

CAPÍTULO 3

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS E O USO DE NATALIZUMABE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA - REVISÃO

Data de submissão: 05/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Erica Freire de Vasconcelos Pereira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/1765903640932915>

Cristiane Munaretto Ferreira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/4650193716072397>

Dario César Brum Arguello

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/7184370034427792>

Vanessa Marcon de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/0173858878702305>

Vanessa Terezinha Gubert

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande -MS
<http://lattes.cnpq.br/0350633898432206>

RESUMO: A esclerose múltipla (EM) é uma doença progressiva e de difícil previsão, resultando em casos de incapacitação e/ou limitação física, psíquica e social. Atualmente, a tendência é tratar precocemente o paciente com terapia de alta eficácia, pois estas são benéficas no controle da atividade da doença e crucial para evitar incapacidade progressiva. O natalizumabe é um dos medicamentos altamente eficaz e é relacionado com benefícios em doença de alta atividade, apesar das observações de segurança. A escolha da terapia modificadora da doença é um desafio na prática clínica, devendo ser mais discutido, devendo avaliar fatores clínicos e radiológicos, bem como índice do JCV para um tratamento individualizado. O objetivo deste estudo é apresentar os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos e o uso de natalizumabe em pacientes com esclerose múltipla. Conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos associado as características individuais do paciente é fundamental na decisão do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose múltipla, Natalizumabe, Tratamento;

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS AND THE USE OF NATALIZUMAB IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS – REVIEW

ABSTRACT: Multiple sclerosis (MS) is a progressive disease that is difficult to predict, resulting in cases of disability and/or physical, psychological and social limitations. Currently, the tendency is to treat the patient early with highly effective therapy, as these are beneficial in controlling disease activity and crucial to avoid progressive disability. Natalizumab is one of the highly effective drugs and is associated with benefits in high-activity disease, despite safety observations. The choice of disease-modifying therapy is a challenge in clinical practice, and should be discussed further, and clinical and radiological factors should be evaluated, as well as the JCV index for individualized treatment. The objective of this study is to present the epidemiological, clinical and therapeutic aspects and the use of natalizumab in patients with multiple sclerosis. Knowing the epidemiological, clinical and therapeutic aspects associated with the patient's individual characteristics is fundamental in deciding on treatment.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, Natalizumab, Treatment

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é a condição neurológica incapacitante mais comum em adultos jovens, impõe altos custos financeiros e de qualidade de vida aos pacientes, suas famílias e à sociedade (de Sá, 2014; Hoepner *et al.*, 2014; Rubin, 2013). Mundialmente, 2,8 bilhões de pessoas vivem com EM a prevalência média global de 36 por 100.000 pessoas. No Brasil, a prevalência média é de 8,69 casos para cada 100.000 habitantes (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

Os sintomas geralmente se iniciam em pacientes com EM na fase ativa da vida, entre 20 e 40 anos de idade, mais prevalente em mulheres (Ransohoff; Hafler; Lucchinetti, 2015). A etiologia da doença não é totalmente compreendida e está relacionada com uma complexa interação entre fatores genéticos, geográficos e socioeconômicos (Furneri *et al.*, 2019). O diagnóstico é realizado com base nos critérios McDonalds descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017 (Thompson *et al.*, 2018; McDonald *et al.*, 2001).

O tratamento deve ser baseado na gestão da doença para prevenir e tratar recaídas, controlar os sintomas e a progressão da doença (Furneri *et al.*, 2019). Nesse sentido, os fármacos disponíveis têm demonstrado efeitos benéficos significativos para este grupo de pacientes, principalmente aqueles com a doença na forma Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). Os efeitos benéficos estão relacionados à redução na taxa de recaída, redução na progressão da incapacidade e à lentificação do acúmulo de lesões detectadas na ressonância magnética(Hauser; Cree, 2020).

O tratamento de EM está contemplado na Política Nacional de Assistência Farmacêutica e é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o qual estabelece critérios sobre a Esclerose Múltipla no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença, baseados em evidências científicas relacionadas a eficácia, segurança e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. O natalizumabe é recomendado no PCDT do ano de 2024, como terceira linha terapêutica, em alternativa para falha terapêutica, ou primeira opção de tratamento para os casos com alta atividade da doença (Brasil, 2024).

O natalizumabe é considerado medicamento de alta eficácia por promover redução das taxas de surto e pela superioridade nos desfechos clínicos. No entanto, o mesmo apresenta reações adversas que incluem leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), lesão hepática, reações de hipersensibilidade e risco aumentado de infecção (Brasil, 2024). O risco de um paciente com EM desenvolver LEMP depende do status sorológico do vírus John Cunningham (VJC), do tempo de exposição ao fármaco e da terapia prévia com imunossupressores. Desse modo, a vigilância clínica é fundamental para detectar LEMP. A história e padrão de sintomas, bem como sinais anteriores e atuais, irão facilitar tanto a gestão do paciente como a avaliação do potencial de LEMP (Nali *et al.*, 2014). Neste capítulo iremos apresentar fatores epidemiológicos, etiológicos, aspectos diagnóstico e tratamento na esclerose múltipla e o natalizumabe como terapia de alta eficácia.

ESCLEROSE MÚLTIPLA E FATORES EPIDEMIOLÓGICOS

A EM é uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central (SNC) na qual ocorre inflamação, desmielinização e perda axonal mesmo nos estágios iniciais da doença (Oh; Vidal-Jordana; Montalban, 2018). A doença foi identificada formalmente e estabelecida em 1868 pelo neurologista francês Jean Martin Charcot, que chamou a doença de “esclerose em placas”, as áreas circunscritas, disseminadas e endurecidas que encontrou no SNC (Dyck; Lambert, 1968).

A EM se manifesta principalmente em adultos jovens, com idade entre 20 e 40 anos, a prevalência é maior em mulheres do que em homens. Em algumas regiões, como no pacífico Ocidental e do Sudeste Asiático, essa proporção é de três vezes mais mulheres com EM do que homens. Em países como Egito e Irã, a proporção é de quatro mulheres com EM para cada homem (MSIF, 2020). A diferença entre gêneros depende de fatores como diferenças hormonais e genéticas, bem como diferenças na exposição social, ambiental e de estilo de vida (Ysraelit; Correale, 2019).

No mundo, são 2,8 bilhões de pessoas com EM. A prevalência média global de esclerose múltipla é de 36 por 100.000 pessoas, com variações entre os países (Oh; Vidal-Jordana; Montalban, 2018). O aumento no número de pessoas com EM pode estar relacionado com vários fatores como melhoria no diagnóstico, conscientização da população e acesso à informação (MSIF, 2020).

A prevalência varia consideravelmente entre os países e é mais alta na América do Norte (140 por 100.000 pessoas) e Europa (108 por 100.000 pessoas) e menor na África Subsaariana (2,1 por 100.000 pessoas) e leste da Ásia (2,2 por 100.000 pessoas) (Belbasis *et al.*, 2015). Na Europa, as prevalências são elevadas em San Marino (337 por 100.000 pessoas), Alemanha (303 por 100.000 pessoas) e Dinamarca (282 por 100.000 pessoas) (MSIF, 2020).

A distribuição da EM é bastante heterogênea, inclusive entre regiões no mesmo país. O efeito da latitude é visto em muitos países, pessoas que vivem em países mais próximos da linha do Equador têm menor risco de ter EM (MSIF, 2020). A prevalência da EM reflete a influência étnica no risco da doença, compostas majoritariamente por brancos e raramente envolvem chineses, japoneses e negros africanos (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

No Brasil, a prevalência média é de 8,69/100.000 habitantes, apresentando grande variabilidade de valores entre regiões, 1,36/100.000 na região nordeste, 5,85/100.000 no centro-oeste, 17/100.000 no sudeste e 27,2 /100.000 no sul (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

FATORES ETIOLÓGICOS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A etiologia da EM não é bem esclarecida, no entanto, acredita-se que seja causada por desregulação imune desencadeada por fatores genéticos e ambientais. Existem mais de 100 genes que podem influenciar no desenvolvimento da EM a maioria está envolvida no funcionamento do sistema imunológico, principalmente no funcionamento dos linfócitos. Dentre eles, principalmente as moléculas do complexo de histocompatibilidade tipo II codificadas pelo complexo gênico do antígeno leucocitário humano podem aumentar a suscetibilidade de ter EM, o principal envolvido o alelo classe II HLADRB1*1501 (Houen; Trier; Frederiksen, 2020).

Entre os fatores de risco ambientais que influenciam para o surgimento da EM estão a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), tabagismo, baixos níveis de vitamina D e exposição reduzida a luz solar (Dobson; Giovannoni, 2019) A presença (> 99%) de anticorpos anti-EBV e sinais de reativação do vírus em pacientes com EM são evidências indiretas do provável papel desse vetor infeccioso na patogênese da EM. A vitamina D tem um importante papel na modulação do sistema imunológico e a sua principal fonte é a exposição à radiação ultravioleta B (Michel, 2018).

A EM é caracterizada como uma doença autoimune que por meio de estímulo desconhecido inicia a cascata inflamatória, com resposta contra mielina. As lesões podem ocorrer em todo o SNC, mas são mais comuns nos nervos ópticos, na substância branca periventricular cerebral, no tronco encefálico e na medula espinhal (Howard; Trevick; Younger, 2016).

Esse processo apresenta infiltrados de células inflamatórias perivasculares, compostos predominantemente por células mononucleares, células T e macrófagos, com células B e células plasmáticas. Durante esse, são produzidas várias citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), Interleucinas (IL-1 β e IL-6) e espécies reativas de nitrogênio, que podem ativar as micróglia. As micróglia, por sua vez, aumentam a produção de vários fatores pró-inflamatórios que contribuem para a quebra da barreira hematoencefálica (BHE) e desmielinização. A desmielinização resultante leva à condução lenta ou mesmo ao bloqueio da condução do impulso nervoso. A persistência no processo de desmielinização gera a perda axonal (Howard; Trevick; Younger, 2016).

Os astrócitos são reconhecidos como chave da imunopatologia da EM, responde às citocinas definidoras de células T auxiliares e adquire fenótipo reativo que amplifica a neuroinflamação no SNC e contribui para a progressão da EM (Kunkl *et al.*, 2022).

FORMAS FENOTÍPICAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM apresenta características clínicas variáveis e prognóstico imprevisível. Nesse contexto, categorizar a EM em subtipos clínicos ou fenótipos propicia descrever a variedade de cursos clínicos da EM e realizar estudos de prognóstico e eficácia de tratamento.

Dessa forma, em 1996, um consenso de especialistas em EM definiu os primeiros fenótipos como: remitente recorrente (EMRR), secundária progressiva (EMSP), primária progressiva (EMPP) e progressiva recidivante (EMPR) (Lublin *et al.*, 2014). A classificação se baseava na ideia da existência de fenótipos distintos dominados por doença inflamatória subjacente (recorrente-remitente) ou neurodegenerativa (progressiva) (Lublin *et al.*, 2014).

Em 2013, foi publicada a classificação revisada apresenta os seguintes fenótipos: EM remitente-recorrente (EMRR), EM progressiva primária (EMPP) e EM progressiva secundária (EMPS) e a Síndrome Clínica Isolada (CIS) (Klineova; Lublin, 2018; Lublin *et al.*, 2014). A figura 1 exemplifica como um paciente com EM pode desenvolver incapacidade ao longo do tempo a depender do fenótipo clínico.

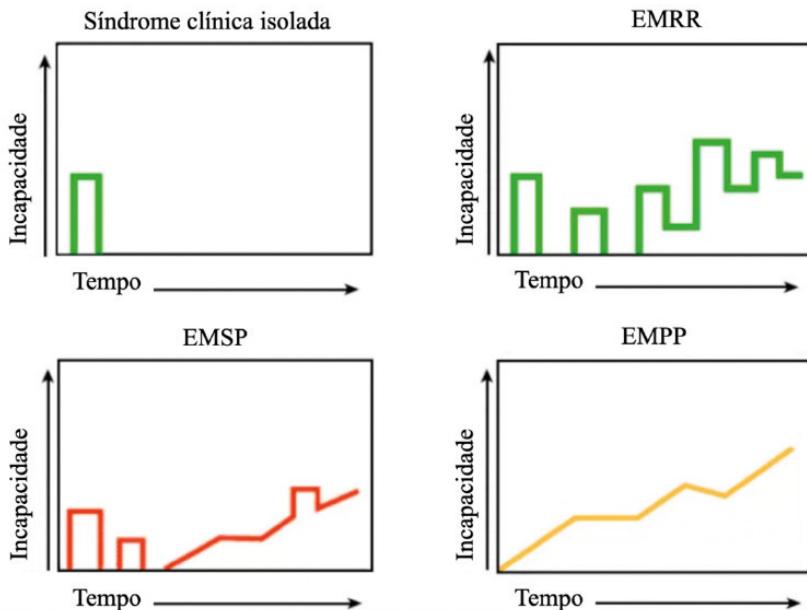


Figura 1 – Fenótipos clínicos apresentados de acordo com a incapacidade ao longo do tempo

Fonte: (Pitombeira, 2022).

SIGLAS: EMRR – Esclerose Múltipla Recorrente-Remitentes; EMSP- Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva; EMPP – Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva.

Na Síndrome Clínica Isolada, o paciente apresenta um evento clínico altamente sugestivo de doença desmielinizante do SNC, entretanto não apresenta critérios para fechamento do diagnóstico de EM (Lublin *et al.*, 2014).

A EMRR corresponde 85% dos casos e se caracteriza por desmielinização no SNC que leva ao sintoma neurológico, o surto. Após o surto, o paciente pode ter recuperação completa ou parcial dos sintomas-(Klineova; Lublin, 2018).

O fenótipo EMPP é identificado em 10 a 20% dos pacientes, os quais não manifestam episódios de surto, mas acúmulo de incapacidade neurológica constante desde o início da doença. A EMPS sempre começa como EMRR e em algum momento sua evolução clínica altera, de modo que o paciente apresenta deterioração constante da função sem episódios agudos (Lublin *et al.*, 2020).

Alguns fatores podem ser preditores de conversão para EMPS como: maior idade no início da EMRR, sexo masculino, sintomas da medula espinhal e recuperação incompleta da recaída (Klineova; Lublin, 2018).

Na atualização realizada em 2013, os fenótipos remitente-recorrente e progressivos receberam mais duas classificações, quanto à atividade e à progressão. A atividade da doença pode ser evidenciada por recaídas clínicas ou nova atividade em ressonância magnética (lesões com realce de gadolínio, ou lesões T2 novas, ou inequivocamente aumentadas) e a progressão identificada por evidência clínica de acúmulo de incapacidade, independente de recaídas, durante um determinado tempo (Klineova; Lublin, 2018).

A Síndrome Radiológica Isolada são imagens incidentais em ressonância magnética altamente sugestivas de desmielinização, mas ocorre na ausência de sinais e sintomas clínicos (LUBLIN *et al.*, 2014). Embora não seja reconhecida como um fenótipo formal da EM o aparecimento desses achados tem causado interesse em sua caracterização. A importância não é apenas pelo fato da conversão para EM clínica, mas também pela preocupação com diagnósticos errôneos e eventual exposição a agentes de tratamento (Klineova; Lublin, 2018).

ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Na EM os sinais e sintomas vão se apresentar conforme a localização das lesões e são identificados como surtos ou recaídas, que podem fazer remissão espontânea ou com uso de corticosteroides. Os surtos são definidos como um episódio de comprometimento neurológico com duração maior que 24 horas, sem outra causa aparente (Boremalm *et al.*, 2019).

Os sintomas podem se apresentar de forma grave ou tão comum que acabam por passar despercebidos. Geralmente estão relacionados a neurite óptica, diplopia, paresias ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de esfíncteres, disfunções cognitivo-comportamentais, disfunção de coordenação ou equilíbrio, dor neuropática que podem aparecer de forma combinada ou isolada (Hauser; Cree, 2020).

O diagnóstico da EM é complexo, visto que não existem marcadores biológicos. É feito com base nos sinais e sintomas neurológicos, juntamente com lesões características no SNC evidenciadas em ressonância magnética. Estas lesões devem ter disseminação no espaço e no tempo (Brownlee *et al.*, 2017), ou seja, afetam mais de um local do SNC com evolução ao longo do tempo.

Em virtude da dificuldade, vários modelos foram criados para facilitar o diagnóstico. Os critérios McDonald são os mais utilizados. Estes foram descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, conforme descrito no Quadro 1.

Número de surtos(a)	Número de lesões com evidência clínica objetiva(b)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum(c)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum(c)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no SNC OU • Ressonância Magnética(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU • Ressonância Magnética(e) OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR(f)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: • Novo surto em localização diferente no SNC OU • Ressonância Magnética(d) E Disseminação no tempo demonstrada por: • Novo surto OU • Ressonância Magnética(e) OU • Presença de bandas oligoclonais no LCR(f)

Quadro 1 – Critérios McDonald de diagnóstico.

Fonte :(Brasil, 2024)

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

Esses critérios se baseiam em parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais. Os critérios clínicos incluem avaliação de nervos craneianos (visão, audição, sensação facial, força e deglutição), sensibilidade, reflexos, coordenação motora, caminhada, equilíbrio. O exame de imagem identifica lesões características que acometem o SNC, como lesões periventriculares, lesões na substância branca justacortical (adjacente ao córtex cerebral), substância branca infratentorial e dentro da medula espinhal (Hauser; Cree, 2020). A presença de bandas oligoclonais e/ou níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) no líquido cefalorraquidiano (LCR) auxilia na composição confirmativa do diagnóstico e na exclusão de outras doenças que possam apresentar sinais e sintomas semelhantes (Hauser; Cree, 2020).

As bandas oligoclonais refletem resposta imune altamente mediada por células B ativadas no SNC. A síntese intratecal anormal de gamaglobulinas, medida por índice elevado de IgG ou duas, ou mais bandas oligoclonais discretas, está presente em mais de 90% dos pacientes com EM (Hauser; Cree, 2020).

A disseminação do processo da doença no tempo e no espaço pode ser demonstrada pela presença de lesões em sequências ponderadas em T1 ou T2, e impregnadas por gadolínio, em exames de ressonância magnética. A utilização de contraste com gadolínio por administração intravenosa favorece a visualização das lesões mais recentes, e as diferencia das mais antigas (Thompson *et al.*, 2018).

Para monitorar o paciente e avaliar o estadiamento da doença, a metodologia mais utilizada é a escala EDSS (do inglês Expended Disability Status Scale). Esta é uma escala aplicada por médicos que quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais do SNC: funções piramidais, cerebelares, tronco cerebral, sensitivas, vesicais, intestinais, visuais e mentais. A escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), aumenta 0,5 ponto a cada incapacidade do paciente. É também utilizada como medida para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas em ensaio clínico randomizado (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

Existe uma variedade de medidas para avaliar a eficácia clínica do medicamento e monitorar as respostas destes, como taxa anualizada de surto (TAS), alterações na pontuação do EDSS que demonstram progressão de incapacidade e atividade radiológica de imagem. Essas medidas refletem aspectos clínicos e de neuroimagem, as recaídas refletem o efeito clínico da atividade inflamatória, enquanto as medidas derivadas da incapacidade refletem o efeito da neurodegeneração. Atualmente, o NEDA, da sigla em inglês No Evidence of Disease Activity - “nenhuma evidência de atividade da doença”, tem sido utilizado em ensaios clínicos caracteriza a estabilização da doença (Lucchetta *et al.*, 2020; Tur *et al.*, 2018). Este conceito depende dos parâmetros incluídos: O NEDA-1 se refere a um curso da doença sem recidivas, NEDA-2 se refere à ausência de progressão da doença por piora no EDSS, NEDA-3 se refere presença de atividade inflamatória na ressonância magnética. Recentemente, foi inserida alteração no volume (atrofia) cerebral, o NEDA- 4 (Lucchetta *et al.*, 2020; Tur *et al.*, 2018),

TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Os primeiros medicamentos para o tratamento da EM foram os imunomoduladores, disponibilizados na década de 90, representados pela betainterferona, seguido do acetato de glatirâmer. Estes medicamentos são de administração parenteral e possibilitaram a alteração do curso evolutivo da doença, reduz a frequência de surtos em cerca de 30% (de Sá, 2014).

O tratamento objetiva a prevenção da atividade e progressão por meio de terapias modificadoras da doença. A modificação do curso da EM ocorre por meio da supressão ou modulação da função imunológica com redução das taxas de recaídas, do acúmulo de lesões de ressonância magnética e da estabilização da incapacidade. Em alguns casos, as terapias modificadoras da doença melhoram modestamente a incapacidade (Hauser; Cree, 2020). A atividade da doença é determinada por recaídas clínicas e atividade em ressonância magnética (lesões com contraste, lesões novas ou aumentadas em T2). A progressão é determinada pela adição de incapacidade na avaliação clínica regular (Apóstolos *et al.*, 2022).

Atualmente existem diversas opções de Terapias Modificadoras da Doença (TMD) com diferentes perfis de eficácia e segurança, um desafio a escolha do tratamento. A seleção do medicamento para o tratamento deve ser discutida com o paciente e analisado os seguintes fatores: características epidemiológicas do paciente e comorbidades; gravidade e atividade da doença; perfil de segurança, crenças, hábitos e acessibilidade (Apóstolos *et al.*, 2022; Eagle *et al.*, 2017).

No Brasil, o tratamento para EM segue PCDT, este estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, e as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidências científicas e consideram os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas (MEGA *et al.*, 2015).

Na EM o PCDT classifica as TMD em “linhas de tratamento”. O primeiro PCDT para EM foi publicado em 2001, as opções terapêuticas disponibilizadas eram as betainterferona 1a e 1b e acetato de glatirâmer 20 mg. Somente em 2010 o PCDT incluiu o natalizumabe 300 mg como opção, após falha terapêutica com betainterferona e glatirâmer (FERREIRA *et al.*, 2020).

Em 2013 houve atualização do PCDT e foi incluído o manejo clínico de pacientes portadores do VJC em uso de natalizumabe. Nova inclusão de tratamento ocorreu em 2015 com a incorporação de fingolimode 0,5 mg, para utilização após falha terapêutica com natalizumabe 300 mg. Em 2018 foram incorporados ao PCDT a teriflunomida 14 mg, como medicamento de primeira escolha, e fumarato de dimetila 120 e 240 mg, para tratamento após falha terapêutica com medicamentos de primeira escolha. Assim, o fingolimode 0,5 mg passou a ser utilizado como segunda ou terceira escolha. Para o uso do natalizumabe 300 mg, tornou-se necessário falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode 0,5mg (FERREIRA *et al.*, 2020). No ano de 2021, o PCDT traz uma nova vertente com natalizumabe indicado como primeira linha de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença.

Atualmente, o PCDT se baseia em terapias de escalonamento ou indução. O escalonamento para pacientes com EM de baixa ou moderada atividade, com os medicamentos de primeira linha as terapias iniciais de baixa eficácia com perfil de risco conhecido e relativamente seguro, como acetato de glatirâmer, betainterferona, fumarato de dimetila, teriflunomida e azatioprina. A segunda linha, considerada de moderada eficácia, está representada pelo fingolimode e na terceira linha, de alta eficácia, o natalizumabe (Brasil, 2024). A eficácia é considerada pela redução na taxa anualizada de surto, 30 a 50% terapia de moderada eficácia e acima de 50% terapia de alta eficácia (Apóstolos *et al.*, 2022).

A falha terapêutica é a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado (Brasil, 2024). Em situações de falha terapêutica é realizada a troca por outro medicamento de segunda e/ou terceira linha, conforme a atividade da doença. Em casos de doença altamente ativa, são utilizadas as terapias de indução ou terapia de manutenção de alta eficácia, como o natalizumabe e, na falha ou contra-indicação deste a cladribina, na falha ou contra-indicação desta o alemtuzumabe para obter o controle precoce da doença (Brasil, 2024).

O tratamento dos surtos da EM são realizados com corticosteroides em altas doses, para diminuir a inflamação e acelerar a recuperação do paciente, o utilizado é metilprednisolona 1g via intravenosa por 3-5 dias (Brasil, 2024).

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 a 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional, gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos
TRATAMENTO DA EMRR DE BAIXA OU MODERADA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Betainterferona 1a	Via intramuscular	30 µg(6MUI), 1xsemana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia, náusea
Betainterferona 1a	Via subcutânea	22 µg(6MUI), 3xsemana	
Betainterferona 1b	Via subcutânea	0,25 mg(8milhõesMUI), dias alternados	
Acetato de Glatirâmer	Via subcutânea	20mg 1 x ao dia, 40mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia
Teriflunomida	Via oral	14mg, 1 x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de Dimetila	Via oral	120 mg, 2x ao dia por 7dias; e 240 mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior)

Azatioprina	Via oral	1-3mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática
SEGUNDA LINHA			
Fingolimode	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náuseas, diarreia, bradicardia
TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
TRATAMENTO DA EMRR DE ALTA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
SEGUNDA LINHA			
Cladribina	Via oral	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos	Linfopenia, bolhas nos lábios (herpes oral), herpes zoster com manifestação na pele, erupção na pele, queda de cabelo e pelos, diminuição do número de neutrófilos
TERCEIRA LINHA			
Alentuzumabe	Via intravenosa	12 mg/diaTratamento inicial: 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) Ciclos adicionais: 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg, administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea

Quadro 2 – Doses e principais eventos adversos dos medicamentos para EMRR no PCDT

Fonte:(Brasil, 2024).

Existem outras terapias no Brasil aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de EM como Ocrelizumabe, Ofatumumabe, Siponimode. Entretanto, ainda não foram aprovadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do SUS para fazerem parte do PCDT (Liu *et al.*, 2021). Além desses medicamentos, a agência internacional Food and Drug Administration (FDA) autoriza o uso de ozanimode, laquinimode, ponesimode e fumarato diroximel para o tratamento de EM (Apóstolos *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2021).

NATALIZUMABE NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor da integrina $\alpha 4\beta 1$, uma molécula de adesão expressa na superfície dos linfócitos e envolvida na transmigração do endotélio para o SNC. É altamente eficaz na redução das recaídas e na desaceleração da progressão da doença em pacientes com EM, administrado por infusão intravenosa uma vez a cada 4 semanas (Polman *et al.*, 2006).

O mecanismo de ação do natalizumabe foi considerado efetivo no tratamento de recidivas, pois apresenta substancial redução nas evidências clínicas e radiográficas da atividade da doença, tratamento indicado para pacientes com a doença altamente ativa ou de início rápido e agressivo (Ryerson *et al.*, 2019, 2016). No entanto, o mesmo apresenta reações adversas que incluem LEMP, lesão hepática, reações de hipersensibilidade e risco aumentado de infecção (Brasil, 2024).

A LEMP é uma infecção rara que ocorre devido à reativação do JCV no SNC e pode resultar em morte ou incapacidade irreversível (Gaughan *et al.*, 2022). Os sintomas indicativos mais comuns incluem anormalidades cognitivas e comportamentais, déficits sensoriais e motores, ataxia e alterações visuais corticais (Snopková *et al.*, 2019; Srivastava *et al.*, 2021). Diagnosticada pela primeira vez em 2005 em pacientes que tratavam com natalizumabe, a LEMP fez com que este medicamento fosse retirado do mercado (Nali *et al.*, 2014; Langer-Gould *et al.*, 2005). Em 2006, o natalizumabe foi reintroduzido e aprovado como monoterapia para o tratamento de formas recorrentes de EM. A reintrodução nos Estados Unidos e seu lançamento na Europa foi em conjunto com um plano de gestão de risco global (Sorensen *et al.*, 2012).

Dessa forma, foram identificados alguns fatores de risco para desenvolvimento de LEMP em pacientes com EM em tratamento com natalizumabe, como a positividade do VJC, o tempo de exposição ao fármaco e a terapia prévia com imunossupressores (Morrow *et al.*, 2022; Srivastava *et al.*, 2021). Além destes fatores, a vigilância clínica constante, o conhecimento do histórico medicamentoso e o padrão dos sinais e sintomas anteriores são de fundamental importância para detecção de LEMP (Srivastava *et al.*, 2021).

Foi implementado uma estratificação de risco de desenvolver LEMP para ser utilizado no monitoramento de pacientes tratados com natalizumabe, baseado na positividade do VJC, no índice de anticorpos de JC, duração do tratamento e a exposição a terapias prévia imunossupressoras (Gaughan *et al.*, 2022). Em 2017, a incidência mundial de LEMP em pacientes com EM expostos ao natalizumabe foi 4,19 por 1000 pacientes (Vukusic *et al.*, 2020). Na figura 2 está apresentado o algoritmo de risco de LEMP para pacientes tratados com natalizumabe, desenvolvido após a realização de estudos STRATIFY II, TYGRIS, TOP.

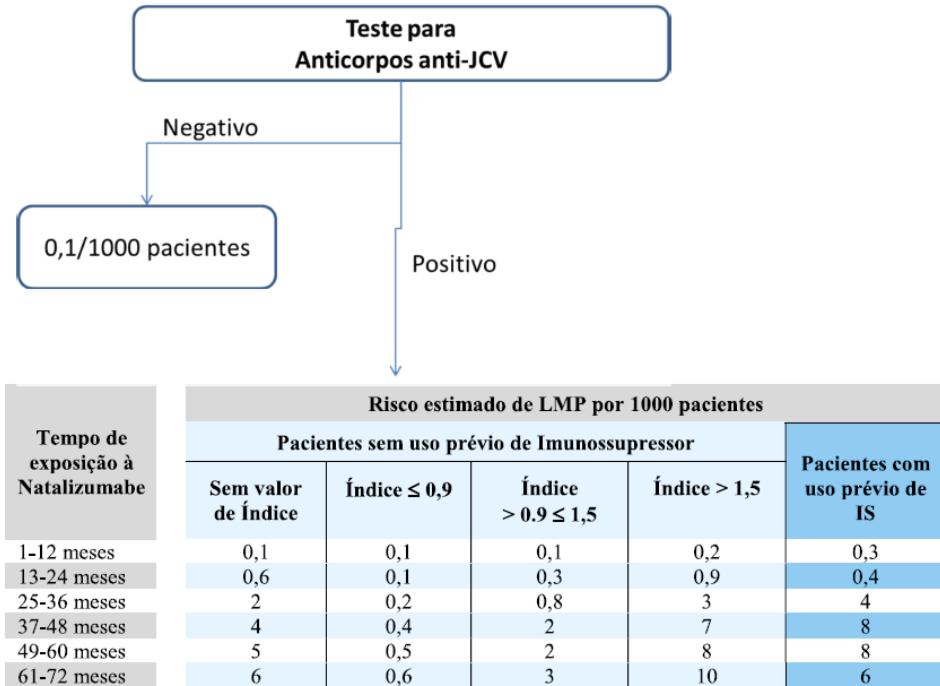


Figura 2 – Algoritmo para estimativa de LEMP

IS- Imunossupressor Fonte:(Biogen, 2018).

O natalizumabe está relacionado a benefícios, entretanto o mesmo está associado a uma complicação potencialmente fatal, assim a dose estendida entre as infusões, diferentemente da dose descrita na bula registrada nas agências reguladoras pode ser uma estratégia para redução do risco de LEMP (Ryerson *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A EM é uma doença debilitante, com implicações físicas, psicológicas e sociais. Caracterizada pela imprevisibilidade de progressão, afeta sobretudo adultos jovens, isto pode comprometer aspectos profissionais e sociais, limitando os anos de vida potencialmente mais produtivos.

Conhecer os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos associado as características individuais do paciente é fundamental na decisão do tratamento. Existe a necessidade de avaliação rotineira dos sintomas clínicos, como saúde cognitiva e mental, e a importância de usar a tomada de decisão compartilhada para personalizar o tratamento da EM.

O grande desafio está em obter um equilíbrio entre os riscos e os benefícios do tratamento com natalizumabe, assim o monitoramento dos pacientes portadores do vírus JC sob tratamento com este medicamento é imprescindível.

REFERÊNCIAS

- APÓSTOLOS, S. L. P. *et al.* How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 80, p. 159–172, 2022.
- ATKINSON, M. J. *et al.* Hierarchical Construct Validity of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM Version II) among Outpatient Pharmacy Consumers. **Value in Health**, [s. l.], v. 8, p. S9–S24, 2005.
- BELBASIS, L. *et al.* Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 263–273, 2015.
- BIOGEN. **BIOGEN Brasil. Produtos farmacêuticos Ltda. TYSABRI natalizumabe.** (2018). 2018.
- BOREMALM, M. *et al.* Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 1060–1067, 2019.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e de Complexo Econômico Industrial da Saúde.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (EM). 26 set. 2024.
- BROWNLEE, W. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **The Lancet**, [s. l.], v. 389, n. 10076, p. 1336–1346, 2017.
- DA GAMA PEREIRA, A. B. C. N. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 572–579, 2015.
- DE SÁ, J. [Regarding the article: “Multiple sclerosis treatment with natalizumab: analysis of a hospital-based cohort”]. **Acta Medica Portuguesa**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 409–410, 2014.
- DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 27–40, 2019.
- DYCK, P. J.; LAMBERT, E. H. Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases With Peroneal Muscular Atrophy: I. Neurologic, Genetic, and Electrophysiologic Findings in Hereditary Polyneuropathies. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 603–618, 1968.
- EAGLE, T. *et al.* Treatment satisfaction across injectable, infusion, and oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 18, p. 196–201, 2017.
- FURNERI, G. *et al.* Cost-effectiveness analysis of escalating to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy. **BMC health services research**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 436, 2019.
- GAUGHAN, M. *et al.* Longitudinal stability of JCV antibody index in Natalizumab treated people with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 68, p. 104251, 2022.
- HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. **The American journal of medicine**, [s. l.], v. 133, n. 12, p. 1380–1390.e2, 2020.
- HOEPNER, R. *et al.* Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. **Journal of Central Nervous System Disease**, [s. l.], v. 6, p. 41–49, 2014.

HOSSEINI, Z.; HOMAYUNI, A.; ETEMADIFAR, M. Barriers to quality of life in patients with multiple sclerosis: a qualitative study. **BMC neurology**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 174, 2022.

HOU, J. *et al.* Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. e2134627, 2021.

HOUEN, G.; TRIER, N. H.; FREDERIKSEN, J. L. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.587078>. Acesso em: 1 nov. 2022.

HOWARD, J.; TREVICK, S.; YOUNGER, D. S. Epidemiology of Multiple Sclerosis. **Neurologic Clinics**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 919–939, 2016.

KLINEOVA, S.; LUBLIN, F. D. Clinical Course of Multiple Sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. a028928, 2018.

KUNKL, M. *et al.* Astrocytes and Inflammatory T Helper Cells: A Dangerous Liaison in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 824411, 2022.

LANGER-GOULD, A. *et al.* Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 353, n. 4, p. 375–381, 2005.

LIU, Z. *et al.* Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 102826, 2021.

LUBLIN, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis. **Neurology**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 278–286, 2014.

LUCCHETTA, R. C. *et al.* Outcome measures for disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis randomized clinical trials: a scoping review protocol. **JBI Evidence Synthesis**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 1781, 2020.

MCDONALD, W. I. *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 121–127, 2001.

MEYER-MOOCK, S. *et al.* Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 58, 2014.

MICHEL, L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. **Revue Neurologique**, [s. l.], v. 174, n. 6, p. 372–377, 2018.

MORROW, S. A. *et al.* Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 65, p. 103995, 2022.

MSIF. **The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS**. set. 2020.

NALI *et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updates and considerations for safer treatment in JCV positive patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, [s. l.], v. 72, n. 12, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465776/>. Acesso em: 14 set. 2022.

OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis: clinical aspects. **Current Opinion in Neurology**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 752–759, 2018.

PITOMBEIRA, MS. **Imagen PET de processos relacionados à esclerose múltipla: estudo clínico**. 2022. 124 f. TESE - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

POLMAN, C. H. *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. **neurology**, [s. l.], p. 12, 2006.

RANSOHOFF, R. M.; HAFLER, D. A.; LUCCHINETTI, C. F. Multiple sclerosis-a quiet revolution. **Nature Reviews. Neurology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 134–142, 2015.

RUBIN, S. M. Management of multiple sclerosis: An overview. **Disease-a-Month**, [s. l.], v. 59, n. 7, Management of Multiple Sclerosis:Focus on Medical Management Part 1, p. 253–260, 2013.

RYERSON *et al.* Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 87, n. 8, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917698/>. Acesso em: 14 set. 2022.

RYERSON, L. Z. *et al.* Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. **Neurology**, [s. l.], v. 93, n. 15, p. e1452–e1462, 2019.

SNOPKOVÁ, S. *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy - epidemiology, immune response, clinical differences, treatment. **Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie: Casopis Spolecnosti Pro Epidemiologii a Mikrobiologii Ceske Lekarske Spolecnosti J.E. Purkyne**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 24–31, 2019.

SRIWASTAVA, S. *et al.* Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neuroimmunology**, [s. l.], v. 360, p. 577721, 2021.

THOMPSON, A. J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018.

TUR, C. *et al.* Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. **Nature Reviews. Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 75–93, 2018.

TURČÁNI, P.; MAŠKOVÁ, J.; HÚSKA, J. Real-World Treatment Patterns of Disease Modifying Therapy (DMT) for Patients with Relapse-Remitting Multiple Sclerosis and Patient Satisfaction with Therapy: Results of the Non-Interventional SKARLET Study in Slovakia. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. Volume 14, p. 1129–1135, 2020.

VICKREY, B. G. *et al.* A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. **Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 187–206, 1995.

VUKUSIC, S. *et al.* Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 94–102, 2020.

YSRRAELIT, M. C.; CORREALE, J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. **Imm**