

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES

BACHARELADO EM BIOMEDICINA

**BRENO PEREIRA SOARES**

**RITUXIMABE E OCRELIZUMABE NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE  
MÚLTIPLA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso,  
apresentado no formato de artigo científico  
ao UniCEUB como requisito parcial para  
conclusão do curso de Bacharelado em  
Biomedicina sob orientação da Profa. Dra.  
Kelly Cristina Rodrigues Simi

**BRASÍLIA**

**2018**

## **RITUXIMABE E OCRELIZUMABE NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Breno Pereira Soares<sup>1</sup>  
Kelly Rodrigues Simi<sup>2</sup>

### **RESUMO**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) que envolve uma resposta autoimune dirigida contra antígenos associados à mielina. Existe evidência de que possivelmente células B são as principais causas do desenvolvimento. Assim, estudos apontam novas terapias de depleção de células B que podem ter um lugar nos regimes terapêuticos para pacientes com EM. Acredita-se que os anticorpos monoclonais são as novas apostas do mercado farmacêutico para o tratamento da EM. O objetivo deste estudo é comparar o uso de dois anticorpos monoclonais, rituximabe e ocrelizumabe, no tratamento da esclerose múltipla. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano IgG1 que depleta as células B circulantes, em indivíduos com EM. E o ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que depleta seletivamente células B expressando CD20.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla. Rituximabe. Ocrelizumabe. EDSS. Doença autoimune.

## **RITUXIMAB AND OCRELIZUMAB IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW**

### **ABSTRACT**

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS) involving an autoimmune response directed against myelin associated antigens. There is evidence that possibly B cells are the main causes of development. Thus, studies point to novel B-cell depletion therapies that may have a place in therapeutic regimens for MS patients. Monoclonal antibodies are believed to be the new bets of the pharmaceutical market for the treatment of MS. The objective of this study is to compare the use of two monoclonal antibodies, rituximab and ocrelizumab, in the treatment of multiple sclerosis. Rituximab is a murine/human chimeric monoclonal antibody IgG1 that depletes circulating B cells in individuals with MS. Ocrelizumab is a fully humanized monoclonal antibody that selectively depletes CD20 expressing B cells.

**Keywords:** Multiple sclerosis. Rituximab. Ocrelizumab. EDSS. Autoimmune disease.

## 1. INTRODUÇÃO

<sup>1</sup>Academico em Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

<sup>2</sup>Professora Doutora em Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

A esclerose múltipla (EM) pode ser caracterizada como uma doença crônica idiopática, progressiva, inflamatória e desmielinizante (BAGGIO et al., 2011). As manifestações acometem adultos jovens com idade inferior a 40 anos, podendo ter início aos 20 anos (PAVAN et al., 2010).

A doença é um processo autoimune capaz de destruir a bainha de mielina, desta forma, dificultando o impulso neural e, com isso, o comprometimento de diversas funções do organismo. Essa teoria de autoimunidade decorre principalmente das semelhanças observadas entre a EM e o modelo animal da doença, conhecido como encefalomielite autoimune experimental (EAE) (PEREIRA et al., 2012).

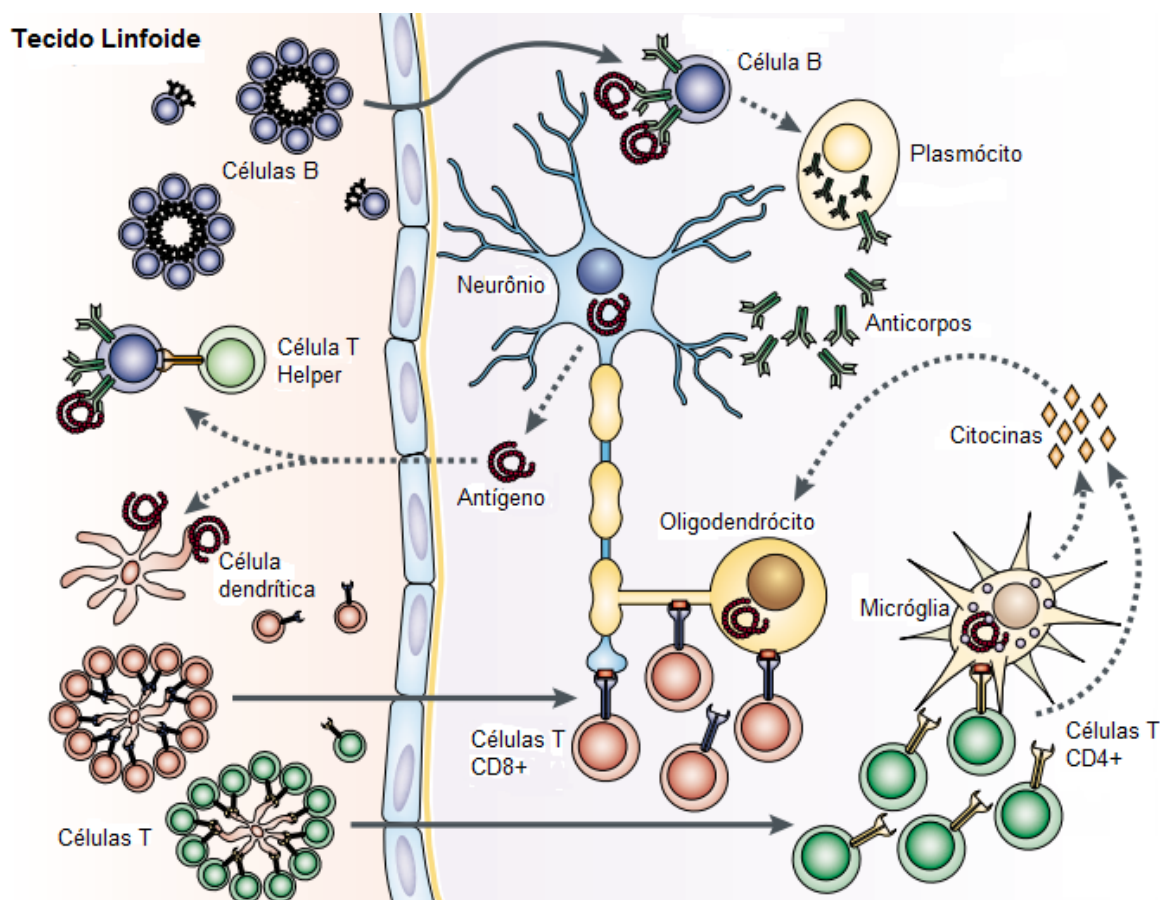
Células T auto reativas mielínicas são linfócitos impedidos de responder antígenos próprios ou inativado após encontrar esses antígenos. São encontrados no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com EM, embora também sejam observadas em controles saudáveis com frequências similares. No entanto, as células T reativas à mielina de pacientes com EM são mais ativadas e possuem um fenótipo de memória em comparação com o fenótipo dos pacientes utilizados como controle (COMABELLA; KHOURY, 2012).

A resposta autoimune se inicia quando um antígeno é liberado pelo SNC ou de forma desconhecida. Então, as células dendríticas capturam o antígeno e apresentam para as células T. Em vista disso, há a ativação da célula T CD4+ que apresenta o antígeno para as células B. Dessa forma, ocorre a expansão clonal das células T e B que se infiltram no SNC. Com isso, as células B expandidas por clonagem reencontram seu antígeno específico, se diferenciam em plasmócito e liberam grandes quantidades de anticorpos imunoglobulina (IgG) que se ligam a membrana do antígeno (figura 1) (BABBE et al., 2000).

Por outro lado, as células da imunidade celular expandidas por clonagem também invadem o cérebro e podem encontrar seu ligante peptídico específico, apresentado por células gliais ou neuronais em moléculas do MHC classe I. As células T CD4+ migram para o SNC e encontram antígenos que são apresentados por micróglia nas moléculas da classe II do MHC. Em vista disso, a reativação dessas células leva ao aumento da produção de citocinas inflamatórias. Essas citocinas atraem outras células imunológicas, como

macrófagos, que contribuem para a inflamação através da liberação de mediadores imunológicos prejudiciais e ataque fagocitário direto na bainha de mielina (figura 1) (HEMMER; ARCHELOS; HARTUNG, 2002).

**Figura 1:** Respostas imune na esclerose múltipla



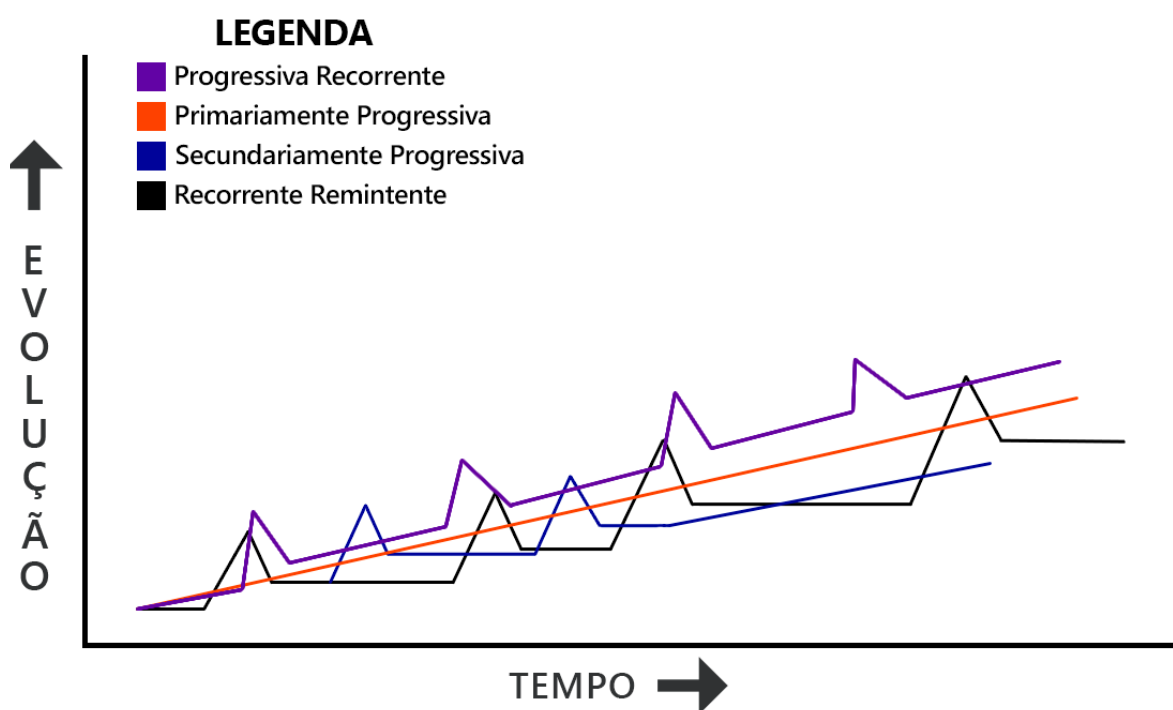
**Fonte:** Adaptado de Hemmer, Archelos e Hartung (2002).

Segundo dados do Ministério da Saúde, o Brasil apresenta uma baixa prevalência da doença: em média 15/100 mil habitantes (BRASIL, 2017). Porém, em 2013, a Federação Internacional da Esclerose Múltipla (MSIF) apontou, a partir do mapeamento global, um aumento de 10% no diagnóstico da doença. De acordo com a MSIF, em 2013 calculou-se 2,3 milhões de portadores da doença em todo o mundo, sendo que 85% deles manifestam a forma recorrente remitente (RR).

A EM é classificada como uma doença lenta e progressiva, com remissão de surtos, possuindo formas distintas, classificadas em: **a) recorrente remitente (RR)** – é a forma mais recorrente, pois os sintomas se agravam em até duas semanas e podem ser acompanhados de uma melhora gradativa. Na fase inicial da EM, pode haver uma melhora

completa na etapa de remissão, contudo, podem aparecer as crises e, por conseguinte, o acúmulo déficits; **b) primeiramente progressiva (PP)** – é verificada em 10% a 20% dos pacientes, que manifestam comprometimento a partir do início do primeiro sintoma em estágios e remissões; **c) secundariamente progressiva (SP)** – apresenta um início de forma recorrente remitente, no entanto, revela comprometimento contínuo, pois não possui fases de melhora dos sintomas; **d) progressiva recorrente** – ocorre a progressão da EM a partir do aparecimento de sintomas como o aumento da intensidade de surtos, com ou sem recuperação total das partes afetadas, e agravo contínuo fora dos períodos de surto (figura 2) (DE ANDRADE; SEABRA; DE MOURA RAMOS, 2015).

**Figura 2:** Progressão dos tipos de EM

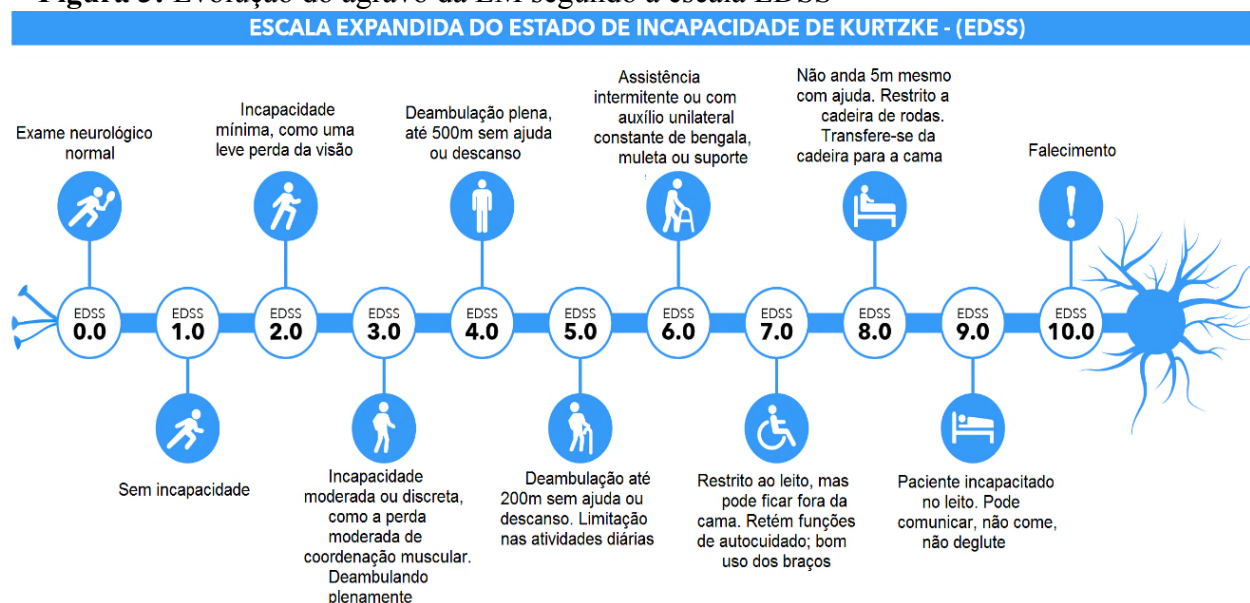


**Fonte:** Adaptado de ABEM (2014).

Para facilitar a análise do comprometimento do paciente foram criadas escalas para avaliar a incapacidade progressiva e uma das mais utilizadas é a Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS). O grau de incapacidade neurológica é dado por pontuação que começa em 0, caracterizando nenhuma incapacidade, e alcança 9,5, que representa a incapacidade completa. O score 10 é dado para pacientes que foram a óbito (Figura 3) (ROXBURGH et al., 2005).

Segundo a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) (2016), os tratamentos tendem a diminuir a capacidade inflamatória e os surtos durante a progressão da doença que promovem uma incapacidade na vida do portador. No Brasil, os medicamentos interferon beta 1 e acetato de glatirâmer são fornecidos gratuitamente pelo governo, por meio de farmácias de dispensação de alto custo ou em centros públicos de referência no tratamento da EM. A medicação imunossupressora apresenta a capacidade de diminuir a ação ou eficiência do sistema imunológico e se destacou no tratamento da EM pelo baixo custo e por servir de terapia para doenças como artrite reumatóide grave e lúpus eritematoso sistêmico.

**Figura 3:** Evolução do agravo da EM segundo a escala EDSS



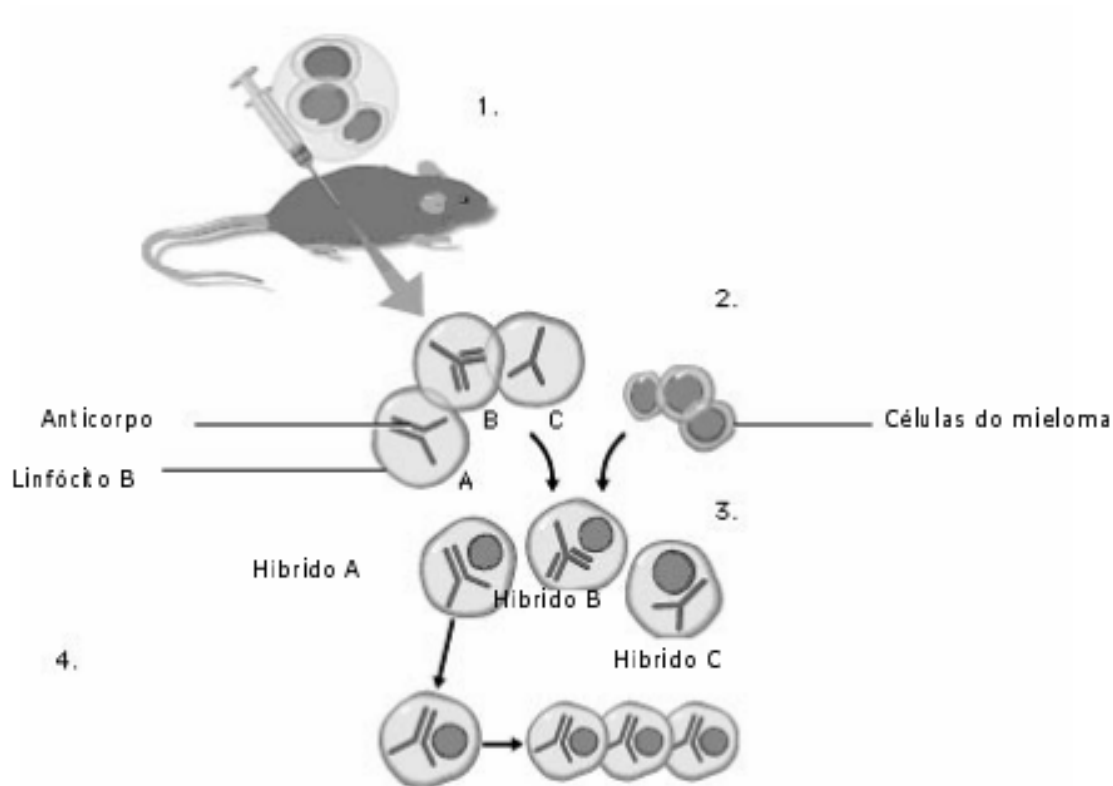
**Fonte:** Almeida (2017).

Em 1975, Georges J. F. Kohler e César Milstein relaram os primeiros anticorpos monoclonais, após a descoberta da técnica de hibridização celular somática, apresentando como resultado os hibridomas ou híbridos de células formadoras de anticorpo e linhagens celulares de replicação contínua (figura 4) (DOS SANTOS et al., 2006).

Os anticorpos monoclonais são as novas apostas do mercado farmacêutico para o tratamento da EM (figura 5). O rituximabe (Rituxan®) é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano IgG1 produzido por engenharia genética que tem como alvo os linfócitos B CD20. Entende-se por CD20, uma fosfoproteína situada na membrana que é expressada na maioria das células B, exceto nos plasmócitos. Logo, o medicamento tem como objetivo esgotar as células B através da ligação à molécula CD20. Com isso,

ocorre a citólise por meio de uma combinação de citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo e por via complemento, ocasionando a apoptose (BAR-OR et al., 2008; MONSON et al., 2005; HAWKER et al., 2009).

**Figura 4:** Técnicas de hibridização celular somática



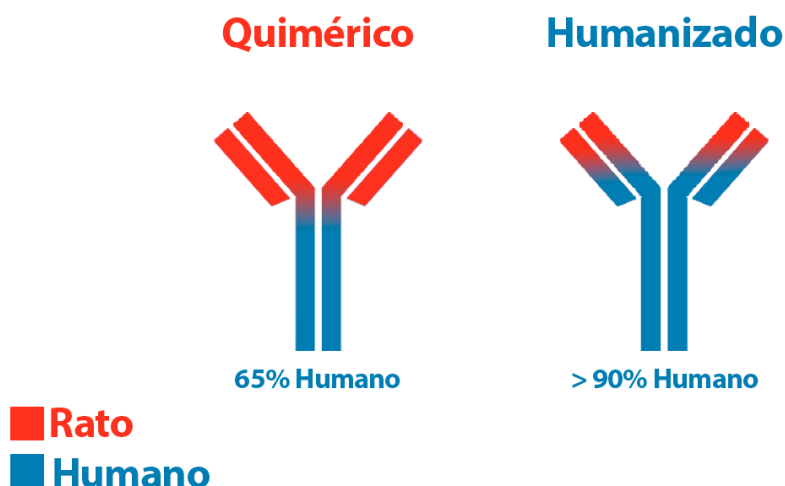
**Legenda:** 1. Células tumorais são injetadas no camundongo para estimular produção de linfócitos B, que produzem em diferentes tipos de anticorpos anti-tumor. 2. Células do mieloma são coletadas. 3. Linfócitos B são fundidos com as células do mieloma para produzir células híbridas produtoras de anticorpos imortalizadas. 4. Híbridos que produzem anticorpos necessários são selecionados e clonados para produzir quantidades limitadas de anticorpo monoclonal.

**Fonte:** Dos Santos et al. (2006).

Em fevereiro de 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a aprovação do novo medicamento para tratar EM, conhecido como Ocrevus® (Ocrelizumabe) (BRASIL, 2018). Esse medicamento é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante desenvolvido para reduzir a imunogenicidade. O ocrelizumabe tem a capacidade de ligar-se à fosfoproteína CD20 expressa nas células B com alta afinidade, esgotando seletivamente enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e a imunidade humoral preexistente (HAVRDOVÁ et al., 2018; HAUSER et al., 2017).

A forma de erradicação é alcançada por meio de vários mecanismos, incluindo fagocitose mediada por anticorpos dependentes de anticorpos, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, citotoxicidade dependente de complemento e indução de apoptose (KAPPOS et al., 2011).

**Figura 5:** Modelo de anticorpo quimérico (rituximabe) e humanizado (ocrelizumabe)



**Fonte:** Elaborado pelo autor.

Tendo em vista o que foi exposto, o objetivo deste trabalho foi comparar o uso de dois anticorpos monoclonais, rituximabe e ocrelizumabe, no tratamento da esclerose múltipla.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo refere-se a uma revisão da literatura do tipo sistemática, realizada no período entre fevereiro de 2018 e abril de 2018, sobre a comparação de dois medicamentos monoclonais, denominados rituximabe e ocrelizumabe, utilizados no tratamento da Esclerose Múltipla. As bases de dados utilizadas para a busca de artigos foram PubMed/MEDLINE, Google Acadêmico, BIREME e EBSCO, além do Ministério da Saúde e da Federação Internacional da Esclerose Múltipla (MSIF).

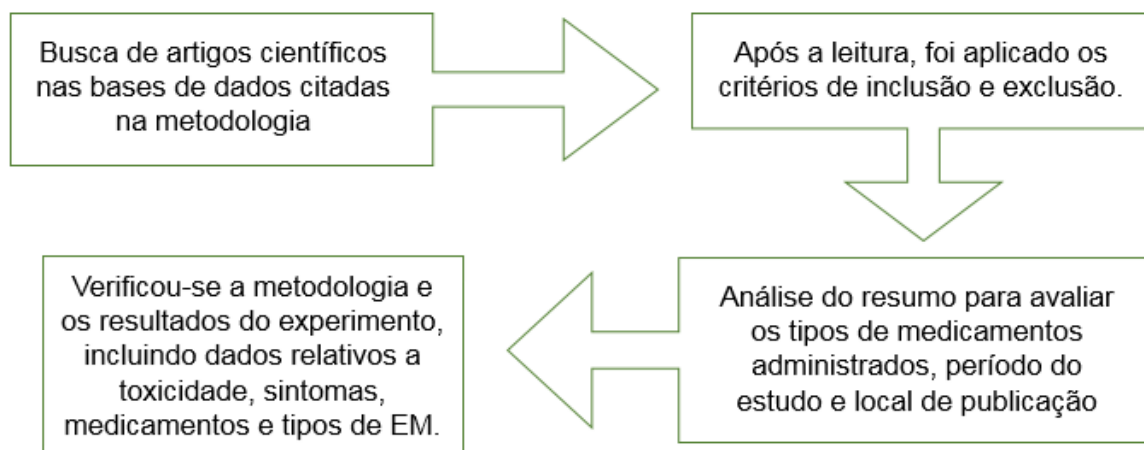
As palavras-chave empregadas em português foram: esclerose múltipla, rituximabe, ocrelizumabe, EDSS, doença autoimune; e em inglês: “multiple sclerosis, ocrelizumab, rituximab, EDSS, autoimmune disease”.



Na pesquisa foram utilizados artigos selecionados através dos descritores e publicados em revistas indexadas, nos idiomas inglês e português, publicados entre os anos de 2005 e 2018, bem como artigos basilares publicados fora desse período. Tais artigos apresentam estudos experimentais considerados estudos originais sobre resultados de pacientes com esclerose múltipla medicados com ocrelizumabe e rituximabe. Publicações que não atendem essa revisão como relatos de caso, revisões narrativas, sistemáticas ou meta-análises, artigos de opinião e que não estivessem nos idiomas inglês ou português foram descartadas.

Primeiramente, verificou-se a análise dos títulos dos estudos para aplicar os critérios de inclusão e exclusão. Logo, analisou-se os resumos para análise do objetivo, bem como o tipo de medicamentos administrados, o período do estudo, o autor e o local de publicação. Finalmente, verificou-se a metodologia e os resultados do experimento, incluindo dados relativos a toxicidade, sintomas, medicamentos e tipo de EM (figura 6).

**Figura 6:** Fluxograma realizado durante a busca de artigos



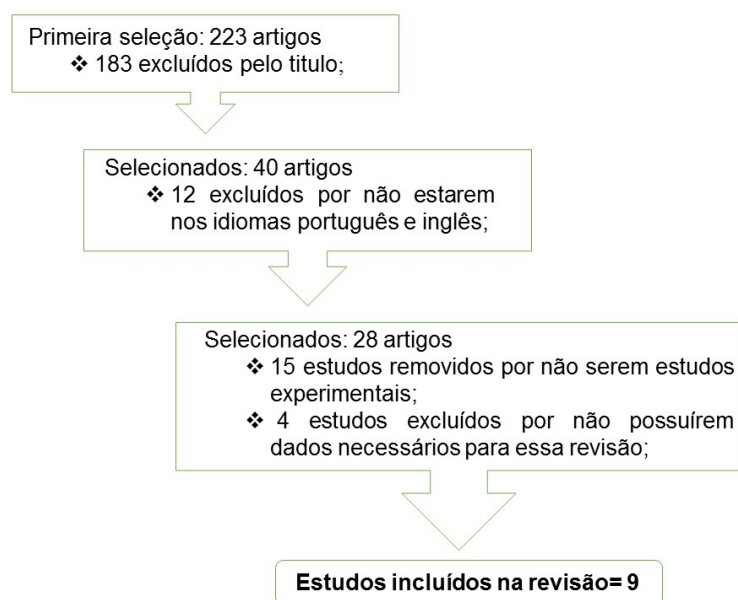
**Fonte:** Elaborado pelo autor.

### 3. RESULTADOS

A Figura 7 apresenta os resultados encontrados a partir das palavras-chave, em que se obteve 223 (duzentos e vinte e três) artigos, dos quais 23 (vinte e três) foram encontrados na base de dados EBSCO, 64 (sessenta e quatro) situam-se no PubMed/MEDLINE e 136 (cento e trinta e seis) no Google Acadêmico. Após todas as exclusões, foram selecionados ao todo, 9 (nove) artigos para essa revisão sistemática.

A tabela 1 apresenta informações sobre os diferentes estudos de pacientes com Esclerose Múltipla tratados com os anticorpos monoclonais rituximabe e ocrelizumabe. Pode-se observar que a maioria desses pacientes tinham um EDSS variando entre 1 a 8 e faixa etária entre 18 e 55 anos. O tempo mínimo de estudo foi de 4 semanas e o máximo de 122 semanas. Com isso, os diferentes resultados elucidados serão discutidos posteriormente, pois são importantes para desempenhar uma comparação.

**Figura 7:** Fluxograma da seleção de artigos utilizados



**Fonte:** Elaborado pelo autor.

**Tabela 1:** Características dos estudos utilizados na revisão sistemática

<b>Autores</b>	<b>Pacientes (n)</b>	<b>Tipo de Esclerose</b>	<b>Tempo de estudo</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Tratamento</b>	<b>EDSS</b>
<b>Bar-Or et al., 2008</b>	26	EMRR	72 semanas	18-55 anos	Rituximabe	2,0
<b>Alping et al., 2016</b>	256 (114/142)*	EMRR	72 semanas	33-50 anos	Rituximabe	1,0 – 3,5
<b>Monson et al., 2005</b>	5	EMPP	4 semanas	44-61 anos	Rituximabe	6,0 – 8,0
<b>Hawker et al., 2009</b>	439 (292/147)*	EMPP	122 semanas	18-65 anos	Rituximabe	,0
<b>Naismith et al., 2010</b>	35	EMRR	52 semanas	18-65 anos	Rituximabe	6,5
<b>Montalban et al., 2017</b>	732 (488/422)*	EMPP	120 semanas	18-55 anos	Ocrelizumabe	3,0 – 6,5
<b>Havrdová et al., 2018</b>	1520 (761/759)*	EMRR	96 semanas	18-55 anos	Ocrelizumabe	5,5
<b>Hauser et al., 2017</b>	1656 (827/829)*	EMRR	96 semanas	18-55 anos	Ocrelizumabe	5,5

<b>Kappos et al., 2011</b>	218 (55/55/108)**	EMRR	42 semanas	18-55 anos	Ocrelizumabe	1,0 – 6,0
----------------------------	----------------------	------	---------------	---------------	--------------	--------------

\*(Número de pacientes que fizeram uso de rituximabe ou ocrelizumabe/ pacientes controle).

\*\* (Número de pacientes que fizeram uso de ocrelizumabe (600mg)/ ocrelizumabe (2000mg)/ pacientes controle).

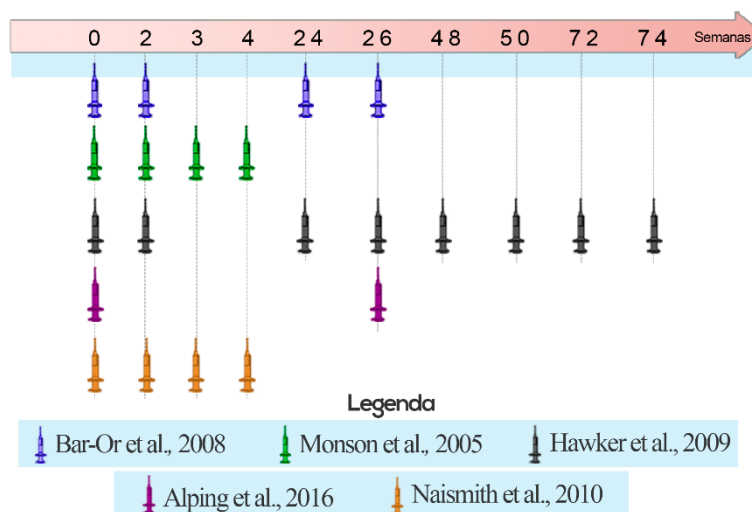
Legenda: **EMRR** – Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; **EMPP** – Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva; **EDSS** – Escala Expandida do Estado de incapacidade.

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

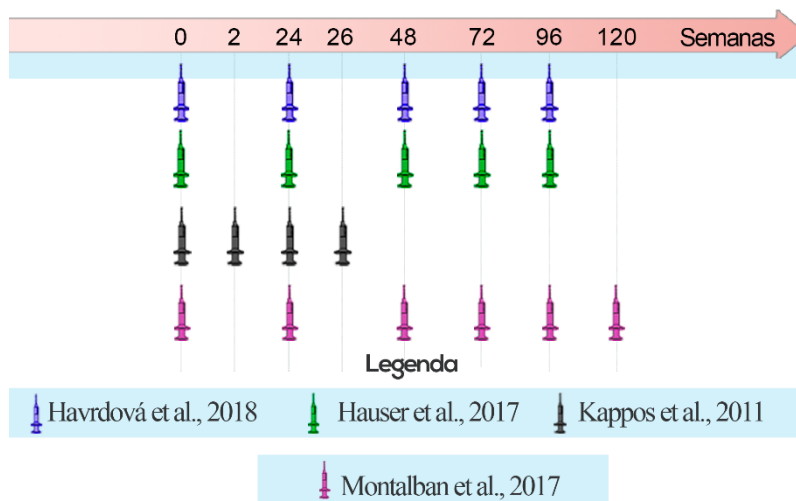
Os efeitos colaterais estão relacionados, principalmente, às primeiras infusões, podendo reduzir os sintomas com sucessivas doses. Dessa forma, a Figura 8 mostra as datas de infusões em pacientes administrados com rituximabe nos cinco diferentes estudos revisados. Já a Figura 9 apresenta o período de quatro diferentes estudos que utilizaram o ocrelizumabe para o tratamento da EM.

A Tabela 2 exibe os sintomas e o grau de severidade decorrentes o medicamento, cuja a intenção de relacionar os efeitos adversos de ambos medicamentos com as infusões administradas.

**Figura 8:** Infusão do medicamento rituximabe em semanas estabelecidas pelos autores



**Fonte:** Elaborado pelo autor.

**Figura 9:** Infusão do medicamento ocrelizumabe em semanas estabelecidas pelos autores

Fonte: Elaborado pelo autor

**Tabela 2:** Efeitos adversos pós-infusão.

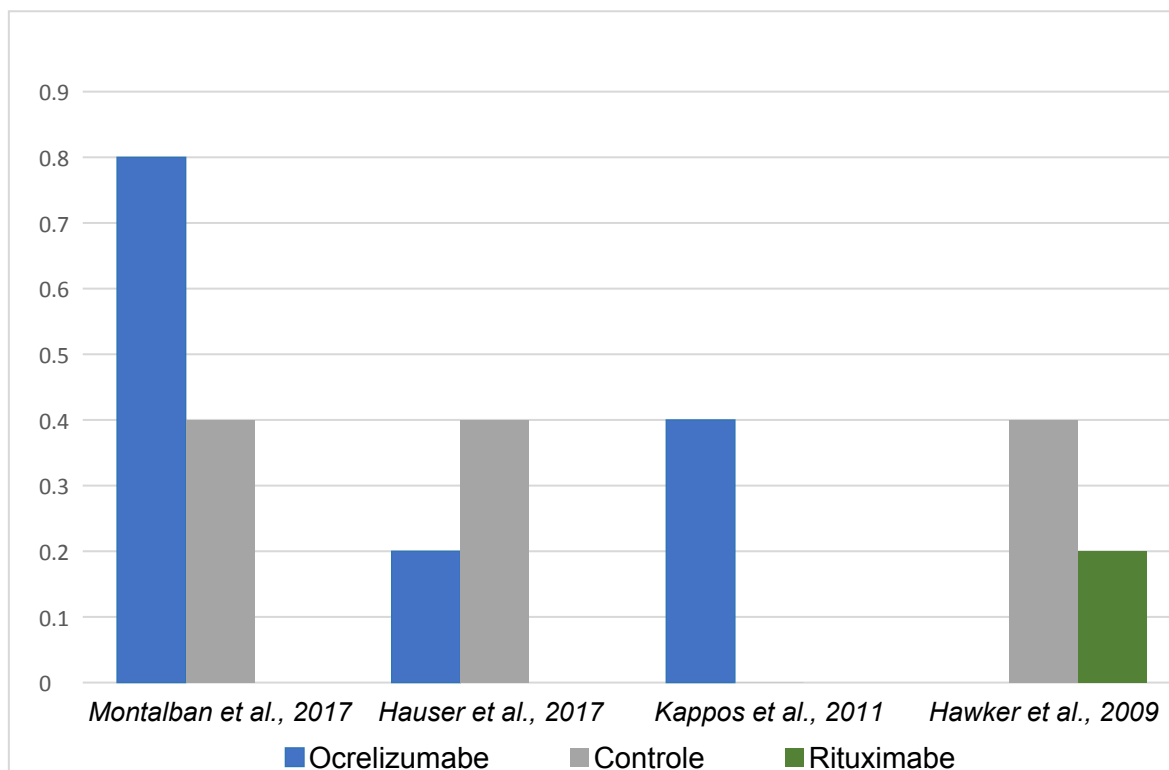
<b>Tratamento</b>	<b>Estudo</b>	<b>Dosagem e infusão</b>	<b>Efeito adverso</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Grau</b>
<b>Rituximabe</b>	Bar-Or et al., 2008	(1.000 mg/ m <sup>2</sup> ) 0, 2, 24 e 26	Dentro de 24 h.	Cefaleia, hipotensão e calafrios.	Leve a moderado
	Alping et al., 2016	(500 ou 1.000 mg/ m <sup>2</sup> ). 0 e 24	Dentro de uma semana.	Infecção no trato urinário inferior.	ND
	Monson et al., 2005	(375 mg/m <sup>2</sup> ) 0, 2, 3 e 4	ND	ND	ND
	Hawker et al., 2009	(1,000mg/m <sup>2</sup> ) 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72 e 74	Uma semana após a primeira infusão.	Náusea, fadiga, pirexia, cefaleia, tontura, irritação da garganta, prurido, rubor, erupção, hipotensão e infecções severas	Leve a moderado
	Naismith et al., 2010	(375 mg/m <sup>2</sup> ) 0, 2, 3 e 4	Após a primeira semana.	Febre, calafrios, rubor, diarreia, infecção viral do trato respiratório superior e bronquite.	Leve a moderado
<b>Ocrelizumabe</b>	Montalban et al., 2017	(600mg/ m <sup>2</sup> ) 0, 24, 48, 72, 96 e 120	ND	Nasofaringite, herpes, neoplasias, gripe, infecção do trato urinário e respiratório superior.	Leve a severo
	Havrdová et al., 2018	(600mg/ m <sup>2</sup> ) 0, 24, 48, 72 e 96	ND	Nasofaringite, gripe, infecção do trato urinário e respiratório superior.	Leve a moderado
	Hauser et al., 2017	(600mg/ m <sup>2</sup> ) 0, 24, 48, 72 e 96	ND	Nasofaringite, gripe, infecção do trato urinário e respiratório superior.	Leve a moderado
	Kappos et al., 2011	(300-2000mg) 0, 2, 24 e 26	ND	Cefaleia, náuseas, calafrios, recidiva da esclerose múltipla, infecções do trato urinário e respiratório superior.	Leve a moderado

**Legenda:** ND – Não determinado no estudo.

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

A Figura 10 apresenta em porcentagem a quantidade de óbitos durante estudo com três medicamentos: ocrelizumabe, rituximabe e controle. Pode-se observar que o medicamento ocrelizumabe obteve a maior taxa de mortalidade com 0,8% e o rituximabe com a menor taxa (0,2%). Em três estudos constata-se que o grupo controle obteve 0,4% de mortalidade.

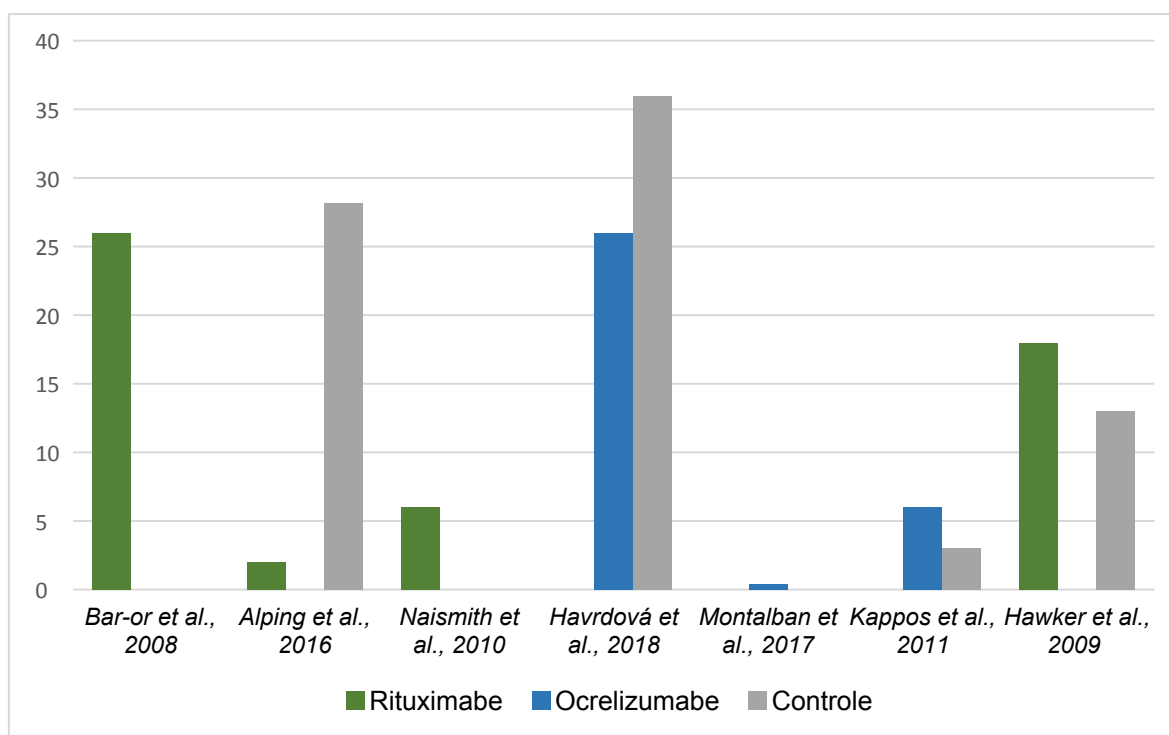
**Figura 10:** Taxa de mortalidade em porcentagem dos participantes (%).



**Fonte:** Elaborado pelo autor.

A Figura 11 exibe a taxa de desistência dos participantes. Segundo os pesquisadores, isso se dá por algum efeito adverso grave ou falta de eficácia, mas não se sabe ao certo, já que os familiares que acompanham os pacientes durante as infusões não esclarecem os motivos da desistência.

São apresentados três medicamentos, sendo eles: ocrelizumabe, rituximabe e o controle. Os dois maiores resultados (28% e 36%) provém do grupo controle, uma vez que o medicamento controle não é tão eficaz e pode ocasionar a piora da doença ou até efeitos adversos mais graves. O rituximabe se repete como medicamento com menor desistência (2%). O ocrelizumabe obteve um número consideravelmente alto de desistentes (26%).

**Figura 11:** Taxa de desistência em porcentagem dos pacientes (%)

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

#### 4. DISCUSSÃO

Segundo Hawker et al. (2009), não há tratamentos comprovados que retardam a evolução da EMPP. Os estudos realizados com imunossupressores não demonstraram eficácia, conseqüentemente, um tratamento eficaz para EMPP continua a ser uma necessidade não atendida. No estudo do pesquisador Hauser et al. (2017), um dos critérios de exclusão foram os portadores da EMPP.

O medicamento ocrelizumabe foi utilizado no estudo de Montalban et al. (2017) para pacientes com EMPP e foi associado com menores taxas de progressão clínica quando comparado ao placebo, entretanto, faz-se necessário um estudo prolongado para determinar a segurança e a eficácia a longo prazo do medicamento. Nesse mesmo estudo foram relatadas cinco mortes, sendo que quatro (0,8%) no grupo ocrelizumabe devido a embolia pulmonar, pneumonia, carcinoma pancreático e pneumonia por aspiração e um (0,4%) no grupo controle devido a um acidente de trânsito.

Já no estudo de Hauser et al. (2017) ocorreram três mortes, sendo duas (0,4%) no grupo controle em virtude de um problema chamado íleo adinâmico e outra por suicídio,

além disso, evidenciou-se uma morte (0,2%) no grupo ocrelizumabe também devido a suicídio.

Para Kappos et al. (2011), foi registrado uma morte (0,4%) no grupo de 2000 mg de ocrelizumabe, em que observaram-se taxas elevadas de infecções graves e oportunistas com o tratamento, e algumas dessas infecções graves resultaram em morte.

No estudo com rituximabe desenvolvido por Hawker et al. (2009) relatou-se três mortes e um paciente retirou-se do estudo após contrair pneumonia devido a 2 infusões de rituximabe (0,2%). Dois pacientes controle (0,4%) morreram, pois um sofria de insuficiência cardíaca e o outro contraiu pneumonia.

A principal explicação para a alta taxa de desistência se dá pelos efeitos adversos e a piora da EM uma vez que a maioria dos pacientes portadores é idoso e apresenta algum um imunocomprometimento (CREE et al., 2016).

No estudo de Bar-Or et al. (2008) os pacientes foram infundidos com o rituximabe e obtiveram 26% de desistência em razão do agravo da EM aumento da lesão e reação adversa, conhecida como astenia (perda ou diminuição da força física).

Para Alping et al. (2016), o motivo mais comum para a desistência do tratamento foi pelo avanço da doença, seguido por efeitos adversos. Desta forma, segundo os resultados, 28% dos pacientes eram do grupo controle e somente 2% realizam as infusões com rituximabe.

No estudo de Naismith et al. (2010) as reações adversas à infusão levaram à 6% de desistência, uma vez que um deles apresentou falta de ar, o que levou ao fim das infusões. O segundo sujeito desenvolveu espasmos musculares aumentados, associados a febre durante a infusão, e foi tratado com prednisona oral.

De acordo com o estudo de Havrdová et al. (2018), o paciente que não relatasse um efeito adverso antes da desistência foi considerado pela equipe como Evidência de Atividade da Doença (EAD), isso quer dizer que o motivo foi a falta de eficácia ou a morte. Desta maneira, o estudo obteve 36% de desistências com pacientes controle e 26% de pacientes que fizeram o uso de ocrelizumabe.

Na pesquisa de Montalban et al. (2017) 0,4% dos pacientes abandonaram o tratamento com ocrelizumabe devido a reações relacionadas à infusão. Tais reações diminuiram tanto na taxa quanto na gravidade, com a administração subsequente nenhum caso foi fatal ou teve risco de vida.



Na análise de Kappos et al. (2011), é possível perceber a diferença entre ocrelizumabe (6%) e controle (3%) no quesito desistência. Segundo os pesquisadores, os pacientes se retiraram por questões de segurança, pois, com o decorrer das infusões, as reações adversas persistiam.

Dentre os desistentes do estudo Hawker et al. (2009), 18% foram administrados com rituximabe e as justificativas foram efeitos adversos, decisão do paciente, progressão da doença, decisão do médico e até gravidez. Os desistentes controle (13%) se distanciaram da pesquisa pelos mesmos motivos, tais como decisão do paciente, progressão da doença e decisão do médico.

Segundo a análise das figuras, o estudo desenvolvido por Hawker et al. (2009) apresentou efeitos adversos relacionados à infusão, que foram mais comuns em rituximabe, de intensidade leve a moderada, diminuindo com infusões sucessivas, uma vez que este administrou o maior número de infusões comparando aos outros estudos. Por fim, o estudo completa que, na semana 74, as reações adversas foram inferiores no rituximabe (4,9%) contrapondo o placebo (7,2%).

A pesquisa de Montalban et al. (2017) evidenciou a maior taxa de mortalidade, com o maior número de infusões dentre os estudos com ocrelizumabe, e obteve grau severo nos sintomas. Tais sintomas foram mais comumente observados com a primeira infusão, diminuíram com doses subsequentes e foram tratadas com pré-medicação e modificação da taxa de infusão ou interrupção das infusões.

De acordo com a ABEM (2016), os imunossupressores são utilizados como tratamentos convencionais, sendo a azatioprina o medicamento mais conhecido. No estudo de Massacesi et al. (2005), utilizou-se desse imunossupressor para o tratamento de 14 pacientes com EMRR.

Os pacientes receberam azatioprina oral, até 3 mg/kg por dia, ajustados individualmente de acordo com a contagem de linfócitos no sangue e a ocorrência de eventos adversos. A dose alvo foi atingida gradualmente dentro de 2 meses, entretanto, seis eventos adversos ocorreram durante o período de tratamento. Desses, quatro pacientes tiveram recidiva durante o período basal, um durante o período de avaliação e um durante o período de extensão (MASSACESI et al., 2005).

Ao final do estudo de Massacesi et al. (2005), os eventos adversos foram observados principalmente no início do período de avaliação em seis pacientes, mas foram transitórios ou revertidos após a redução da dose e nenhum paciente interrompeu a terapia.

Outros eventos adversos, e particularmente os mais graves, provavelmente foram prevenidos pelo ajuste cuidadoso da dose individual.

No estudo de Makhani et al. (2009) 17 crianças foram inicialmente diagnosticadas com EMRR e duas apresentavam EMSP no momento da terapia com o imunossupressor denominado ciclofosfamida. A variação da idade era de 9 a 18 anos. O EDSS no início do tratamento foi de 3,7 e todas as crianças tiveram piora dos escores ou múltiplas recaídas no ano anterior à terapia. Em geral, a ciclofosfamida foi administrada de 600 a 1.000 mg/ por dose e o período de infusão variou de 5 meses até 6 anos.

A terapia foi associada a vários eventos adversos, sendo que o mais significativo foi o desenvolvimento de carcinoma da bexiga. O risco de carcinoma da bexiga tem sido associado à dosagem cumulativa de ciclofosfamida de 100 g ou mais. O seguimento a longo prazo de pacientes tratados com ciclofosfamida demonstrou um risco aumentado de carcinoma da bexiga até 17 anos após o tratamento, necessitando de vigilância ao longo da vida. O uso do medicamento conhecido como mesna (indicado para prevenir e tratar a toxicidade provocada por alguns medicamentos) durante o período de tratamento pode ajudar a reduzir a incidência de cistite hemorrágica e câncer de bexiga (MAKHANI et al., 2009).

O risco de linfoma secundário ou leucemia e outras malignidades também é uma preocupação para crianças expostas à ciclofosfamida, e esses riscos podem ser parcialmente dependentes da dose cumulativa total (RADIS, et al., 1995).

Ao final, Makhani et al. (2009) afirma que mais de 50% dos pacientes com mais de 1 ano de acompanhamento após o término da terapia continuavam a ter recaídas frequentes e necessitavam de tratamentos adicionais de segunda linha, sugerindo que o tratamento com ciclofosfamida não induz uma supressão permanente do processo inflamatório. Vale ressaltar que os resultados podem diferir das observações em adultos por causa da seleção de uma população de pacientes pediátricos particularmente ativa ou das diferenças fundamentais na resposta imunológica em crianças em comparação com adultos, uma hipótese que requer maior exploração.

De acordo com o estudo de Mikol, et al. (2008) foram recrutados 764 pacientes com EMRR entre 18 e 60 anos, tratados com interferon beta e acetato de glatirâmer. Os pacientes tiveram de ter uma escala de status de incapacidade expandida (EDSS) de 0-5,5.

Em ambos os grupos de tratamento, 95% dos eventos adversos emergentes foram relatados como de gravidade leve ou moderada. Alguns sintomas ocorreram mais

frequentemente no grupo interferon beta-1a do que no glatirâmer de acetato, como por exemplo cefaleia, mialgia e alanina aminotransferase aumentada. Enquanto prurido, inchaço e endurecimento no local da injeção, nasofaringite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, dispneia e reações sistêmicas pós-injeção tiveram uma frequência significativamente maior no grupo do acetato de glatirâmer (MIKOL et al., 2008).

No geral, a incidência de eventos adversos foi menor do que a relatada em estudos clínicos anteriores, mas o número e a gravidade dos eventos adversos foram similares em ambos os grupos, o que contradiz qualquer percepção geral de que o acetato de glatirâmer é melhor tolerado do que o interferon beta-1<sup>a</sup> (PANITCH et al., 2002).

Conforme a ABEM (2016), um medicamento conhecido como natalizumabe (Tysabri®) é o primeiro anticorpo monoclonal produzido especificamente para EM e pode ser indicado para doença grave, de evolução rápida, refratária a outras terapêuticas, pois atua na atividade inflamatória, diminuindo surtos e as incapacitações.

No estudo de Polman et al. (2006) recrutaram 942 pacientes com idade entre 18 e 50 anos, cujo tipo de esclerose fosse EMRR e apresentasse EDSS de 0 a 5,0. Eles foram divididos em grupo natalizumabe (627 pacientes) e grupo controle (312 pacientes). Os eventos adversos relatados pelos pacientes do grupo natalizumabe foram leves em 17% (dor de cabeça, náuseas, fadiga, entre outros), moderados em 55% (gastroenterite, infecção urinária, entre outros) e graves em 23% (choque anafilático, reação de hipersensibilidade, convulsão, entre outros); e leves em 13%, moderados em 56% e graves em 27% do grupo placebo.

O natalizumabe reduz significativamente a progressão da incapacidade e a ocorrência de recidiva clínica e suprime a formação de lesões, conforme visualizado pela ressonância magnética em pacientes com esclerose múltipla. Além disso, dados indicam que a eficácia é percebida precocemente e persiste durante todo o período de tratamento. As avaliações contínuas do tratamento a longo prazo com natalizumabe definirão melhor o perfil de segurança dessa terapia efetiva e estabelecerão seu lugar no arsenal de tratamentos para a esclerose múltipla recidivante (POLMAN et al., 2006).

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As células B e o sistema imune humoral foram implicados na patogênese da esclerose múltipla (EM). Entretanto, uma compreensão evolutiva da imunopatogênese da esclerose múltipla sugere que o esgotamento das células B pode ser útil para o tratamento. Com isso, este estudo procurou comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade na terapia com rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano IgG1 que depleta as células B circulantes, em indivíduos com EM. E ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que depleta seletivamente células B expressando CD20.

De acordo com os estudos, o medicamento ocrelizumabe apresentou resultados mais satisfatórios, uma vez que se trata de um anticorpo monoclonal menos imunogênico por ser humanizado. Logo, o rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico murino/humano IgG1, resultou em alta taxa de desistência devido a persistência dos efeitos adversos no decorrer do tratamento, visto que não foi possível reduzir o acúmulo de incapacidade no início da fase progressiva da doença. Além disso, os pacientes receberam menos infusões em relação ao ocrelizumabe e ainda assim manifestavam efeitos adversos similares, de leve a moderado. Embora o rituximabe deplete especificamente as células B, as respostas das células T são indiretamente afetadas.

Os estudos realizados com ocrelizumabe apresentaram número de pacientes superior aos realizados com rituximabe, podendo chegar até o dobro de participantes. Dessa forma, alguns resultados mostraram-se superior ao outro medicamento que fora comparado, como a eficácia da depleção de células B com as doses de ocrelizumabe na redução da atividade clínica da doença, combinada com um perfil favorável de segurança de curto prazo. Portanto, faz-se necessários grandes estudos de longo prazo para estabelecer a relação risco-benefício e a abordagem terapêutica inovadora no crescente arsenal de tratamentos de esclerose múltipla, uma vez que os estudos utilizados foram experimentais de curto prazo.

As terapias de primeira linha para a esclerose múltipla recidivante (beta interferons e acetato de glatirâmer) têm um perfil de segurança favorável, mas oferecem apenas proteção parcial contra recaídas. Considerando que o tratamento de segunda linha, o natalizumabe, tem maior eficácia, mas acarreta um risco de encefalopatia multifocal progressiva. Várias outras terapias - incluindo o recém-aprovado farmacológico oral e o anticorpo monoclonal alemtuzumabe que estão em estágios avançados de desenvolvimento - todos parecem ter maior eficácia do que os medicamentos de primeira linha para

esclerose múltipla, mas seus perfis de segurança a longo prazo ainda precisam ser estabelecidos.

## 6. REFERÊNCIAS

ABEM (Associação Brasileira de Esclerose Múltipla). **Tipos de Esclerose Múltipla**. São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerosemultipla/>> Acesso em: 21 mar. 2018.

ABEM (Associação Brasileira de Esclerose Múltipla). **Tipos de Tratamento da Esclerose Múltipla**. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://abem.org.br/esclerose/tratamento/>> Acesso em: 23 mai. 2018.

ALMEIDA, C.A. **Esclerose múltipla atinge cerca de 30 mil brasileiros, mas ainda é subdiagnosticada**. Disponível em: <<http://www.ovaledoribeira.com.br/2017/02/esclerose-multipla-atinge-cerca-brasileiros-subdiagnosticada.html>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

ALPING, P. et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. **Annals of neurology**, Boston, v. 79, n. 6, p. 950-958, jun., 2016.

AMARAL, I. J. L. **Avaliação da deglutição de pacientes em um centro de referência em esclerose múltipla no centro oeste do Brasil**. 2016. 178f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.

BABBE, H. et al. Clonal expansions of CD8+ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 192, n. 3, p. 393-404, ago., 2000.

BAGGIO, B.F. et al. Perfil epidemiológico de indivíduos com Esclerose Múltipla de uma associação de referência. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 458-61, set., 2011.

BAR-OR, A. et al. Rituximab in relapsing remitting multiple sclerosis: a 72 week, open label, phase I trial. **Annals of neurology**, Boston, v. 63, n. 3, p. 395-400, mar., 2008.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Remédio inédito para esclerose múltipla é aprovado pela Anvisa**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2018/02/remedio-inedito-para-esclerose-multipla-eaprova-do-pela-anvisa>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

BRASIL. GOVERNO DO BRASIL. **SUS oferece tratamento clínico e reabilitação a pacientes com esclerose múltipla**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/08/sus-oferece-tratamento-clinico-e-reabilitacao-a-pacientes-com-esclerose-multipla>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

COMABELLA, M.; KHOURY, S.J. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. **Clinical Immunology**, Amsterdam, v. 142, n. 1, p. 2-8, jan., 2012.

CREE, B.A. et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. **Annals of Neurology**, Boston, v. 80, n. 4, p. 499-510, ago., 2016.

DE ANDRADE, V.S.; SEABRA, M.M.A.; DE MOURA RAMOS, I.E. Correlação entre fadiga e desempenho ocupacional de indivíduos com esclerose múltipla/Correlation between fatigue and occupational performance of people with multiple sclerosis. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, São Carlos, v. 23, n. 4, p.795-802, out./dez., 2015.

DOS SANTOS, R.V. et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 77, jan., 2006.

HAUSER, S.L. et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 3, p. 221-234, jan., 2017.

HAVRDOVÁ, E. et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. **Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical**, Thousand Oaks, v. 4, n. 1, p. 1-11, jan.-mar., 2018.

HAWKER, K. et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double blind placebo controlled multicenter trial. **Annals of neurology**, Boston, v. 66, n. 4, p. 460-471, out., 2009.

HEMMER, B.; ARCHELOS, J.J.; HARTUNG, H.P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. **Nature Reviews Neuroscience**, New York, v. 3, n. 4, p. 291-301, abr., 2002.

KAPPOS, L. et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, London, v. 378, n. 9805, p. 1779-1787, nov., 2011.

MAKHANI, N. et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. **Neurology**, Minneapolis, v. 72, n. 24, p. 2076-2082, jun., 2009.

MASSACESI, L. et al. Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. **Archives of neurology**, Chicago, v. 62, n. 12, p. 1843-1847, dec., 2005.

MIKOL, D.D. et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatirâmer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatirâmer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. **The Lancet**, London, v. 7, n. 10, p. 903-914, out., 2008.

MONSON, N.L. et al. Effect of rituximab on the peripheral blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis. **Archives of neurology**, Chicago, v. 62, n. 2, p. 258-264, fev., 2005.

MONTALBAN, X. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 3, p. 209-220, jan., 2017.

NAISMITH, R.T. et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis A 52-week phase II trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 74, n. 23, p. 1860-1867, jun., 2010.

PANITCH, H. et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 59, n. 10, p. 1496–1506, nov., 2002.

PAVAN, K. et al. Comportamento da incontinência urinária em pacientes com esclerose múltipla e a sua influência na qualidade de vida. **Medicina Física e Reabilitação**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 1-5, jan./abr., 2010.

PEREIRA, G.C. et al. Combinações de Técnicas de Fisioterapia no Tratamento de Pacientes com Esclerose Múltipla: Série de Casos. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 494-504, set., 2012.

POLMAN, C.H. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 9, p. 899-910, mar., 2006.

RADIS, C.D. et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis a 20-year followup study. **Arthritis & Rheumatology**, Atlanta, v. 38, n. 8, p. 1120-1127, ago., 1995.

ROXBURGH, R.H.S.R. et al. Multiple Sclerosis Severity Score Using disability and disease duration to rate disease severity. **Neurology**, Minneapolis, v. 64, n. 7, p. 1144-1151, abr., 2005.

SIQUEIRA, M.K.; PIRES, L. Processo epigenéticos envolvidos na fisiopatologia da esclerose múltipla com ênfase na função dos miRNAs. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 37, n. 2, p. 125-136, jul./dez., 2017.