia do tratamento com imunomoduladores da via da S₁P na Esclerose Múltipla.

2.2 Específicos

Não se aplica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Esclerose múltipla

A EM é uma doença desmielinizante, incurável, inflamatória e imunomediada que atua sobre o sistema nervoso, acometendo adultos jovens entre 20 e 50 anos.¹⁰ Sua etiologia ainda não é muito bem esclarecida, no entanto, sabe-se que há a influência de fatores genéticos e ambientais. Apesar de não ser uma doença comum, sua prevalência tem aumentado cada vez mais, tendo uma prevalência média no Brasil de 8,69/ 100.000 habitantes.^{10,11}

As manifestações clínicas decorrentes da perda da mielina incluem, perda da visão, comprometimento motor e sensitivo, fadiga, parestesias, dificuldade na articulação das palavras e disfunção vesical. Como não há exames específicos para identificação da doença, o diagnóstico se dá através dos critérios de McDonald, que inclui diversos sinais como, número de remissões da doença, lesões hipersinais na ressonância magnética T1 com contraste sugestivas de EM e exame do líquido com o intuito de afastar outras causas.^{8,11,12}

A frequência das remissões da doença irá ajudar na classificação do tipo de EM que o paciente apresenta, como remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), Síndrome Clinicamente Isolada (CIS) e secundariamente progressiva (EM-SP). A EM-RR é a forma mais comum da doença e é caracterizada por crises que acontecem ao acaso gerando novos sintomas ou agravamentos daqueles que já existiam.^{7 10}

O tratamento medicamentoso atual consiste principalmente na melhora clínica do paciente visando reduzir o número de remissão e o abrandamento da gravidade dos

sintomas. Neste sentido, para retirar o paciente da crise e acelerar a sua recuperação, é administrado corticosteroides em pulsoterapia. No entanto, também devem ser administrados medicamentos modificadores do curso da doença.^{13,14}

No Sistema Único de Saúde (SUS) a 1ª linha de tratamento consiste em: Beta-interferonas, glatirâmer ou fumarato de dimetila. Caso haja uma falha terapêutica ou falta de adesão tratamento, é permitido trocar por outra classe de medicamento da primeira linha. Caso nenhuma classe de medicamento de primeira linha tenha resposta, é permitido a troca pelo Fingolimode, um imunomodulador do S₁P.¹¹

Os esfingolipídios

Os esfingolipídios são substâncias lipídicas, e possuem insolubilidade em água. Os lipídios podem ter diversos modelos de estruturas, podendo ser ácidos graxos, gliceróis, glicolipídios, gorduras, esteroides e os esfingolipídios. Todas essas estruturas possuem diferentes funções e classificações, podendo ser responsáveis pelo armazenamento de energia ou ter função estrutural. Os esfingolipídios, presentes nas membranas biológicas, possuem função estrutural, estando presentes em todas as células eucariontes.¹

Essas moléculas são componentes onipresentes nas membranas celulares, representando cerca de 20% da massa total de lipídios de membrana. Eles funcionam como moléculas de sinalização para regular diversos processos celulares, como proliferação celular, crescimento, sobrevivência, tráfego de células imunes, integridade vascular e epitelial e inflamação. Além disso, inclui a indução da expressão de vários mediadores inflamatórios, incluindo da neuroinflamação.⁴

Em relação a sua estrutura, os esfingolipídios possuem uma diversidade muito grande de possíveis estruturas. No entanto, classificamos a partir de modificações de uma estrutura básica, que é uma porção polar, composta por um aminoálcool, e uma cauda

apolar, a cadeia longa de carbonos. A esfinganina, esfingolípido que apresenta a estrutura mais simples e é o precursor de todos os esfingolípídios, possui uma estrutura composta por um grupo amina ligado no carbono 2, dois grupos hidroxilas ligados aos carbonos 1 e 3 e uma cadeia carbônica composta por 18 átomos de carbono.¹ Os esfingolípídios são divididos em 4 subclasses, de acordo com a sua estrutura e com a União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (IUBMB – International Union of Biochemistry and Molecular Biology), sendo elas as bases esfingoides, ceramidas, glicosilceramidas e glicosilinositolfosforilceramidas.¹

Vias de síntese dos esfingolípídios

A biossíntese dos esfingolípídios irá ocorrer em quatro estágios, sendo o primeiro estágio a síntese da amina de 18 carbonos, a esfinganina, a partir de palmitol-CoA e serina. A partir daí, todos os esfingolípídeos podem ser sintetizados. O segundo estágio, acontecerá um acoplamento de um ácido graxo por uma ligação amida, resultando em N-acilesfinganina, ou diidroceramida. Em seguida, o terceiro estágio é constituído de uma dessaturação da porção esfinganina, formando N-acil-esfingosina, chamada de ceramida. A ceramida por sua vez, pode ser convertida em diversos esfingolípídios, como a esfingomielina, glucosilceramida, ceramida-1- fosfato e a esfingosina. Tendo como foco a esfingosina, ela será formada pela ação das ceramidases, e em seguida, a esfingosina pode ser fosforilada pelas esfingosinas quinases, gerando S₁P, que pode ser desfosforilada, regenerando esfingosina, pela ação das fosfatases (Figura 1).²

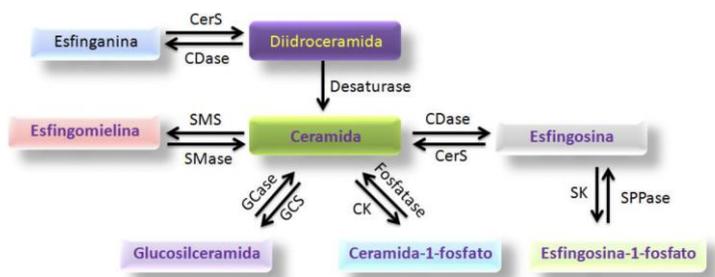


Figura 1. Metabolismo dos esfingolipídios: interconversão dos esfingolipídios bioativos. CerS – ceramida sintase, CDase – ceramidase, CK – ceramida quinase, GCase – glucosilceramidase, GCS – glucosilceramida sintase, SK – esfingosina quinase, SMase – esfingomielinase, SMS – esfingomielina sintase, SPPase – esfingosina fosfato fosfatase.

Fonte: de Oliveira Fredi AR, Tinoco LW, 2015. . *Sphingolipids: Bioactive metabolites and models for drug design*. Revista Virtual de Química. 2015 Jul 1;7(4):1384–401.

Comentado [JV1]: Ref completa nasref e não aqui. Excluir ode amarelo

Essas vias vão acontecer no espaço intracelular, devido a presença de enzimas e outras moléculas para auxiliar no processo. As primeiras etapas irão acontecer no retículo endoplasmático liso, e as últimas etapas, que é o acoplamento dos grupos polares no quarto estágio, irá acontecer no complexo de Golgi. Nessa via, o NADPH vai fornecer o poder redutor, os ácidos graxos entram como seus derivados CoA ativados e a fosfatidilcolina vai atuar como doadora de fosfolina na síntese de esfingomielina.²

Esfingosina – 1 – fosfato (S₁P)

A esfingosina-1-fosfato (S₁P) é um esfingolipídeo gerado a partir da fosforilação da esfingosina pela esfingosina quinases, as isoformas SphK1 e SphK2. Após formado, a S₁P pode ser degradada pela S₁P fosfatase ou S₁P liase como parte da via do esfingolipídeo.³ Em sua forma fosforilada, S₁P, vai atuar como mensageiro intra e extracelular, atuando na sinalização celular e em processos patológicos, como

proliferação celular, sobrevivência celular, invasão celular e angiogênese, após se ligar a qualquer um de seus cinco receptores acoplados a proteína G através do mecanismo de ação autócrino e parácrino.^{5,15}

Receptores da S₁P e suas vias de sinalização

A S₁P, esfingolípido de membrana, mesmo possuindo um mecanismo de ação principalmente extracelular, ela também tem ação intracelular, ao se ligar a 5 subtipos de receptores acoplados a proteína G (Figura 2). Entre estes, temos receptores que são expressos por tipos diversos de células, como os S₁P1-3, e existem tipos de receptores que são restritos a alguns tipos de células específicas, como S₁P4-5, encontrados nas células linfocitárias, hematopoiéticas, pulmão e em tratos de substância branca do tecido nervoso. A interação entre a S₁P, e o seu respectivo receptor, irá regular vários processos celulares, através de vários mecanismos de ação como migração, adesão e endocitose. Os receptores podem regular processos fisiológicos e patológicos, através da proliferação celular, diferenciação celular, migração celular, quimiotaxia e estabilidade vascular.^{9,15}

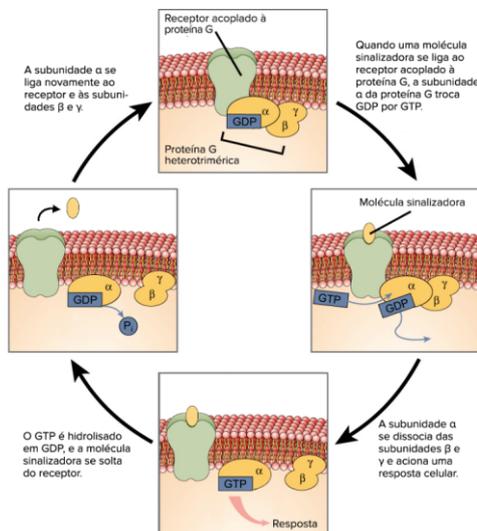


Figura 2. Vias de sinalização celular por receptores acoplados a proteína G da S₁P.
Fonte: Ann Clark M. e cols. Imagem modificada de “*Signaling molecules and cell receptors: Figure 5*” de OpenStax College, [Biology](#), 2018.

Comentado [JV2]: Autor e ano

A S₁P atua de maneira autócrina ou parácrina para gerar uma gama de respostas celulares e moleculares, incluindo sobrevivência celular, inibição da apoptose, estimula vasodilatação, promove migração das células T e proliferação celular.³ No entanto, todos esses processos celulares iram acontecer de acordo com o tipo celular ou com o tipo de receptor, e para cada interação, teremos respostas biológicas diferentes.

S₁P1

S₁P1 está presente em vários compartimentos celulares, como membrana plasmática, núcleo e região perinuclear, e embora seja expresso na maioria dos tecidos e células imunes, seus níveis mais altos estão nas células B CD19 e cerebelo. Quando a S₁P se liga ao receptor S₁P1 nas células do sistema imune, vai estimular a translocação de células T do baço, linfonodos, e outros órgãos linfoides secundários para o sangue e a linfa, mecanismo controlado por essa interação. Isso foi demonstrado através de um estudo com camundongos com deleção fetal de S₁P1, onde os roedores apresentaram um bloqueio na saída de timócitos maduros de timo, resultando de um defeito na resposta quimiotática, e por isso, há redução nos níveis de células T CD4+ e CD8+.⁴ Portanto, conclui-se que o bloqueio da ativação da via envolvendo a S₁P1, leva o aprisionamento de linfócitos nos órgãos linfoides secundários, impedindo que eles se desloquem em direção ao tecido inflamado.¹⁵

Além disso, estudos concluem que a expressão desse receptor foi aumentada em pacientes portadores de doenças como câncer de tireóide e neoplasia, metástase linfática em tumores, artrite reumatoide, hemorragia.¹⁶

S₁P2 e S₁P3

O receptor S₁P2, bem como o S₁P1, é amplamente expresso em uma gama de tecidos humanos, células musculares lisas, mastócitos derivados de medula óssea de camundongo e linfócitos T. Além disso, estudos feitos com camundongos, relataram que aqueles que nasceram sem o receptor S₁P2 ocasionalmente tiveram convulsões letais no começo da vida, demonstrando que esse receptor desempenha um papel no desenvolvimento da excitabilidade neuronal, também estando envolvido no bom funcionamento dos sistema auditivo e vestibular.^{15,16}

O receptor S₁P3 está presente em grande quantidade no coração, rim, baço, pulmão, intestino, porém, como a sua deleção genética não resulta em um fenótipo óbvio, ainda não se sabe ao certo a sua função específica. No entanto, sabe-se que regula diversas funções cardiovasculares no adulto.¹⁵

S₁P4

O S₁P4 é predominantemente expresso em células linfocitárias e hematopoiéticas. Esse receptor está envolvido em vários processos biológicos, como quimiotaxia e a regulação da produção de citocinas a partir das células T. O receptor S₁P4 está presente nas células dendríticas, células envolvidas na quimiotaxia e secreção de citocinas. Ademais, a S₁P4 media os efeitos imunossupressores da S₁P, inibindo a secreção de citocinas como IL-4, IL-2 e IFN-gama, enquanto aumenta a secreção da citocina supressora nas células T, como a IL-10.^{15,16}

Em estudos envolvendo modelo animal e em estudo de ensaio clínico randomizado, foi observado que a deficiência desse receptor ou o seu bloqueio farmacológico, impactou positivamente na redução do processo inflamatório, sendo observado uma melhora do quadro de colite. Dessa forma, esse receptor pode representar um alvo interessante para influenciar o curso dessa doença.^{9,15}

S₁P5

A S₁P5 está presente nas células endoteliais e nas células da barreira hematoencefálica, estando envolvido na integridade da barreira. Com base na literatura científica sobre esse receptor, não existe conclusão a respeito do seu papel específico nessa função, mas a partir de estudos em animais com ausência desse receptor foi observado uma redução do número de células *natural killers* na periferia e aumento desse número em linfonodos e medula óssea.⁹

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura científica.

4.2 Amostra a ser estudada

Foram coletados artigos que se encaixam no modelo de Ensaio Clínico Randomizado, durante os anos de 2018 a 2023, de acordo com a disponibilidade literária do tema. Tais artigos, foram produzidos com dados de pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que possuíam esclerose múltipla e que foram tratados através do uso de moduladores da esfingosina-1-fosfato (S₁P), comparados ao tratamento padrão.

4.3 Bases de dados e Estratégia de busca

A busca de dados foi realizada nas fontes de dados eletrônicas PubMed/Medline, *Cochrane Library*, Embase e Scielo, através da busca pela combinação dos descritores em saúde, mostrados pelo Descritores em Ciências de Saúde (DECS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

Os termos pesquisados nas bases de dados foram: *Sphingosine 1 Phosphate Receptor Modulators*; *Sphingosine Receptor Modulators*; *S1P modulators*; *S1P antiinflammatory*; *S1P agents, anti-inflammatory*; *S1P agents, anti-inflammatory* e seus

correlatos na língua portuguesa. Associado a esses descritores, foram usados os operadores booleanos *OR* e *AND*.

4.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos trabalhos em inglês e português. Não ser avaliados artigos de ensaios clínicos randomizados cujo objetivo primário é avaliar a eficácia de medicamentos imunomoduladores da via da S₁P em pacientes maiores de 18 anos com doença inflamatória em comparação com o tratamento padrão.

Foram excluídos os artigos sobre relato de casos, série de casos, revisão sistemática, metanálise, *scoping review* e *letters*. Além desses, foram excluídos artigos cujos títulos ou resumos não correspondam a temática central do trabalho, estudos que não respondam ao objetivo principal da pesquisa, artigos cujo objetivo não avaliem a eficácia dos medicamentos, estudos em que a intervenção englobe a associação de outros medicamentos e estudos em que não compare com o tratamento padrão.

4.5 Variáveis e planejamento de análise

As variáveis extraídas dos estudos foram: nome do primeiro autor, ano da publicação, país, tamanho da amostra, período de realização da pesquisa, descrição dos pacientes participantes, tempo de intervenção, doença/condição dos pacientes participantes, modulador da esfingosina 1 fosfato que foi utilizado, posologia do medicamento, via de administração, esquema de tratamento utilizado, idade dos pacientes, efeitos adversos ao medicamento e desfecho. Os dados dos artigos foram tabulados em uma planilha Excel e descritos por distribuição absoluta e relativa.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica

Para elaboração dessa revisão sistemática, foi utilizado o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹⁷ como referência. Para avaliar o risco de viés, foi utilizado a ferramenta Rob2 (ANEXO 1). A qualidade

metodológica dos artigos será avaliada de acordo com a ferramenta CONSORT¹⁸ e serão considerados artigos de qualidade da evidência aceitável, que são aqueles que contemplaram pelo menos o nível moderado. ^{18,19}

4.7 Etapas da coleta de dados

Os trabalhos foram identificados por um autor que realizou a leitura dos seus títulos e resumos, avaliando-os de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos que não apresentaram resumos, foram excluídos antes da leitura completa. Os artigos cujo resumo não era suficiente para a avaliação dos critérios de elegibilidade, foram triados pela leitura completa, para concluir quanto a sua inclusão no estudo. Após serem triados, os textos completos dos artigos foram acessados por outro autor independente, confirmando a inclusão dos estudos na revisão sistemática.

4.8 Aspectos éticos

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa.

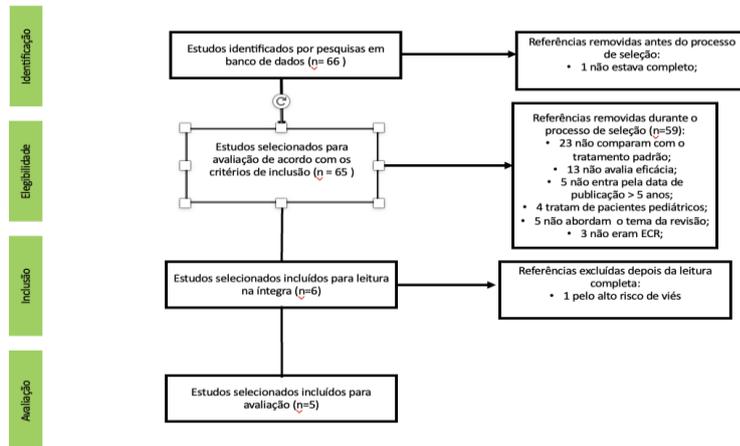
5 RESULTADOS

5.1 Seleção e características gerais dos estudos

Inicialmente foram identificados 66 estudos, sendo 1 excluído por duplicidade. Desses artigos, 65 possuíam o texto completo e foram selecionados para elegibilidade. Em seguida, 59 não corresponderam aos critérios de inclusão, em sua maioria por não comparar com o tratamento padrão (Figura 3).

Após avaliação do risco de viés pela ferramenta Rob2, um artigo foi excluído pois apresentou alto risco de viés. A inclusão final desta revisão sistemática consistiu em cinco artigos envolvendo 3855 participantes adultos com esclerose múltipla. ¹⁹

Figura 3. Fluxo de Seleção dos Estudos



Além da avaliação do risco de viés, foi feita a análise da qualidade metodológica dos artigos selecionados através da ferramenta CONSORT (do Inglês, Consolidated Standards of Reporting Trials), com o resultado apresentado no Quadro 1.¹⁸

Quadro 1. Análise dos artigos pela ferramenta Consort.

	Kappos e cols. (2021) ²⁰	Comi e cols. (2019) ¹³	Cohen e cols. (2019) ²¹	DeLuca e cols. (2021) ²²	Butzkueven e cols. (2020) ²³
1	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde
2	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
3	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Amarelo
4	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo
5	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
6	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde
7	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Verde
8	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho
9	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Vermelho
10	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Vermelho
11	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Vermelho
12	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo
13	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo
14	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde
15	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
16	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
17	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo
18	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde
19	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho
20	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
21	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
22	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
23	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
24	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
25	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Pontos:	21,5	22,5	22	22	16,5

Legenda: Verde = 1 ponto; Amarelo = 0,5 pontos; Vermelho = 0 pontos;

5.2 Traçados Metodológicos dos Estudos

As características gerais dos estudos estão elencadas no Quadro 2. O estudo de Comi e cols (2019)²⁴ e Cohen e cols (2019)²¹ foram os estudos que abrangeram o maior tamanho amostral, com 1346 e 1313 participantes respectivamente. Esses dois estudos, também possuíam o mesmo objetivo primário: comparar a eficácia do Ozanimod com o interferon beta 1a. No estudo de DeLuca et al (2021)²², foram utilizados os dados dos mesmos pacientes do estudo de Cohen e cols (2019), no entanto, avalia um desfecho alternativo.

A maioria dos estudos selecionados para a revisão, com exceção de Butzkueven e cols (2020), atingiram o tamanho amostral necessário para que se obtenha um valor de p , no desfecho primário, inferior a 0,05. Nesse artigo, a amostra não atingiu o tamanho adequado por decisão do patrocinador, que encerrou o estudo por lentidão na inscrição.²³

Quadro 2. Características gerais dos estudos

Autor / Ano de publicação	Tamanho amostral	Tempo de seguimento	Objetivos
<i>Kappos e cols. (2021)</i> ²⁰	1133 pacientes	108 semanas	Comparar eficácia do ponesimod com a teriflunomida em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva.
<i>Comi e cols (2019)</i> ¹³	1346 pacientes	108 semanas	Comparar o ozanimod com o interferon beta - 1a na esclerose múltipla recorrente.
<i>DeLuca e cols. (2021)</i> ²²	1346 pacientes	54 semanas	Comparar os efeitos do modulador do receptor de S1P ozanimod vs interferon B-1a intramuscular em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente
<i>Butzkueven e cols (2020)</i> ²³	63 pacientes	36 semanas	Comparar a eficácia do natalizumabe e do fingolimode em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente ativa.
<i>Cohen e cols (2019)</i> ²¹	1313 pacientes	108 semanas	Confirmar a segurança e eficácia do ozanimod em comparação ao interferon beta-1a em indivíduos com esclerose múltipla remitente recorrente.

Não houve diferenças significativas em relação a faixa etária escolhida para a amostra, sendo entre 18-60 anos. Todos os artigos utilizaram dos mesmos critérios para estabelecer o diagnóstico de esclerose múltipla, o critério diagnóstico de McDonald de 2010 e com curso remitente desde o seu início. Esse critério é usado para o diagnóstico de Esclerose Múltipla e utiliza critérios clínicos, resultados de

exames de imagem e laboratoriais.¹³ A faixa etária e os critérios de inclusão estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Características referentes as amostras dos estudos.

<i>Autor / Ano</i>	<i>Faixa etária</i>	<i>Crítérios de Inclusão</i>
<i>Kappos e cols. (2021)²⁰</i>	18-55 anos	Pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade entre 0 e 5,5 e atividade recente da doença por ressonância magnética ou clínica.
<i>Comi e cols. (2019)¹³</i>	18-55 anos	Pacientes com lesões cerebrais sugestivas de EM, pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade entre 0 e 5,0 e pelo menos uma recidiva nos últimos 24 meses.
<i>DeLuca e cols. (2021)²²</i>	18-55 anos	Pacientes com lesões cerebrais sugestivas de EM, pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade entre 0 e 5,0 e pelo menos uma recidiva nos últimos 12 meses.
<i>Butzkueven e cols (2020)²³</i>	18-60 anos	Pacientes sem tratamento prévio com imunomoduladores de esfingolípídios, novas lesões no exame de RM e pontuação da Escala Expandida do Estado de Incapacidade entre 0 e 5,5.
<i>Cohen e cols (2019)²¹</i>	18-55 anos	Pacientes com lesões cerebrais sugestivas de EM, pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade entre 0 e 5,0 e pelo menos uma recidiva nos últimos 12 meses.

O tratamento de primeira linha para esclerose múltipla primária progressiva utilizado foi o interferon beta 1a via intramuscular, em 3 artigos analisados, enquanto a teriflunomida e o natalizumabe foram utilizados por pacientes em dois estudos. A comparação da eficácia foi realizada entre o tratamento padrão e os

imunomoduladores da via da S₁P, sendo o Ozanimod o imunomodulador mais utilizado, seguido pelo Ponesimod e o Fingolimode (Quadro 4).

Quadro 4. Intervenções utilizadas nos estudos.

Autor/ Ano	Intervenções utilizadas
<i>Kappos e cols. (2021)²⁰</i>	Intervenção: Ponesimod 20mg uma vez ao dia durante 108 semanas, começando com 2mg e aumento gradual além do placebo*. Controle: Teriflunomida 14mg uma ao dia durante 108 semanas além do placebo.
<i>Comi e cols. (2019)¹³</i>	Grupo 1: Ozanimod 0,5 mg via oral uma vez ao dia mais o placebo durante 108 semanas. Grupo 2: Ozanimod 1 mg via oral uma vez ao dia mais o placebo durante 108 semanas. Controle: tratamento a base do interferon beta-1a intramuscular semanal 1 a 30ug e mais o placebo.
<i>DeLuca e cols. (2021)²²</i>	Intervenção: Ozanimod 1 mg via oral uma vez ao dia durante 54 semanas e mais o placebo. Controle: Interferon beta intramuscular semanal 1 a 30 ug durante 54 semanas e mais o placebo.
<i>Butzkueven e cols (2020)²³</i>	Intervenção: Fingolimode 0,5 mg uma vez ao dia por até 52 semanas e mais o placebo. Controle: Natalizumabe intravenoso aberto 300 mg a cada 4 semanas por até 58 semanas e mais o placebo.
<i>Cohen e cols (2019)²¹</i>	Grupo 1: Ozanimod 0,5 mg via oral uma vez ao dia durante 54 semanas e mais o placebo. Grupo 2: Ozanimod 1 mg via oral uma vez ao dia durante 54 semanas e mais o placebo. Controle: Interferon beta intramuscular semanal 1 a 30 ug durante 54 semanas e mais o placebo.

A taxa de recidiva anualizada bruta ou ajustada foi o desfecho primário a ser avaliado em 3 dos 5 artigos selecionados. Essa taxa, ela pode ser calculada, quando constante, usando o método pessoa-ano, onde se divide o número de todas as recaídas observadas entre todos os participantes pelo período total do acompanhamento.¹²

No estudo de Kappos e cols (2021)²⁰, foi registrado uma redução de 30% da taxa de remissão da doença, melhoras dos sintomas de fadiga, redução da média de número de lesões novas ativas por ano e um igual risco de progredir para incapacidade após 4 meses quando comparado ao grupo controle, que fez o tratamento com Teriflunomida.²⁰

No entanto, o estudo de Butzkueven e cols (2020), apesar de não conseguir fazer a avaliação do desfecho primário devido à falta de dados, foi demonstrado a análise dos desfechos secundários, onde percebemos que o número médio de novas lesões ativamente inflamadas realçadas com Gadolínio foi 70% menor no grupo Natalizumabe do que no grupo fingolimode após 12 semanas (Quadro 5). Ademais, ao longo de 24 semanas, o acúmulo de novas lesões ao exame de ressonância magnética com contraste foi menor entre o grupo com natalizumabe e eles foram menos propensos do que os pacientes tratados com fingolimode a desenvolver mais de uma lesão.²³

Quadro 5. Comparação em relação aos desfechos avaliados.

<i>Kappos e cols. (2021)</i>				
<i>Desfechos</i>		Intervenção (ponesimod)	Controle (teriflunomida)	Valor de p
<i>Primário</i>	Taxa anualizada de recaídas	0,202 (0,173 – 0,235)	0,290 (0,254 – 0,331)	< 0,001
<i>Secundários</i>	Valor médio da mudança da última avaliação em comparação com a primeira – Escore FSIQ – RMS.	-0,01 (-1,60 até 1,58)	3,56 (1,96 – 5,16)	=0,002
	Média do valor cumulativo de novas lesões ativamente inflamadas por ano	1,405 (1,215 – 1,62)	3,164 (2,757 – 3,63)	< 0,001
	Pacientes que confirmaram incapacidade	5, 57 (10,1)	7 70 (12,4)	0,29

<i>Butzkueven e cols (2020)</i>						
	Desfechos	Intervenção	Controle	Valor de p		
<i>Primário</i>	Probabilidade cumulativa de desenvolver novas lesões T1 Gd+ ao longo do estudo, %	≥ 1	57,99	40,68	0,126	
		≥ 2	48,48	11,54	0,007	
		≥ 3	41,38	10,02	0,016	
<i>Secundário</i>	Número de pacientes com novas lesões em T1 Gd+ levando em consideração a linha de base e a semana 24 do tratamento (%).	24 (53.3%)	16 (34%)		0,062	
	O número de lesões T2 novas/recém-aumentadas na semana 24 por paciente	1,9	1,3		0,263	
	Diferença no volume das lesões T1/T2 na semana 24	3,3	0,1		0,053	

Os estudos de Cohen e cols (2019) e Comi e cols (2019) fizeram a comparação de grupos diferentes com linhas de base semelhantes, que foram submetidos ao mesmo tratamento. ^{21,24} No estudo de Cohen e cols (2019), os pacientes que foram submetidos ao tratamento com Ozanimod 1 mg tiveram as menores taxas de anualizada de recaídas entre todos os estudos. Já o outro teve resultado pior, mas a

dose utilizada era metade, 0,5mg, obtendo melhores resultados que o grupo tratado com o interferon beta-1a.²¹ Quando comparado ao estudo de Giancarlo Comi, percebe-se que os resultados são similares, onde foi alcançada a menor taxa anualizada de recaída, que foi no grupo submetido ao tratamento de Ozanimod 1mg, com uma taxa anualizada de recaída de 0,18 (Quadro 6).

Quadro 6. Comparação dos artigos com a mesma intervenção

<i>Cohen e cols (2019)</i>						
<i>Desfechos</i>		Grupo 1	Grupo 2	Controle	Valor de P	
<i>Primário</i>	Taxa anualizada de recaídas até o mês 24 do tratamento	0,22 (0,18 - 0,26)	0,17 (0,14 - 0,21)	0,28 (0,23 - 0,32)	Grupo 1 - Valor de P = 0,0167	Grupo 2 - Valor de P < 0,0001.
	<i>Secundário</i>	Número médio de lesões novas / recém aumentadas em T2 durante 24 meses	2,09 (1,74 - 2,51)	1,84 (1,52 - 2,21)	3,18 (2,64 - 3,84);	Grupo 1 - valor de p = 0,0001
	Número médio de lesões realçadas com gadolinium.	0,20 (0,13 - 0,30)	0,18 (0,12 - 0,27)	0,37 (0,26 - 0,54)	Grupo 1 - valor de p = 0,003	Grupo 2 - valor de

					p = 0,0006
<i>DeLuca e cols(2021)</i>					
<i>Primário</i>					
	Mudança no score de dígitos e símbolos (SDMT) em comparação com a linha de base após 12 meses de tratamento	1,3	Apenas 1 intervenção	-0,1	Valor de p = 0,0051
<i>Secundário</i>					
	Número de remissões anualizadas até o mês 12 do tratamento	Em quem teve melhora do SDMT: 1,2;	Em quem teve piora do SDMT: 1,3;	Em quem teve melhora do SDMT: 1,2;	Em quem teve piora do SDMT: 1,3;
<i>Comi G. et al. (2019)¹³</i>					
<i>Desfechos</i>		Grupo 1	Grupo 2	Controle	Valor de P

<i>Primário</i>	Taxa					Grupo 1	
	anualizada de	0,24	(0,19	0,18	(0,14	– 0,35	– valor
	recaídas até o	– 0,34)	0,24)		(0,28	–	de p =
	mês 24 do				0,44)		0,0013
	tratamento					Grupo 2	
						– valor	
						de p <	
						0,0001	
<i>Secundário</i>	Número	2,14	(1,78	1,47	(1,20	– 2,84	Grupo 1
	médio de	– 2,58)	1,78)		(2,33	–	– valor
	lesões novas /				3,45)		de p =
	recém						0,0032
	aumentadas					Grupo 2	
	em T2 até o					– valor	
	mês 12					de p <	
						0,0001	
	Número	0,29	(0,20	0,16	(0,11	– 0,43	Grupo 1
	médio de	– 0,42)	0,24)		(0,30	–	– valor
	lesões				0,64)		de p =
	realçadas						0,0182
	com gadolínio					Grupo 2	
	até o mês 12					– valor	
						de p <	
						0,0001	

6 DISCUSSÃO

A EM é uma doença desmielinizante, de caráter progressivo e incurável. Não possui uma etiologia muito bem conhecida, no entanto, sabe que tem influência de fatores genéticos e acomete quase 3 milhões de pessoas no mundo. Apesar dos investimentos na área, a cura ainda não foi alcançada. Nesse trabalho foi compilado dados de estudos clínicos com a utilização da inibidores da via da S₁P. Dentre os primeiros a ser liberado pela ANVISA foi o Fingolimode, entretanto existem outros imunomoduladores da S₁P, como o Ozanimod e o Ponesimod.^{7,10,13}

Comentado [JV3]: Conferir nome, com e ou sem e

Em relação ao tempo de seguimento, quatro dos cinco estudos selecionados decidiram estudar a amostra por um período superior a um ano, provavelmente, por se tratar de uma doença crônica é necessário um tempo significativo para avaliar os resultados da medicação, sobretudo a longo prazo por se tratar de uma medicação de uso contínuo. O único estudo que teve uma duração menor que 1 ano foi o de Butzkueven e cols. (2020)²³, que estava planejado para durar 68 semanas, mas por decisão do financiador do estudo, foi encerrado antes do prazo planejado com 36 semanas.²³

A indicação dos moduladores da S₁P é para o tratamento de adultos que apresentem os tipos recorrentes da EM, portanto, só foram analisados pacientes com esse tipo de esclerose múltipla e faixa etária escolhida foi entre 18 e 60 anos. Ademais, não foram selecionados pacientes com idade superior a 60 anos devido a epidemiologia da doença, que afeta principalmente entre 18-60 anos.^{7,20-24}

Todos os artigos analisados utilizaram pontuações numa faixa pré-estabelecida da Escalada Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) como o mesmo critério de inclusão. A EDSS, é um método utilizado para medir os déficits neurológicos dos pacientes com esclerose múltipla. Nesta escala, são avaliadas as funções visual, motora, tronco cerebral, sensibilidade, coordenação, esfíncteres e mental. Quanto maior a pontuação, maior o déficit neurológico, considerando que a escala é de 0 a

10. Não tiveram diferenças significativas entre as pontuações escolhidas como critério de inclusão para os estudos, sendo aceito nos estudos todos os pacientes com pontuação na EDSS entre 0 e 5,5. Provavelmente a escolha dessa pontuação foi vetar pacientes em fases avançadas da esclerose múltipla da pesquisa, tendo em vista que pacientes em fases mais avançadas da doença são mais difíceis de apresentar respostas ao tratamento.^{7,13,14}

Dos artigos analisados, três optaram pelo uso do Ozanimod como comparador ao tratamento de primeira linha da esclerose múltipla. O Ozanimod, é um medicamento com alta afinidade de ligação aos receptores da S₁P que atua na regulação do tráfego de linfócitos, células relevantes do sistema imune. Apesar do mecanismo de ação exato não ser totalmente compreendido, sabe-se que pode evitar a neurodegeneração e neuroinflamação no sistema nervoso central. Isto acontece, pois, a estimulação dos receptores de esfingosina 1-fosfato compromete a migração de linfócitos dos órgãos linfóides periféricos para a circulação, e com isso, para o SNC, o que acaba por reduzir os danos usuais da doença.^{1,16}

Esse mecanismo que, possivelmente, justifique a superioridade do imunomodulador da S₁P em relação ao interferon beta nas respostas clínicas dos pacientes com EM, relacionado a uma menor taxa de recaída anualizada até o mês 24 e menos lesões cerebrais. No entanto, seu efeito na progressão da incapacidade ainda é desconhecido, uma vez que não demonstrou melhoras para esse desfecho nos artigos selecionados e por possuir pouco tempo de mercado, provavelmente ainda possui efeitos de segurança a longo prazo desconhecidos.^{2,7,9-11,25}

Em relação aos efeitos colaterais, o Ozanimod também se mostrou superior, apresentando menos anormalidades cardíacas, infecções oportunistas, hepatotoxicidade, anormalidades oftálmicas e pulmonares. Por outro lado, o medicamento ainda parece ter um custo elevado em relação as outras medicações utilizadas.^{20,21,24}

Em relação ao estudo de DeLuca e cols (2021), ele utilizou a mesma amostra do estudo de Comi e cols (2019), no entanto, o desfecho primário avaliado era a disfunção cognitiva. Para fazer essa avaliação, eles utilizaram o *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*, um teste clínico validado e mais amplamente utilizados para avaliação cognitiva. A escolha do SDMT ocorreu provavelmente por ser de fácil administração e por ser uma medida sensível do déficit cognitivo relacionado a pessoas com EM. O ozanimod, nesse estudo, não apresentou um resultado significativamente superior, com uma mudança da linha de base relativamente baixa nos scores.

Como desfecho secundário no estudo de DeLuca e cols (2021) foi avaliado a mudança do volume cerebral, onde os indivíduos que foram tratados com Ozanimod também apresentaram uma menor taxa de redução do volume cerebral quando comparado ao grupo controle tratado com interferon beta 1a, o que possivelmente tem relação com o maior resultado no SDMT. No entanto, por ser uma análise post hoc, o tamanho amostral não foi projetado especificamente para avaliar a mudança no *SDMT*, e os seus dados foram limitados a 12 meses, sendo necessário estudos mais longos para elucidar melhor os seus efeitos a longo prazo.^{7,26}

No estudo de Kappos e cols (2021), foi analisado o tratamento com ponesimod, em comparação com a teriflunomida, um inibidor oral da síntese de primidina. Seu mecanismo de ação é similar ao Ozanimod, evitando a migração dos linfócitos para a circulação, no entanto, possui alguns benefícios: alta seletividade para o receptor S₁P, baixo potencial para interações medicamentosas e menos efeitos adversos cardíacos.

20

Quando avaliado o desfecho primário do estudo, redução das remissões anualizadas da doença, o ponesimod apresentou um resultado superior a teriflunomida, além disso, quando foi avaliado a neuroimagem e o FSIQ-RMS (escala validada para

avaliar fadiga), o resultado também foi superior. Ademais, também foi concluído que os efeitos do ponesimod vão além da supressão de remissões e lesões da neuroimagem, mas se estendem para prevenir danos teciduais. No entanto, como efeitos colaterais, foram relatados eventos respiratórios e edema macular, que entravam como critério de descontinuação do estudo.^{6,10,13,14,20,27,28}

No estudo de Butzkueven e cols (2020), como a análise do desfecho primário não foi possível, os desfechos avaliados foram: volumes das lesões e as remissões da doença. Nessa amostra, o natalizumabe foi superior ao fingolimode ao reduzir as lesões sugestivas de EM na RM com contraste e no número de recaídas. No entanto, apesar da falta de significância estatística do estudo devido ao encerramento precoce, diversos estudos comparativos têm demonstrado pouca significância estatística. Toda via, há uma superioridade do natalizumabe em estudos com significância estatística, e por isso, tal resultado mostra que os resultados do estudo estão de acordo com o que se encontra na literatura e com as atuais recomendações do uso de natalizumabe.

23

A comparação entre natalizumabe, é que a resposta ocorreu de forma mais rápida com o natalizumabe, o que pode ser um ponto importante para ajudar no tratamento das pessoas com a doença ativa.^{6,28,29} O natalizumabe, é um anticorpo monoclonal inibidor da molécula de adesão se liga a integrina, presente na superfície dos linfócitos, o que acaba por bloquear a ligação dos linfócitos ao receptor que permitiria sua passagem através da barreira hematoencefálica. Contudo, também é uma tecnologia nova, ainda possui dados incipientes a respeito de seu uso a longo prazo e é um medicamento de alto custo.³⁰

Como limitação dos estudos, o artigo de Kappos e cols (2021) apresentou um baixo poder para fornecer uma avaliação robusta do efeito do ponesimod no acúmulo da incapacidade quando comparador com benefícios comprovados e apresentou um número limitado de pacientes com EM -SP. No de Cohen e cols (2019), a duração do

estudo foi insuficiente para avaliar a segurança e eficácia do medicamento a longo prazo, além de usar um método de avaliação cognitiva *PASAT*, que não é tão eficaz quanto o *SDMT*. Já o ponto fraco do estudo de DeLuca e cols (2021) é que é uma análise post hoc e o estudo não foi projetado especificamente para avaliar aquele desfecho. E como limitação do Butzkueven e cols (2021) é que o estudo foi encerrado antes da hora e apresentou uma baixa taxa de adesão.

7 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos demonstrou que, os pacientes tratados com o imunomodulador do esfingolipídio, tiveram uma redução da taxa anualizada de remissões clínicas, menor perda de volume cerebral, se tornaram menos propensos a desenvolver lesões corticais e menor declínio cognitivo quando comparado aos indivíduos que foram tratados com o tratamento de primeira linha, interferon beta 1a. Dos estudos analisados, apenas um não demonstrou benefícios do imunomodulador, mas com resultados não significativos.²⁰⁻²⁴ Dessa forma fica claro a importância do uso de imunomoduladores da S1P na EM, promovendo melhora clínica do paciente. Entretanto, é necessário a compreensão dos mecanismos de ação das drogas, conhecendo seus efeitos a longo prazo, haja vista que se trata de uma tecnologia nova.

Referências

1. de Oliveira Fredi AR, Tinoco LW. Sphingolipids: Bioactive metabolites and models for drug design. *Revista Virtual de Quimica*. 2015 Jul 1;7(4):1384–401. [Internet] [cited 2021 November 28]; Available from: [[https:// doi: 10.5935/1984-6835.20150076](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150076)]
2. NELSON DL, COX MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 7ª Edição. Vol. 1. Grupo A; 2019. 369–372 p. [Internet]
3. Aarthi JJ, Darendeliler MA, Pushparaj PN. Dissecting the role of the S1P/S1PR axis in health and disease. Vol. 90, *Journal of Dental Research*. 2011. p. 841–54. [Internet] [cited 2022 may 7] Available from: [[https:// doi: 10.1177/0022034510389178](https://doi.org/10.1177/0022034510389178)]
4. Lee JY, Jin HK, Bae J sung. Sphingolipids in neuroinflammation: a potential target for diagnosis and therapy. *BMB Rep*. 2020 Jan 31;53(1):28–34. [Internet] [cited 2022 june 5] Available from: [[https://doi:10.5483/bmbrep.2020.53.1.278](https://doi.org/10.5483/bmbrep.2020.53.1.278)]
5. McGowan EM, Haddadi N, Nassif NT, Lin Y. Targeting the SPHK-S1P-S1PR pathway as a potential therapeutic approach for COVID-19. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–36. [Internet] [cited 2021 december 20] Available from: [[https://doi:10.3390/ijms21197189](https://doi.org/10.3390/ijms21197189)]
6. Bigaud M, Guerini D, Billich A, Bassilana F, Brinkmann V. Second generation S1P pathway modulators: Research strategies and clinical developments. Vol. 1841, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. Elsevier; 2014. p. 745–58. [Internet] [cited from 2022 january 14] Available from: [<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.11.001>]
7. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct 15;14(4):859–73. [Internet] [cited 2021 november 12] Available from: [[https://doi:10.1007/S1PP3311-017-0565-4](https://doi.org/10.1007/S1PP3311-017-0565-4)]
8. Argollo M, Furfaro F, Gilardi D, Roda G, Allocca M, Peyrin-Biroulet L, et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate in ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Apr 2;20(4):413–20. [cited 2022 april 20] Available from: [<https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1732919>]
9. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. *Goldman-Cecil Medicina*. 26ª. GOLDMAN LEE, SCHAFFER ANDREW, editors. Vol. 1 e 2. Rio de Janeiro: GEN ; 2018. 2699–2709 p.

10. Oliveira CR, Santos DL, Silva GM, Nakata KC, Marques LD, Camargo MC, et al. HORIZONTE TECNOLÓGICO [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 31]. Available from: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias [Internet] [cited 2022 Jan 31]. Available from: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias
11. Akaishi T, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Calculating and Comparing the Annualized Relapse Rate and Estimating the Confidence Interval in Relapsing Neurological Diseases. *Front Neurol*. 2022 Jun 10;13. [Internet] [cited 2021 november 6] Available from: [doi: [10.3389/fneur.2022.875456](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.875456)]
12. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018 Apr;391(10130):1622–36. [Internet] [cited 2021 from December 12] Available from: [[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)]
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73. [Internet] [cited 2022 january 5] Available from: [doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)]
14. Galetta KM, Bhattacharyya S. Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology of the Central Nervous System. *Medical Clinics of North America*. 2019 Mar;103(2):325–36. [Internet] [cited 2022 january 21] Available from: [DOI: [10.1016/j.mcna.2018.10.004](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.004)]
15. Aarthi JJ, Darendeliler MA, Pushparaj PN. Dissecting the Role of the S1P/S1PR Axis in Health and Disease. *J Dent Res*. 2011 Jul 19;90(7):841–54. [Internet] [cited 2022 may 7] Available from: [<https://doi.org/10.1177/0022034510389178>]
16. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Dec 1;4(1):1. [Internet] [cited 2022 june 15] Available from: [<https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>]
17. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;340(mar23 1):c332–c332. [Internet]
18. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Capítulo 8: Avaliação do risco de viés em um estudo randomizado. 2022. [Internet] *Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.3 (atualizado em fevereiro de 2022)*. Cochrane, 2022. [cited 2022 january 5] Available from: [www.training.cochrane.org/handbook]

19. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study. *JAMA Neurol.* 2021 May 1;78(5):558. [Internet] [cited 2022 october 3] Available from: [doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405]
20. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021–33. [Internet] [cited 2022 september 10] Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8]
21. DeLuca J, Schippling S, Montalban X, Kappos L, Cree BAC, Comi G, et al. Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Feb;48:102673. [Internet] [cited 2022 september 15] Available from: [https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102673]
22. Butzkueven H, Licata S, Jeffery D, Arnold DL, Filippi M, Geurts JJ, et al. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. *BMJ Open.* 2020 Oct 20;10(10):e038861. [Internet] [cited 2022 october 10] Available from: [http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038861]
23. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009–20. [Internet] [cited 2022 august 5] Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30239-X]
24. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2017 Jan 19;376(3):221–34. [Internet] [cited 2022 september 6] Available from: [doi: 10.1056/NEJMoa1601277]

25. Sandry J, Simonet D V., Brandstadter R, Krieger S, Katz Sand I, Graney RA, et al. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is sensitive but non-specific in MS: Lexical access speed, memory, and information processing speed independently contribute to SDMT performance. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102950. [Internet]
26. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2012 Apr;34(4):857-869.e9. [Internet] [cited 2022 september 12] Available from: [doi:10.1056/NEJMoa1601277]
27. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Apr 5;68(4):441–8. [Internet] [cited 2023 january 6] Available from: [doi: 10.1056/NEJMoa1601277]
28. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons: An Introduction to Mixed Treatment Comparisons. *Value in Health*. 2008 Sep;11(5):956–64. [Internet] [cited 2023 january 6] Available from: [doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00347.x]
29. CONITEC. Fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla. Vol. 113. Brasília; 2014. [Internet] [cited 2023 january 10] Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875374/fingolimodeem_final.pdf]
30. Souza K, Sarmiento T, Azevedo P. Natalizumabe no Tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. CONITEC. 2021;1–26. [Internet] [cited 2023 january 12] Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2021/monitoramento_natalizumabe_emrr.pdf]

ANEXO

Quadro 6. Avaliação do risco de viés RoB 2

Ferramenta RoB 2						
	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Kappos L. et al. (2021)	+	+	+	+	+	+
Comi G. et al. (2019)	+	+	+	+	+	+
Cohen J. et al. (2019)	+	+	+	+	+	+
DeLuca J. et al. (2021)	+	+	+	+	+	+
Butzkueven H. et al. (2020)	+	!	+	+	+	!

Legenda: D1: Processo de randomização; D2: desvios na intervenção; D3: Falta de dados do desfecho; D4: Análise do desfecho; D5: seleção do resultado reportado.

-  Low risk
-  Some concerns
-  High risk