



Impacto das Intervenções Precoces no Tratamento de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente: Uma Revisão Sistemática

Júlia Wanderley Soares de Viveiros¹, Maria Fernanda Costa Russo Amorim², Tiffany Santos Menezes³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p1415-1428>

Artigo publicado em 15 de Março de 2025

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) é o subtipo mais comum de esclerose múltipla. A EMRR é caracterizada como uma doença neuroinflamatória crônica, cuja etiologia engloba a destruição da bainha de mielina axonal, exercendo um efeito regressivo na qualidade de vida em jovens adultos. **Objetivos:** Avaliar o impacto das intervenções precoces no tratamento da EMRR, com foco em desfechos como progressão da incapacidade, frequência de recaídas e qualidade de vida dos pacientes. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, seguindo as diretrizes PRISMA. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Cochrane, com filtro dos últimos 10 anos e uso dos termos MeSH “Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis” e “Early Intervention”. Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos e estudos randomizados que reiterassem a prática de intervenções iniciais em pacientes com EMRR. Os critérios de exclusão visavam artigos com viés metodológico, duplicados, editoriais e revisões. Dos 61 artigos encontrados, 11 artigos foram incluídos para a análise qualitativa. **Resultados:** As intervenções precoces com terapias modificadoras da doença (DMTs), como natalizumabe, fingolimode e dimetil fumarato, possuem associação com uma redução importante na frequência das recaídas e preservação da função cerebral dos pacientes. Os tratamentos iniciais mostraram desfechos positivos na queda da atrofia cortical e no controle progressivo da incapacidade funcional em pacientes com EMRR, além de benefícios na qualidade de vida relatada por eles durante os estudos. **Conclusão:** O uso antecipado de DMTs é capaz de modificar a progressão da doença e preservar a funcionalidade, ampliando o prognóstico em pacientes portadores de EMRR.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente. Neurologia. Tratamento.



Impact of Early Interventions in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) is the most common subtype of multiple sclerosis. RRMS is characterized as a chronic neuroinflammatory disease, with an etiology involving the destruction of the axonal myelin sheath, leading to a progressive decline in the quality of life of young adults. **Objectives:** To assess the impact of early interventions in the treatment of RRMS, focusing on outcomes such as disability progression, relapse frequency, and patients' quality of life. **Methods:** This study is a systematic review following PRISMA guidelines. A search was conducted in the PubMed and Cochrane databases, filtered for the last 10 years, using the MeSH terms "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" and "Early Intervention." Inclusion criteria encompassed clinical trials and randomized studies that supported the practice of early interventions in RRMS patients. Exclusion criteria targeted articles with methodological bias, duplicates, editorials, and reviews. Of the 61 articles identified, 11 were included for qualitative analysis. **Results:** Early interventions with disease-modifying therapies (DMTs), such as natalizumab, fingolimod, and dimethyl fumarate, were associated with a significant reduction in relapse frequency and preservation of patients' brain function. Early treatments demonstrated positive outcomes in reducing cortical atrophy and progressively controlling functional disability in RRMS patients, in addition to improvements in their reported quality of life during the studies. **Conclusion:** The early use of DMTs can alter disease progression and preserve functionality, thereby improving the prognosis of RRMS patients.

Keywords: Multiple Sclerosis. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Neurology. Treatment.

Instituição afiliada – Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais¹, Centro Universitário de Caratinga², Universidade Nove de Julho³

Autor correspondente: Júlia Wanderley Soares de Viveiros juliaviveiros20@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é caracterizada pela desmielinização e inflamação crônica na substância branca do sistema nervoso central, o que leva à destruição da bainha de mielina e dos axônios. Essa condição afeta predominantemente adultos jovens e resulta em incapacidade progressiva ao longo do tempo. A incidência média mundial é estimada em 2,5 casos por 100.000 pessoas, com uma prevalência de 30 por 100.000 pessoas. A EM impõe um alto ônus econômico, com um custo vitalício de aproximadamente 4 milhões de dólares por paciente, sendo uma parcela significativa desse valor atribuída ao custo dos medicamentos. Isso torna essencial a investigação sobre a eficácia de intervenções precoces no tratamento da EM (5).

Existem três subtipos principais de EM, definidos com base na manifestação dos sintomas clínicos: a EM recorrente-remitente (EMRR), a EM progressiva secundária (EMSP) e a EM progressiva primária (EMPP). Essas formas podem ser classificadas como ativas ou não ativas, conforme critérios clínicos ou de ressonância magnética [3]

O curso mais comum da doença é a EMRR, que afeta entre 80% e 85% dos pacientes. Esta forma da doença é caracterizada por episódios agudos, conhecidos como crises, que duram pelo menos 24 horas e são seguidos por recuperação completa ou parcial. Nos estágios iniciais da doença, a recuperação neurológica após uma recaída tende a ser mais completa, mas as sequelas aumentam com recidivas sucessivas. Cerca de 75% dos pacientes com EMRR progridem para EMSP dentro de 35 anos após o início dos sintomas, caracterizando-se por uma redução nas recidivas agudas, acompanhada por um aumento progressivo na incapacidade [3]. A intervenção precoce com terapias modificadoras da doença (DMTs) é recomendada sempre que bem tolerada, com o objetivo de retardar a progressão da doença, reduzir os danos neurológicos, preservar o volume cerebral e otimizar os resultados a longo prazo para os pacientes.

Embora as características clínicas e patológicas da EM tenham sido descritas há mais de um século, a etiologia da doença ainda é desconhecida. Acredita-se que seja uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A sequência de eventos que leva à formação de placas, a principal marca patológica da EM, ainda não é



completamente compreendida. No entanto, a ruptura da barreira hematoencefálica é um passo crucial na evolução das lesões da EM, sendo possivelmente desencadeada por linfócitos CD4+ autorreativos específicos para a mielina. Esses linfócitos secretam citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa, resultando em neuroinflamação e neurodegeneração (7)

O dano neural pode se manifestar por meio de sintomas como neurite óptica, dormência ou formigamento nas extremidades, fraqueza muscular, fala arrastada, além de disfunções intestinais ou da bexiga. Sintomas menos evidentes, como fadiga e comprometimento cognitivo, também são frequentemente relatados. O diagnóstico geralmente ocorre entre os 20 e 40 anos, sendo as mulheres afetadas de duas a três vezes mais que os homens.[16]

Atualmente, existem 11 DMTs aprovados no Canadá para o tratamento da EM, com várias outras terapias emergentes em ensaios clínicos de fases II e III. As DMTs aprovadas modulam o sistema imunológico e são indicadas principalmente para EMRR ou EMSP. As terapias de primeira linha incluem interferons beta (IFN β -1b e IFN β -1a), peguilado (PEG-IFN β -1a), acetato de glatirâmero, teriflunomida e fumarato de dimetila. As terapias de segunda linha incluem fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe. Como ainda não há cura para a EM, os objetivos do tratamento são reduzir a frequência e a gravidade das recaídas, minimizar a progressão da incapacidade e melhorar a qualidade de vida (3). A intervenção precoce com DMTs tem se mostrado fundamental na gestão da esclerose múltipla recorrente-remite, e as evidências mais recentes reforçam seu impacto na preservação neurológica a longo prazo. Estudos indicam que o início precoce com DMTs pode retardar significativamente a progressão da incapacidade e preservar volume cerebral, logo, esse tipo de tratamento tem sido associado a redução de atrofia cerebral, menor risco de conversão para formas progressivas da doença e melhores resultados funcionais a longo prazo.[15]

O estudo visa analisar com profundidade os efeitos das intervenções precoces com terapias modificadoras da doença (DMTs) em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remite (EMRR). Primeiramente, busca-se avaliar a eficácia dessas intervenções na redução da progressão da incapacidade física e cognitiva nos estágios iniciais da doença, identificando quais DMTs promovem melhores resultados e



comparando abordagens terapêuticas ao longo do tempo. Outro objetivo é examinar o impacto das DMTs no controle da frequência e gravidade das recaídas, uma vez que as recaídas influenciam a qualidade de vida e a progressão da incapacidade. A análise pretende esclarecer até que ponto o controle mais efetivo das crises contribui para a estabilização da condição clínica do paciente. Além disso, é objetivo investigar o papel das DMTs na preservação da função neurológica e na diminuição da atrofia cerebral em pacientes com EMRR, considerando que a neurodegeneração é um fator importante na progressão da doença mesmo nos primeiros estágios. Por fim, o estudo examina a relação entre o tratamento precoce e a qualidade de vida dos pacientes, abordando aspectos como capacidade funcional, independência nas atividades diárias e bem-estar emocional, e avaliando se a intervenção precoce facilita uma melhor adaptação ao diagnóstico e contribui para a melhoria do quadro geral do paciente.

METODOLOGIA

Bancos de dados

A fim de identificar artigos científicos que abordassem o impacto das intervenções precoces no tratamento de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Os artigos foram selecionados mediante buscas nas bases de dados National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (NCBI/PubMed®) e Cochrane Library, no mês de setembro de 2024. A estratégia de busca utilizada na língua inglesa usufruiu dos seguintes termos MeSH: ("Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "RRMS") AND ("Early Intervention" OR "Early Treatment" OR "Initial Treatment" OR "Prompt Treatment"). Foram aplicados filtros de tempo de publicação nos últimos 10 anos (2014-2024), considerando a evolução recente das práticas de tratamento e o foco em dados atualizados. Os delineamentos incluídos foram ensaios clínicos e estudos clínicos randomizados.

Critérios de elegibilidade



Os critérios de inclusão foram artigos com pacientes portadores de Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente, que abordassem intervenções precoces e tivessem foco no tratamento da doença, artigos na língua inglesa e com abstract/título relacionados ao tema.

Os critérios de exclusão, por sua vez, foram artigos que não especificaram a Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente ou intervenções precoces/iniciais, artigos sem acesso, artigos com risco alto de viés e qualidade metodológica inadequada, artigos publicados há mais de 10 anos, revisões sistemáticas e da literatura, metanálises, cartas ao editor e editoriais. A avaliação de risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0).

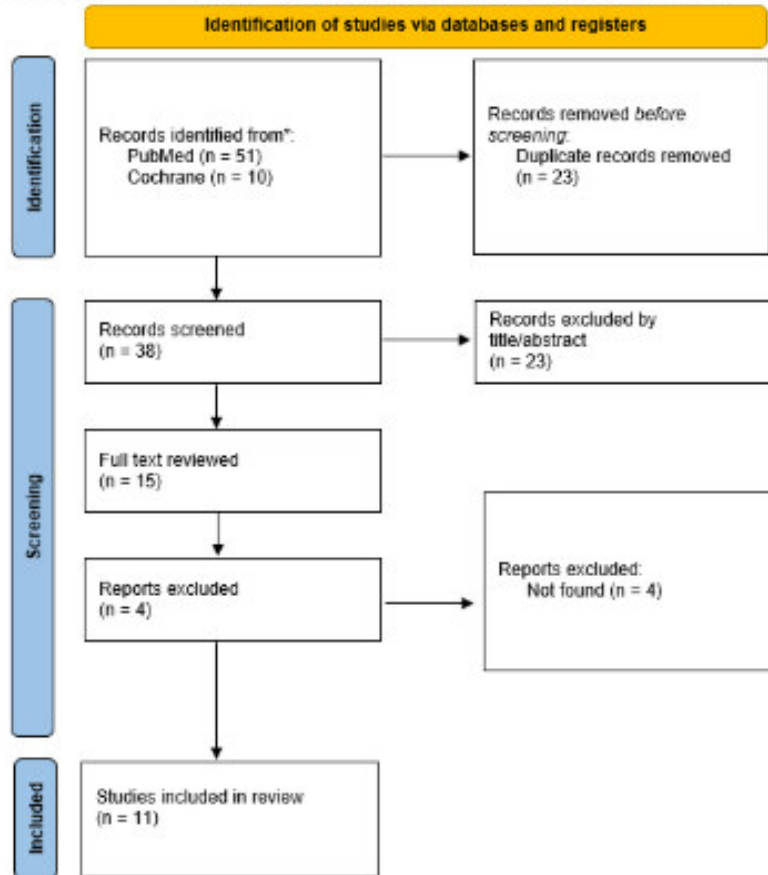
Seleção dos artigos

Os requisitos de elegibilidade foram avaliados de forma independente e padronizada por três revisores, de forma cegada, através do software de triagem “Rayyan”. As discordâncias entre os revisores foram solucionadas por consenso. A triagem foi realizada em três etapas: título, resumo e leitura completa. Este estudo foi conduzido de acordo com a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para revisões sistemáticas.

Foram avaliados 61 artigos, sendo excluídos 23 por serem duplicados e 23 devido o título/abstract condizente com os critérios de exclusão. Dos 15 artigos lidos por completo, 11 foram incluídos no estudo. A análise dos dados foi qualitativa, com uma síntese descritiva dos resultados.

Fluxograma 1. Fluxograma PRISMA da metodologia desta revisão.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Síntese esquemática dos principais desfechos obtidos.

| Autor | Objetivo | Principais resultados |
|-------------------------|---|--|
| Linker RA, Wendt G (11) | Avaliar a segurança cardíaca nas primeiras seis horas após a administração da primeira dose de fingolimode em pacientes com EMRR. | <p>Observou-se 217 pacientes (58 homens e 159 mulheres) de 42 centros de estudos com idade média de 39,8 anos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mais de 95% dos médicos seguiram as recomendações de monitoramento cardíaco. - 35,9% dos pacientes apresentaram algum risco cardíaco, mas nenhum deles apresentou bradicardia significativa nas primeiras seis horas após a dose. - Aproximadamente 1,8% dos pacientes apresentaram bradicardia no período de seis horas. - Nenhum paciente apresentou novo bloqueio AV de segundo grau tipo Mobitz I ou superior, nem prolongamento significativo do intervalo QTc (acima de 500 ms). |



| | | |
|---|--|---|
| | | - Os eventos cardíacos observados foram assintomáticos e autolimitados. |
| Rosim, R.; Rigolon, J.; Fahham, L. (14) | Avaliar o custo benefício do natalizumabe como primeira linha para EMRR em comparação com iniciar o tratamento com terapias padrão no sistema público e migrar para natalizumabe após falha terapêutica. | O tratamento com natalizumabe como primeira linha é mais eficaz, com uma média de 5,81 em comparação a 4,36. O custo adicional desse tratamento ao longo de 20 anos foi de R\$ 115,8 mil, resultando em um custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade (ICER) de R\$ 79,7 mil/QALY |
| LASALVIA, P. et al. (9) | Comparar o custo benefício da cladribina com outros quatro tratamentos eficazes disponíveis na Colômbia. | A cladribina se demonstrou mais eficaz em relação ao alemtuzumabe, fungolimode e natalizumabe ao longo de um período de 20 anos. |
| GOLD, R. et al. (4) | Avaliar os resultados a longo prazo com o dimetil fumarato de liberação retardada (DMF) em pacientes recém diagnosticados com esclerose múltipla recorrente-remitente (RRMS). | Após cinco anos, o número de recaídas foi de 0,137 para pacientes que receberam dimetil fumarato duas vezes ao dia desde o início do tratamento, enquanto aqueles que começaram com placebo duas vezes ao dia apresentaram uma taxa de 0,169. Além disso, a porcentagem de pacientes que apresentaram melhora da deficiência em 24 semanas foi de 8,1% entre os que tomaram dimetil fumarato e de 20,4% entre aqueles que começaram com placebo. |
| HAVRDOVÁ, E. K. et al. (6) | Avaliar a longo prazo o controle da EMRR com fingolimode em pacientes com diferentes históricos. | O estudo incluiu 1.253 pacientes com EMRR tratados com fingolimode, mas apenas 586 pacientes completaram 96 meses de acompanhamento. Após 24 meses, as taxas de recaída anualizada (ARR) foram menores em pacientes tratados com fingolimode em comparação ao placebo, com reduções de até 65% em subgrupos específicos. A eficácia do tratamento foi mantida até 96 meses. Além disso, o risco de progressão da deficiência foi menor em pacientes que continuaram com fingolimode em relação àqueles que mudaram de tratamento. |
| HOHLFELD, R. et al. (8) | Comparar o efeito do fingolimode em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente em quem nunca recebeu tratamento e em quem | O grupo que nunca recebeu tratamento 76% dos pacientes estavam livres de recaídas, enquanto apenas 53,5% dos pacientes que haviam recebido TMDs alcançaram o mesmo resultado. Além disso, o grupo que nunca recebeu tratamento também mostrou melhores |



| | | |
|---|--|--|
| | <p>mudou para fingolimode após receber uma ou mais terapias modificadoras da doença (TMDs).</p> | <p>resultados em termos de progressão da doença em comparação ao outro grupo. Após dois anos, 48,7% dos pacientes que nunca receberam tratamento não tinham lesões T2, em comparação com 44,4% dos pacientes que haviam recebido duas ou mais TMDs. Ademais, os pacientes que nunca receberam tratamento também mostraram uma menor perda de volume cerebral ao longo do tratamento.</p> |
| <p>Achiron A, Feldman AB, Gurevich M. (1)</p> | <p>Caracterizar os efeitos moleculares do acetato de glatiramater (GA) em pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente durante os três primeiros meses de tratamento por meio de micro arranjos de células mononucleares do sangue periférico (PBMC).</p> | <p>O tratamento com GA resultou na alteração de 480 genes dentro dos 3 meses de tratamento, onde 262 genes foram regulados para cima e 218 genes foram regulados para baixo. Os principais processos convergentes biológicos induzidos por GA operando em RRMS inclui apoptose ativada por antígenos, inflamação, adesão celular e apresentação de antígenos pela classe I do MHC.</p> |
| <p>ONTANEDA, D. et al. (13)</p> | <p>Determinar se a abordagem de tratamento precoce com terapias altamente eficazes (EHT), definida como o uso de um dos quatro anticorpos monoclonais é mais eficaz do que uma abordagem de tratamento por escalonamento para EMRR.</p> | <p>O EHT para EMRR resultou em menor perda de volume cerebral ao longo de três anos, em comparação com a abordagem de escalonamento. Além de diminuir a atrofia cerebral, o tratamento EHT apresentou melhor preservação da função cognitiva e controle da progressão da incapacidade. Os números de eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos.</p> |
| <p>Li, David et al. (10)</p> | <p>Avaliar a relação entre o início do tratamento com interferon beta-1a (IFN β-1a) subcutâneo (SC) e as medidas de ressonância magnética (RM) em pacientes com EMRR.</p> | <p>Um número maior de pacientes tratados com IFN β-1a 44 μg SC ficaram livres de lesões Gd+ do segundo ao nono mês em comparação aos que foram tratados com placebo. A presença de lesões Gd+ no terceiro mês indicou uma maior ARR em cada ano subsequente analisado.</p> |
| <p>Newsome SD. et al. (12)</p> | <p>Avaliar a eficácia do peginterferon beta-1a no tratamento precoce de pacientes com EMRR.</p> | <p>Pacientes com tratamento contínuo apresentaram menos conversões de lesões novas ou ampliadas para buracos negros persistentes. Além disso, a atrofia cerebral foi significativamente menor em pacientes tratados continuamente em comparação aos que iniciaram o tratamento tardio. Outro dado</p> |



| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| | | importante é que mais pacientes conseguiram alcançar "nenhuma evidência de atividade da doença" (NEDA) no tratamento precoce. Aqueles que atingiram NEDA tiveram taxas de recaída e piora da incapacidade significativamente menores a longo prazo. |
| M. Chofflon (2) | Revisar os quatro principais ensaios clínicos controlados por placebo que foram realizados com IFN- β em pacientes com EMRR. | O interferon beta é eficaz na redução da frequência e gravidade das recaídas em pacientes com EMRR, mostrando uma diminuição na taxa de recaídas em comparação ao placebo. O tratamento além de reduzir as recaídas, também retarda a evolução da doença. Além disso, também apresenta uma diminuição nas lesões cerebrais ativas em ressonâncias magnéticas. |
| FURBER, Kendra L. et al. (3) | Avaliar o papel do IFN no tratamento EMRR e as evidências disponíveis para a terapia com IFN peguilado na EMRR. | O estudo revelou que os inibidores de protease peguilados aumentam a meia-vida dos medicamentos e permitem menor frequência de administração, tornando o tratamento da EMRR mais eficiente. O interferon β -1a peguilado mostrou diminuição nos surtos e na progressão da incapacidade em comparação com a opção não peguilada, com eficácia prolongada e menos efeitos colaterais. |
| SIMONSEN, Cecilia Smith et al. (15) | Avaliar o impacto da escolha inicial de tratamento na obtenção de nenhuma evidência de atividade da doença (NEDA) no primeiro e segundo ano. | 68% dos pacientes que iniciaram com TMDs de alta eficácia alcançaram NEDA no primeiro ano, comparado a 36% dos que usaram TMDs de eficácia moderada. No segundo ano, os números foram 52,4% e 19,4%, respectivamente. A escolha inicial por terapias de alta eficácia foi o fator mais importante para o controle da EMRR. |

Os resultados ressaltam o impacto significativo da EMRR na qualidade de vida dos pacientes e o progresso da enfermidade. As evidências indicam que a escolha de terapias eficientes, aliada a intervenções precoces, é fundamental para mitigar os



efeitos debilitantes da doença, diminuindo as taxas de recaída e melhorando o controle da progressão clínica. (15)

No que se refere à segurança cardíaca dos pacientes submetidos ao tratamento com fingolimode foi um aspecto interessante, os dados demonstraram que embora 35,9% dos pacientes tivessem algum risco cardíaco após a administração da primeira dose de fingolimode, a maioria dos médicos seguiu as diretrizes de monitoramento, e não houve casos significativos de bradicardia ou bloqueio atrioventricular relevante. Isso indica que os riscos cardíacos associados ao fingolimode podem ser prevenidos com monitoramento adequado. (11)

Em relação à custo-efetividade das terapias, os resultados apontaram que, embora o natalizumabe tenha um custo adicional considerável ao longo de vinte anos, ele é mais eficaz como primeira linha. Em contraste com o alemtuzumabe e o fingolimode, a cladribina surge como uma alternativa viável para o tratamento da EMRR com resultados promissores. Essas análises são essenciais para a tomada de decisões no sistema de saúde pública, especialmente em contextos de recursos escassos. (9, 14)

O dimetil fumarato destacou-se em pacientes recém-diagnosticados, demonstrando uma taxa de recaída significativamente menor comparada ao placebo, reforçando a importância de intervenções rápidas e eficazes. (4) Da mesma forma, o fingolimode apresentou redução nas taxas de recaída ao longo de 96 meses, evidenciando a eficácia sustentada, mesmo em pacientes com diferentes históricos. (6)

A resposta dos pacientes ao tratamento também variou de acordo com o histórico de TMDs. Aqueles que nunca haviam recebido tratamentos antes apresentaram menores taxas de recaídas e menor progressão da doença em comparação aos que mudaram de tratamento após falha em terapias anteriores. Isso implica que a experiência prévia com outras terapias pode impactar a resposta ao tratamento subsequente. (12)

A compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes às terapias também é fundamental. Estudos mostraram que o acetato de glatirâmer induz mudanças na expressão gênica, sugerindo novos caminhos para intervenções mais personalizadas e eficazes. (1)



Em termos de eficácia, evidenciaram que a abordagem de tratamento precoce com terapias altamente eficazes, como o fingolimode e o dimetil fumarato resultou em menor perda de volume cerebral e melhor preservação da função cognitiva, em comparação com estratégias de escalonamento. (8, 4) Isso enfatiza que intervenções precoces e mais intensas podem ser benéficas para o controle da doença.

Além disso, a escolha inicial de terapia, especialmente com intervenções de alta eficácia, está diretamente interligada à obtenção de NEDA ao longo do tempo. Essa observação é essencial para o desenvolvimento de protocolos clínicos e planos de terapêuticos. (15)

Como sugestões para pesquisas futuras, seria interessante focar na personalização do tratamento, investigando marcadores biológicos que possam prever a resposta a terapias específicas, especialmente em pacientes com histórico de polifarmácia. Estudos também devem explorar os efeitos a longo prazo das terapias de alta eficiência em diferentes subgrupos, como idosos e pacientes com morbidades. Além disso, mais investigações sobre a relação entre a preservação cognitiva e a perda de volume cerebral com tratamentos precoces podem orientar melhores estratégias de manejo.

A análise conjunta dos estudos evidencia que a escolha do tratamento para EMRR deve considerar não somente a eficácia e segurança, mas também aspectos econômicos e o histórico do paciente. As terapias altamente eficazes, tais como fingolimode, natalizumabe e dimetil fumarato, demonstraram benefícios significativos na diminuição de recaídas e preservação da capacidade cognitiva, especialmente quando iniciadas de forma precoce. No entanto, o monitoramento adequado é crucial para prevenir complicações, como os efeitos cardíacos do fingolimode. Além disso, a cladribina se destaca como uma alternativa custo-efetiva promissora. Com base em evidências sólidas, a personalização do tratamento pode resultar em desfechos mais favoráveis e melhorar qualidade de vida dos pacientes, enfatizando a necessidade de uma abordagem integrada e multidisciplinar para gerenciar a esclerose múltipla.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



O manejo da EMRR é melhor indicado quando há intervenção precoce com terapias modificadoras da doença (DMTs). A revisão em questão apresentou que o início imediato do fingolimode, natalizumabe e dimetil fumarato promove uma queda importante nas taxas de recaídas da doença, além de retardar a progressão da incapacidade funcional e ampliar a função cognitiva e qualidade de vida dos pacientes. Contudo, essas terapias são especialmente indicadas em casos recém-diagnosticados, sendo válido reiterar a necessidade de intervenções rápidas para melhores resultados.

No âmbito da segurança do indivíduo, a monitorização quanto aos riscos cardíacos ocasionados pelo fingolimode é imprescindível. Entretanto, seus benefícios são superiores aos malefícios. A cladribina, fármaco alternativo, apresenta-se como uma estratégia promissora e de custo acessível, fator relevante para sistemas sanitários limitados em recursos.

O estudo, contudo, possui limitações diversas. Há uma ausência de ensaios clínicos a longo prazo que averiguem os efeitos terapêuticos nos pacientes com o decorrer do tempo, com os artigos focados na questão de médio e curto prazo, fato sujeito à alto risco de viés. Desse modo, são necessários dados que evidenciem a eficácia da intervenção precoce dos fármacos supracitados para tratamento da EMRR, principalmente em subgrupos com comorbidades e faixas etárias distintas.

Assim, sugere-se a continuidade das pesquisas para análise de desfechos em longos períodos, com o objetivo de reforçar a ideia das múltiplas vantagens acerca da implantação prematura de processos terapêuticos farmacológicos para obter melhorias sintomatológicas em pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente.

REFERÊNCIAS

1. Achiron A, Feldman AB, Gurevich M. Molecular profiling of glatiramer acetate early treatment effects in multiple sclerosis. PubMed. 2009 Jan 1.



2. Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of the major clinical trials. *Mult Scler.* 2001;7(4):271-80.
3. Furber KL, Van Agten M, Evans C, Haddadi A, Doucette JR, Nazarali AJ. Advances in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: the role of pegylated interferon β -1a. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2017 Mar;7:47-60.
4. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox R, Zhang A, Kurukulasuriya N. Long-term efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with RRMS: an integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE (P7.227). *Neurology.* 2017;88(16 Suppl):1289.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-34.
6. Havrdová EK, Silva D, Kappos L, Meinert R, Cohen J, Devonshire V. Long-term disease control with fingolimod in RRMS patients with active disease (P6.388). *Neurology.* 2018;90(15 Suppl):123.
7. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol.* 2002 Jun;15(3):227-31.
8. Hohlfeld R, Kappos L, Tomic D, Silva D, Ringwald K, Meier DP, et al. Early fingolimod treatment improves disease outcomes at 2 and 4 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (P6.332). *Neurology.* 2017 Apr 18;88(16 Suppl).
9. Lasalvia P, Rojas YG, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. PND2 Treatments for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis: cost-effectiveness analysis in Colombia. *Value Health Reg Issues.* 2019 Oct;19:S59-9.
10. Li D, Cascione M, Fang J, Dangond F, Traboulsee A, Zhao G, et al. Early onset and predictive value of MRI measures among patients receiving interferon beta-1a SC tiw for RRMS: post hoc analyses of PRISMS-2 data (P7.254). *Neurology.* 2015 Apr 6;84(14 Suppl).
11. Linker RA, Wendt G. Cardiac safety profile of first dose of fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in real-world settings: data from a German prospective multi-center observational study. *Neurol Ther.* 2016 Sep 13;5(2):193-201.
12. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, Altincatal A, Naylor ML. Early treatment responses to peginterferon beta-1a are associated with longer-term clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of ADVANCE and ATTAIN. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan;57:103367.
13. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials.* 2020 Aug;95:106009.



14. Rosim R, Rigolon J, Fahham L. PND3 Cost-utility analysis of natalizumab as first-line therapy for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis from a Brazilian private payer perspective. *Neurol Disord Econ Eval.* 2019 Oct;19(Suppl S59).
15. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, Brunborg C, Berg-Hansen P, Moen SM, et al. Early high efficacy treatment in multiple sclerosis is the best predictor of future disease activity over 1 and 2 years in a Norwegian population-based registry. *Front Neurol.* 2021 Jun 17;12.
16. Wuerfel J. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain.* 2004 Jan 1;127(1):111-9.