



O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-CD20 NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: EFEITOS CLÍNICOS

THE USE OF ANTI-CD20 MONOCLONAL ANTIBODIES IN MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT: CLINICAL EFFECTS

*Maria Verónica Perez Fallabrino¹
Elenice Stroparo²*

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, desmielinizante e degenerativa que afeta o sistema nervoso central. Geralmente, os primeiros sintomas da doença ocorrem entre os 20 e 40 anos de idade, sendo mais frequente em mulheres do que em homens. Esses sintomas podem ser sensoriais ou motores, dependendo das fibras nervosas desmielinizadas e da região afetada, e podem se manifestar como parestesias, problemas visuais, fadiga, espasmos, fraqueza muscular, falta de coordenação nos movimentos, entre outros. Na procura de trazer novas informações sobre possíveis tratamentos para a EM, este artigo teve como objetivo analisar a atuação dos anticorpos monoclonais anti CD-20 e a sua efetividade no controle e progressão da EM a partir de uma revisão de literatura. Estudos recentes evidenciaram que os linfócitos B desempenham um papel fundamental no processo inflamatório que desencadeia os sintomas da EM, portanto, uma vez que as células B expressam a proteína CD20 na sua membrana, a depleção dessas células com anticorpos monoclonais anti-CD20 tornou-se uma opção promissora no controle da doença. Os dados apresentados pelos diferentes ensaios clínicos considerados na pesquisa mostraram que o tratamento com anticorpos monoclonais anti-CD20 é seguro e eficaz no controle da atividade e do avanço da doença. Contudo, é necessário considerar os efeitos imunossupressores, que podem expor os pacientes a infecções e hipogamaglobulinemia. Mas, apesar disso, os resultados são promissores e representam uma esperança no tratamento da EM.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Rituximabe. Ocrelizumabe. Ofatumumabe. Ublituximabe.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune, inflammatory, demyelinating and degenerative disease that affects central nervous system. Generally, the first symptoms of the disease occurred between 20 and 40 years of age, being more common in women than in men. These symptoms can be sensory or motor, depending on the demyelinated nerve fibers and the affected region, and can manifest as paraesthesia, visual problems, fatigue, spasms, muscle weakness, lack of coordination in movements, among others. In the attempt to provide new information about possible treatments for MS, this article has the aim to analyse the performance of anti-CD20 monoclonal antibodies and their effectiveness in controlling MS and its progression from a literature review. Recent studies highlighted the fundamental role of B lymphocytes in the inflammatory process that triggers MS symptoms, so since B cells express CD20 protein on their membrane depletion of these cells with anti-CD20 monoclonal antibodies has become a promising option in controlling the disease. The data presented by the different clinical trials considered in the research shows that the treatment with

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: mariavpfallabrino@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenice.stroparo@utp.br



anti-CD20 monoclonal antibodies is safe and efficient in controlling the activity and progression of the disease. However, it is necessary to consider the immunosuppressor effects, that can expose the patients to infections and hypogammaglobulinemia. But despite this the obtained results are promising and represent a hope in MS treatment.

Keywords: Multiple Sclerosis. Rituximab. Ocrelizumab. Ofatumumab. Ublituximab.

1 Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença degenerativa crônica do sistema nervoso central (SNC), de natureza autoimune, inflamatória e desmielinizante e é a causa mais comum de incapacidade não traumática em adultos jovens. Geralmente é diagnosticada entre os 20 e 40 anos de idade e afeta mais mulheres do que homens. Caracteriza-se pela desregulação do sistema imune, as células imunológicas atacam o próprio organismo por serem erroneamente direcionadas para antígenos específicos presentes na mielina dos axônios. Essa resposta imune resulta na produção de citocinas inflamatórias e no recrutamento de novas células imunológicas para a região afetada, desencadeando um processo inflamatório exacerbado, que compromete funções coordenadas pelo encéfalo e pela medula espinal. O dano ocasionado às células nervosas leva à perda neuronal e à formação de placas ou lesões nos locais afetados. Os sintomas mais frequentes são, entre outros, fadiga, parestesias, espasmos musculares, alterações visuais, dificuldade de movimento ou de equilíbrio, neuralgias e falta de sensibilidade (Makhani, Tremlet, 2021; Murúa, Farez, Quintana, 2022).

Estudos recentes mostraram que os linfócitos B desempenham um papel importante no processo inflamatório que desencadeia a patogênese da EM. Assim, reduzir o número de células B em pacientes com EM se tornou um tratamento promissor para regular o processo inflamatório que desencadeia os sintomas, a atividade e a neurodegeneração da doença. Uma vez que os linfócitos B expressam a molécula CD20 na sua membrana, o uso de anticorpos monoclonais anti-CD20 tem sido uma opção promissora de tratamento (Margoni *et al.*, 2022).

Informações sobre novos tratamentos para EM são importantes para médicos, profissionais de saúde, pacientes e familiares. Não existe cura para a EM, mas a possibilidade de estabilizá-la e deter a sua progressão é de grande importância para a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Apresentar dados sobre pesquisas realizadas com anticorpos monoclonais anti-CD20 no tratamento da EM é uma forma de contribuir a esse conhecimento.

Portanto, este artigo tem por finalidade analisar a atuação dos anticorpos monoclonais anti-CD20 e sua funcionalidade no controle e progressão da EM, buscando compreender o mecanismo de ação dessa medicação, os diferentes tipos de anticorpos monoclonais e a sua eficácia e segurança.

2 Metodologia

O presente artigo é resultado de uma revisão de literatura conduzida no período de fevereiro a dezembro de 2025. As bases de dados consideradas foram PubMed e Google Acadêmico,



aplicando-se filtros de tempo, para artigos publicados nos últimos 10 anos, e tendo como palavras-chave: anti-CD20 therapy, anti-CD20 monoclonal antibodies, multiple sclerosis, B-cell depletion, Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab.

3 Discussão

A EM afeta mais de 2,5 milhões de pessoas no mundo e não tem cura. A sua etiologia resulta de uma combinação de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A associação genética mais forte está relacionada a variações nos genes que regulam a síntese do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), especialmente os alelos DRB1*0101, DRB1*0602 e DRB1*1501. Já os principais fatores ambientais que predisõem à doença são a deficiência de vitamina D, falta de exposição à luz solar, tabagismo, obesidade e infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr (EBV). O EBV tem tropismo por linfócitos B e está fortemente associado ao desenvolvimento da EM em pacientes com predisposição genética para a doença (Murúa, Farez, Quintana, 2022; Rasheed, Khan, 2024).

Fenotipicamente, a EM apresenta-se em três formas. A mais comum é a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), afeta aproximadamente 85% dos pacientes e se caracteriza por surtos intermitentes de sintomas, com formação de novas lesões ou expansão das já existentes, seguido de um período de recuperação parcial ou completa. Com o tempo, alguns desses pacientes evoluem para a Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP), onde há uma piora da doença e progressão dos sintomas, dos quais já não se recuperam plenamente e acumulam sequelas. Outra forma é a Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), diagnosticada em 10% a 15% dos pacientes, com sintomas que se apresentam de forma lenta e contínua, sem recuperação e com uma piora gradual das sequelas (Rodríguez-Mogeda *et al.*, 2022).

O diagnóstico da EM é complexo e basicamente clínico, considerando sinais e sintomas que sugiram o acometimento do SNC e fundamentado nos denominados critérios de McDonald, que incluem a detecção de focos inflamatórios ativos no SNC e sua disseminação no tempo e no espaço, visíveis em imagens de ressonância magnética com contraste de gadolínio e a presença de bandas oligoclonais (BOC) no líquido cefalorraquidiano (LCR), sugerindo a síntese intratecal de anticorpos (Houen, Trier, Frederiksen, 2020).

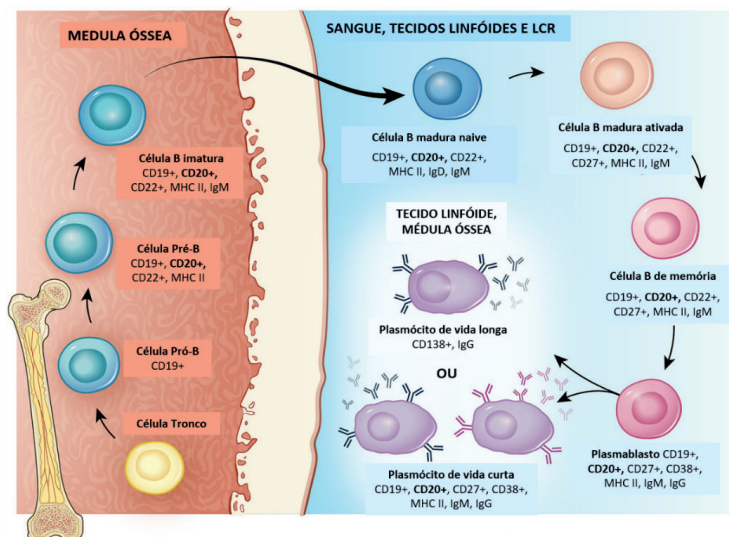
Os linfócitos B são células apresentadoras de antígeno (APC) a linfócitos T. Na EM ativam os linfócitos T encefalitogênicos, que se tornam auto-reativos a um antígeno específico, ainda desconhecido, da mielina, desencadeando a resposta imunológica no SNC. O processo inflamatório desencadeado provoca lesão axonal na região afetada, desmielinização e ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) que protege o SNC (Florou *et al.*, 2020.; Haki *et al.*, 2024). Segundo Schreiner, Romanescu e Popescu (2022) a ruptura da BHE ocorre cedo no desenvolvimento da EM e é essencial para desencadear o ataque autoimune à mielina dos axônios.

Além disso, os linfócitos B regulam a resposta inflamatória - pró-inflamatória e anti-inflamatória - através da produção de citocinas. Alguns estudos mostraram que os linfócitos B de pacientes com EM estão cronicamente ativados e apresentam uma desregulação na produção de citocinas, amadurecendo como células pró-inflamatórias durante o processo de diferenciação, secretam maior quantidade de IL-6 e de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), de ação pró-inflamatória, e níveis reduzidos de IL-10, anti-inflamatória, contribuindo para o processo inflamatório exacerbado que caracteriza a doença (Frisch, Pretzsch, Weber, 2021; Delgado *et al.*, 2024).

Assim também, as células B são fonte de secreção de anticorpos patogênicos em pacientes com EM. O acúmulo de linfócitos B patogênicos no LCR desses pacientes desencadeia a síntese intratecal de imunoglobulinas G (IgG), que se manifesta na forma de BOC no LCR (Chisari *et al.*, 2022).

A depleção de linfócitos B tornou-se um alvo potencial de pesquisas clínicas para o tratamento da EM. A terapia utiliza anticorpos monoclonais anti-CD20 que alvejam o receptor CD20 que se expressa na superfície dessas células, uma fosfoproteína transmembrana não glicosada formada por quatro hélices e duas alças extracelulares. Acredita-se que essa proteína funcione como um canal de cálcio e seja importante no processo de diferenciação celular. O antígeno CD20 está presente em todos os estágios de diferenciação das células B, com exceção de células tronco, pró-B e células B plasmáticas (FIGURA 1). Desse modo, os anticorpos anti-CD20 atuam na depleção das células B maduras e imaturas, mas poupam aquelas células B que não expressam CD20 na membrana. O seu uso promove a depleção de linfócitos B CD20+ no transcurso de algumas horas e o seu efeito cai após um período de oito semanas. A ação desses anticorpos pode ser mantida por semanas a meses, dependendo da posologia recomendada para o tratamento e das especificidades do anticorpo monoclonal anti-CD20 utilizado (Margoni *et al.*, 2022; Carlson, Amin, Cohen, 2024).

Figura 1 – Diferenciação de células b e expressão de cd20



Fonte: Carlson; Amin; Cohen, 2024, p. 288 (adaptado).



Quatro anticorpos monoclonais anti-CD20 são os mais relevantes no tratamento da EM: Rituximabe, Ocrelizumabe, Ofatumumabe e Ublituximabe. Esses medicamentos promovem a depleção das células B CD20+ principalmente através de dois mecanismos do sistema imunológico, a citotoxicidade mediada por complemento (CDC) e a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo (ADCC). O grau de ação por CDC ou ADCC após a ligação dos anticorpos anti-CD20 varia de acordo com cada medicação (Margoni *et al.*, 2022).

Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 do tipo quimérico, murino-humano, IgG1 kappa, que combina a região variável (que reconhece o antígeno) de um anticorpo de camundongo com a região constante de um anticorpo humano. Comercializa-se sob o nome Mabthera. A sua administração é via infusão intravenosa (IV) e exerce a sua ação ligando-se a aminoácidos específicos presentes na maior das alças extracelulares da molécula CD20 (FIGURA 2). A depleção dos linfócitos B ocorre, predominantemente, por CDC, e em menor proporção, por ADCC. Foi o primeiro anticorpo anti-CD20 a ser testado em estudos clínicos de EM, mostrando-se eficaz e seguro, mas não está aprovado para o tratamento dessa doença nem pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos nem pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil. Contudo, é utilizado com frequência de forma off-label (Florou *et al.*, 2020; Ineichen *et al.*, 2020; Mabthera, 2022; Waller-Pulido *et al.*, 2023; Brasil, 2023).

Diferentemente, Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 humanizado recombinante de segunda geração, IgG1 kappa, comercializado sob o nome de Ocrevus. A sua administração ocorre via infusão intravenosa. A sequência de aminoácidos aos que se liga está na maior das alças extracelulares da molécula CD-20, muito similar ao Rituximabe (FIGURA 2). No entanto, o mecanismo de ação é diferente, mostrou-se mais eficaz por ADCC do que por CDC. Em março de 2017 foi aprovado pela FDA para o tratamento da EMRR e da EMPP e, em fevereiro de 2018, pela ANVISA (Brasil, 2022; Waller-Pulido *et al.*, 2023; Sèze *et al.*, 2023; Ocrevus, 2024).

Já Ofatumumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 de origem totalmente humano, tanto na sua região variável quanto na sua região constante, IgG1 kappa. O seu nome comercial é Kesimpta e é administrado via injeção subcutânea (SC). Liga-se a sequências de aminoácidos da alça menor e maior da molécula CD20 (FIGURA 2). A sua ação primária ocorre mais fortemente por CDC do que por ADCC. Acredita-se que a ligação do anti-CD20 ao epítipo da alça extracelular pequena seja mais forte e apresente uma taxa de desligamento mais lenta do que seus predecessores, o que aumenta a sua ação por CDC e o torna mais eficaz em doses menores. Foi aprovado para o tratamento de EMRR pela FDA em 2020 e, pela ANVISA, em maio de 2021 (Brasil, 2021; Delgado *et al.*, 2024; Kesimpta, 2025).

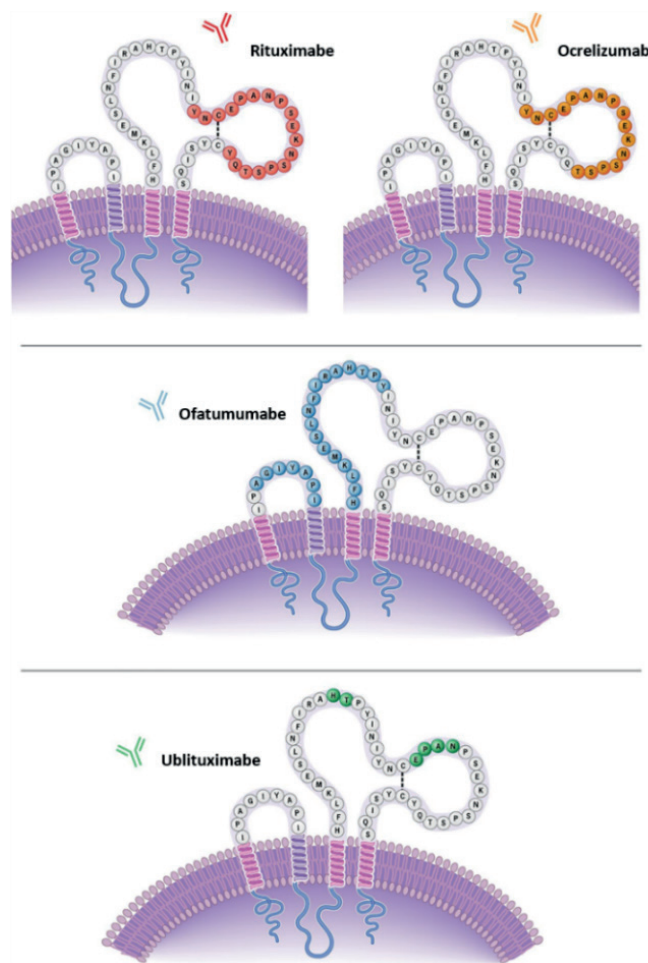
Ublituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano anti-CD20 IgG1 kappa, produzido por glicoengenharia. O seu nome comercial é Briumvi. Administra-se via infusão IV e sua ligação ocorre em duas sequências diferentes de aminoácidos da alça extracelular maior (FIGURA 2). A sua ação primária ocorre predominantemente por ADCC e, em menor proporção, por CDC. Foi aprovado pela FDA para o tratamento da EMRR e da EMSP ativa em dezembro de 2022, já no



Brasil o seu uso ainda não foi aprovado pela ANVISA (Sèze *et al.*, 2023; Martin, Guenette, Oh, 2024; Delgado *et al.*, 2024).

Os efeitos clínicos trazidos pelo Rituximabe, Ocrelizumabe, Ofatumumabe e Ublituximabe no tratamento da EM foram analisados em diferentes ensaios clínicos. Com relação ao Rituximabe, o ensaio clínico O HERMES, em 2008, avaliou a medicação em 104 pacientes com EMRR por 48 semanas. O grupo tratado com Rituximabe apresentou uma redução significativa no número de lesões diferenciadas com gadolínio na RM (91%) assim como uma redução no número de surtos nas semanas 24 (14,5%) e 48 (34,3%), comparado com o grupo controle (Florou *et al.*, 2020; Kang *et al.*, 2020).

Figura 2 – Epítomos alvo dos anticorpos monoclonais anti-cd20



Fonte: Carlson; Amin; Cohen, 2024, p. 289 (adaptado).

Os efeitos clínicos trazidos pelo Rituximabe, Ocrelizumabe, Ofatumumabe e Ublituximabe no tratamento da EM foram analisados em diferentes ensaios clínicos. Com relação ao Rituximabe,



o ensaio clínico O HERMES, em 2008, avaliou a medicação em 104 pacientes com EMRR por 48 semanas. O grupo tratado com Rituximabe apresentou uma redução significativa no número de lesões diferenciadas com gadolínio na RM (91%) assim como uma redução no número de surtos nas semanas 24 (14,5%) e 48 (34,3%), comparado com o grupo controle (Florou *et al.*, 2020; Kang *et al.*, 2020).

Os efeitos adversos mais comumente descritos após o uso de Rituximabe foram reações pós infusão, náusea, vômito, prurido, mialgia, cefaleia, tontura, irritação na garganta, hipotensão, arrepios e rinite, entre outros. Essas reações ocorrem de 30 minutos a 24 horas após o início da infusão e, geralmente, resolvem-se com a interrupção da infusão ou o tratamento do sintoma. Após a aplicação da primeira infusão, 78,3% dos pacientes apresentaram reações pós infusão, comparados com 40% do grupo placebo/controle. Após a segunda infusão essa percentagem caiu para 20,3%, no grupo placebo/controle continuou em 40% (Chisari *et al.*, 2020; Frisch, Pretzsch; Weber, 2021).

No tratamento a longo prazo, os pacientes podem apresentar suscetibilidade a infecções pela depleção de células B, que afeta consideravelmente o sistema imunológico. Principalmente, ocorrem infecções moderadas do trato respiratório e urinário; infecções fúngicas ou por protozoários ocorrem em raras ocasiões. A incidência de infecções foi 69,6% nos pacientes com Rituximabe e 71,4% no grupo placebo/controle (Ineichen *et al.*, 2020; Athni, Barmettler, 2023).

O uso prolongado de Rituximabe também contribuiu para algumas alterações laboratoriais, como a hipogamaglobulinemia, especialmente, níveis reduzidos de IgM, que aumentam significativamente o risco de infecções sérias. A proporção de pacientes com níveis de IgM abaixo do normal foi 22,4% no grupo do Rituximabe e 3,0% no placebo/controle. Casos de neutropenia tardia também foram comuns. Geralmente, foram casos de resolução espontânea, porém, alguns pacientes apresentam infecções de repetição (Chisari *et al.*, 2020; Athni, Barmettler, 2023).

O uso do Ocrelizumabe para o tratamento da EMRR foi avaliado nos ensaios clínicos OPERA I e OPERA II, que iniciaram em 2011 e se estenderam por seis anos e meio. A fase III desses ensaios considerou uma coorte de 1656 pacientes entre 18 e 55 anos por 96 semanas, os quais, em proporção de 1:1, receberam 600 mg de Ocrelizumabe a cada 24 semanas ou 44 µg de Interferon gama beta 1a (IFNβ-1a) três vezes por semana. O grupo com Ocrelizumabe apresentou uma diminuição significativa na taxa anual de surtos, 46% no OPERA I e 47% no OPERA II. Já as lesões visíveis com gadolínio na RM tiveram redução de 94% e 95%, as lesões T2 novas e/ou aumentadas reduziram 77% e 83%, e a perda de volume cerebral reduziu 22,8% e 14,9%, em OPERA I e II respectivamente (Mancinelli, De Rossi, Kapra, 2021; Lamb, 2022).

A fase III do ORATORIO avaliou o uso do Ocrelizumabe em 732 pacientes com EMPP, com idade de 18 a 55 anos, os quais receberam 600 mg de Ocrelizumabe IV ou do placebo a cada 24 semanas, em proporção de 2:1, por um período de 120 semanas. Aqueles com Ocrelizumabe apresentaram menor progressão da doença, 32,9% e 39,3% para o grupo placebo na semana 12; na semana 24, 29,6% e 35,7%, respectivamente. O volume total das lesões T2 mostrou diminuição



nos pacientes com Ocrelizumabe, -3,4%, nos pacientes com placebo aumentou 7,4%. A fase de extensão do ensaio clínico acompanhou os pacientes por seis anos e meio e mostrou que os benefícios trazidos pelo tratamento se sustentavam no tempo (Mancinelli, De Rossi, Kapra, 2021).

Sobre os efeitos adversos, as reações relacionadas à infusão foram as mais comuns. Em média, 35% dos pacientes com Ocrelizumabe e 9% dos pacientes tratados com placebo apresentaram prurido, erupção cutânea, eritema, hipotensão, cefaleia, fadiga, irritação na garganta ou algum outro sintoma. Reações severas ocorreram em 2,4% dos pacientes do grupo com Ocrelizumabe no OPERA I e II, comparadas com 0,1% do grupo tratado com IFN β -1a; já no ORATORIO foi 1,2% nos pacientes que usaram Ocrelizumabe e 1,7% nos pacientes no placebo. Infecções do trato respiratório superior ocorreram em 40% dos pacientes com EMRR tratados com Ocrelizumabe no OPERA I e II, comparado com 33% do grupo placebo; infecções do trato respiratório inferior 8% e 5% e infecções por Herpes vírus 6% e 4%, respectivamente. Infecções oportunistas sérias foram raras em ambos ensaios clínicos. Após 2 a 3 anos de tratamento com Ocrelizumabe, 1,5 % dos pacientes do OPERA I e II desenvolveu hipogamaglobulinemia IgG, assim como 1,1% dos pacientes do ORATORIO (Lamb, 2022; Ocrevus, 2024).

Observou-se que Ocrelizumabe pode aumentar o risco de malignidades. Durante os ensaios OPERA I e II relataram-se dois eventos de câncer de mama, um de câncer renal e um de melanoma no grupo com Ocrelizumabe, no grupo do IFN β -1a foram dois casos. No ORATORIO, a incidência foi de onze pacientes tratados com Ocrelizumabe, dos quais quatro foram câncer de mama, três câncer basocelular, um linfoma, um adenocarcinoma endometrial, um histiocitoma maligno e uma câncer de pâncreas; já no placebo, dois pacientes apresentaram malignidades (Carlson, Amin, Cohen, 2024).

A eficácia e segurança do Ofatumumabe no tratamento da EMRR e EMSP foi avaliada nos ensaios clínicos ASCLEPIOS I e II. Na fase III participaram, respectivamente, 927 e 955 pacientes, com idade de 18 a 55 anos, por 30 meses. Os pacientes tratados com Ofatumumabe receberam 20 mg da medicação SC nos dias 1, 7 e 14 e, a partir disso, doses mensais; os pacientes do grupo controle receberam 14 mg de Teriflunomide oral uma vez ao dia. Os dados do ensaio mostraram que o grupo tratado com Ofatumumabe teve uma redução na taxa anual de surtos de 50,5% no ASCLEPIOS I (0,11 em relação a 0,22 do grupo com Teriflunomide) e de 58,5% no ASCLEPIOS II (0,10 comparado a 0,25 do grupo com Teriflunomide). Com relação à piora no grau de incapacidade, medida pela Escala Expandida do Estado de Incapacidade ou EDSS (do inglês: Expanded Disability Status Scale), a percentagem de pacientes com piora aos três meses foi 10,9% naqueles com Ofatumumabe e 15% naqueles com Teriflunomide; já, aos seis meses, a percentagem foi 8,1% e 12%, respectivamente. Dos pacientes que apresentam melhora no grau de incapacidade a percentagem foi 11% para o grupo de Ofatumumabe e 8,1% para o grupo de Teriflunomide (Hauser et al., 2020; Kang, Blair, 2021).

As imagens de RM dos pacientes que receberam Ofatumumabe mostraram supressão significativa das lesões visíveis com gadolínio em T1, sinal de supressão de nova atividade



inflamatória; 97,5% em ASCLEPIOS I e 93,8% em ASCLEPIOS II. Igualmente, redução na taxa de lesões novas ou aumentadas em T2 em ambos ensaios (Frisch, Pretzsch, Weber, 2021).

A respeito dos efeitos adversos, ocorreram em 83,6% dos pacientes tratados com Ofatumumabe e em 84,2% dos tratados com Teriflunomide, em ASCLEPIOS I e II. Os mais comuns, foram aqueles relacionados com o pós-administração da medicação. Em 10,9% dos participantes com Ofatumumabe ocorreu reação no local da injeção, eritema, dor, prurido e inchaço. Já a nível sistêmico, febre, dor muscular, calafrios, cefaleia, irritação na pele, dificuldade na respiração e outros ocorreram em 20,6% dos pacientes com Ofatumumabe e em 15,3% dos que usaram Teriflunomide (Kesimpta, 2025).

A ocorrência de infecções foi 51,8% nos pacientes com Ofatumumabe, considerando os participantes do ASCLEPIOS I e II, principalmente infecções do trato respiratório e urinário; infecções graves representaram 2,5%, entre as quais apendicite, gastroenterite, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório, influenza, osteomielite, pneumonia, sepse neutropênica e urosepse. Nos pacientes em uso de Teriflunomide observou-se a ocorrência de 52,7% de infecções, das quais 1,8% foram infecções graves. Hipogamaglobulinemia também foi observada nos pacientes com Ofatumumabe, os níveis de IgM reduziram 30,9% na semana 48 do ensaio clínico e 38,8% na semana 96. Neoplasmas ocorreram em 0,5% dos pacientes que usaram Ofatumumabe e em 0,4% dos pacientes tratados com Teriflunomide (Hauser et al., 2020; Kang, Blair, 2022).

O uso do Ublituximabe no tratamento da EMRR foi avaliado nos ensaios clínicos ULTIMATE I e II, com 549 e 545 participantes entre 18 e 55 anos de idade respectivamente, por um período de 96 semanas. Em relação de 1:1, os participantes do grupo de Ublituximabe receberam 150 mg da medicação IV no dia 1 e 450 mg no dia 15 e nas semanas 24, 48 e 72 e placebo via oral, enquanto o outro grupo recebeu 14 mg diários de Teriflunomide e placebo via IV na mesma frequência que os pacientes do Ublituximabe (Steinman et al., 2022).

Na fase II dos ensaios observou-se uma redução significativa na contagem de células B 24 horas após a primeira infusão em todos os pacientes tratados com Ublituximabe, chegando a 95% duas semanas depois da segunda infusão. Na fase III, a redução na contagem de células B foi 96% 24 horas após a primeira infusão e 97% ao final do ensaio, na semana 96 (Steinman et al., 2022).

Com relação à taxa anual de surtos, na semana 96 dos ensaios clínicos, a redução foi significativamente maior no grupo tratado com Ublituximabe, 59% no ULTIMATE I e 49% no ULTIMATE II, comparado com o grupo que recebeu Teriflunomide. Além disso, em 44,6% dos pacientes que usaram Ublituximabe a doença mostrou-se controlada, pois nenhuma evidência de atividade da doença foi observada, um índice significativamente maior daqueles que usaram Teriflunomide, que foi 12,4%. Ainda, 55,2% do grupo com Ublituximabe não apresentou novas lesões em T2 visíveis com gadolínio na RM, nem o aumento das lesões antigas. Piora na incapacidade foi observada em 5,2% dos pacientes com Ublituximabe e em 5,9% dos tratados com Teriflunomide na semana 12 dos ensaios (Sèze et al., 2023; Alvarez et al., 2024).



Dos pacientes com Ublituximabe, 89,2% apresentaram efeitos adversos, no grupo do Teriflunomide, 91,4%, os mais comuns foram relacionados à infusão, entre os quais, cefaleia, nasofaringite, febre e náusea. Infecções ocorreram em 55,8% dos participantes com Ublutuximabe e em 54,4% dos que usaram Teriflunomide, principalmente, infecções do trato respiratório superior e inferior, leves e moderadas, e infecções do trato urinário. Infecções associadas ao Herpes vírus ocorreram em 5,7% dos que usaram Ublituximabe e em 4,6% dos que usaram Teriflunomide, todas elas de nível leve ou moderado e foram resolvidas. Infecções graves aconteceram em 5,0% dos pacientes em uso de Ublituximabe, principalmente, pneumonia; e 2,9% dos que usaram Teriflunomide apresentaram infecções sérias do trato urinário (Steinman *et al.*, 2022).

Hipogamaglobulinemia manifestou-se nos pacientes com Ublituximabe na semana 96, 6,5% apresentaram níveis de IgG inferiores ao normal e 20,9% níveis reduzidos de IgM, já dos pacientes com Teriflunomide a percentagem foi 4,9% para ambas imunoglobulinas. Neoplasmas ocorreram em 0,7% dos pacientes com Ublituximabe, um câncer de endométrio e um de útero, já no grupo com Teriflunomide ocorreu em 0,4%, um caso de neoplasma na língua. Foram reportadas três mortes no grupo de pacientes com Ublituximabe, uma em decorrência de pneumonia, uma por encefalite após sarampo e uma por salpingite após gravidez ectópica. No grupo que recebeu tratamento com Teriflunomide não ocorreram mortes (Martin, Guenette, Oh, 2024).

Conclusão

Os resultados apresentados pelos diferentes ensaios clínicos analisados neste artigo, mostraram que o tratamento com anticorpos monoclonais anti-CD20 para a EM é seguro e eficaz. A depleção de linfócitos B promovida pelo Rituximabe, Ocrelizumabe, Ofatumumabe e Ublituximabe mostrou-se altamente eficiente no controle da atividade e do avanço da doença. A supressão das células B torna mais tênue a geração de autoanticorpos e a formação de mediadores inflamatórios, o que auxilia a controlar a progressão da EM, diminuindo consideravelmente o número de surtos e lesões nos pacientes participantes, tornando-se uma esperança para o tratamento da EM e abrindo o caminho para novas pesquisas sobre a doença. Deve-se considerar que, apesar de eficazes, o uso destes tratamentos com anticorpos monoclonais demanda atenção à imunossupressão, com a possibilidade de um maior risco de infecções, resposta imunológica reduzida e hipogamaglobulinemia secundária. No entanto, vale ressaltar que, mesmo com os riscos associados, o resultado destes tratamentos é inovador e representa uma esperança para o futuro dos pacientes com EM.

Referências

ALVAREZ, Enrique *et al.* Improvements in no evidence of disease activity with Ublituximab vs. Teriflunomide in the ULTIMATE phase 3 studies in relapsing Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 15, 1473284, 2024. <http://doi:10.3389/fneur.2024.1473284>



ATHNI, Tejas S.; BARMETLER, Sara. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following Rituximab. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 130, n. 6, p. 699-712, 2023. Disponível em: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(23\)00042-X/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(23)00042-X/fulltext) Acesso em: 20 abril 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA). Esclerose Múltipla tem novo tratamento aprovado. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/esclerose-multipla-tem-novo-tratamento-aprovado>. Acesso em: 30 abril 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA). Kesimpta (ofatumumabe): novo medicamento. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/kesimpta-ofatumumabe-novo-registro>. Acesso em: 02 maio 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA). Mabthera (Rituximabe): nova indicação. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/mabthera-rituximabe-nova-indicacao>. Acesso em: 02 maio 2025.

CARLSON, Alise K.; AMIN, Moein; COHEN, Jeffrey A. Drugs targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. *Drugs*, v. 84, n. 3, p. 285-304, 2024. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02011-w>

CHISARI, Clara Grazia *et al.* Rituximab for the treatment of Multiple Sclerosis: a review. *Journal of Neurology*, v. 269, p. 159-183, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10362-z>

DELGADO, Silvia R. *et al.* Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *Journal of Neurology*, v. 271, p. 1515-1535, 2024. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12007-3>

FLOROU, Despoina *et al.* Anti-CD20 agents for Multiple Sclerosis: spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sciences*, 10, 758, p. 1-13, 2020. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100758>

FRISCH, Esther S.; PRETZSCH, Roxanne; WEBER, Martin S. A milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20 – Yet Progress Continues. *Neurotherapeutics*, v. 18, p. 1602-1622, 2021. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01048-z>

HAKI, Maha *et al.* Review of Multiple Sclerosis: epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*, 103 (8), p. 1-7, 2024. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037297>

HAUSER, S. L. *et al.* Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 6, p. 546-557, 2020.

Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917246> Acesso em: 20 abril 2025.

HOUEN, Gunnar; TRIER, Nicole Hartwig; FREDERIKSEN, Jette Lautrup. Epstein-Barr virus and Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, v.11, p. 1-11, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587078>

INEICHEN, Benjamin V. *et al.* Rituximab treatment for Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 26, n. 2, p. 137-152, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10362-z>

KESIMPTA: Ofatumumabe. Responsável técnico: Flavia Regina Pegorer. São Paulo: Novartis Biociências S.A., 2025. 1 Bula de remédio.

Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-KESIMPTA-Solucao-injetavel-Medico.pdf> Acesso em: 15 abril 2025.

LAMB, Yvette N. Ocrelizumab: a review in Multiple Sclerosis. *Drugs*, v. 82, p. 323-334, 2022. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01672-9>

KANG, Connie; BLAIR, Hannah A. Ofatumumab: a review in relapsing forms of Multiple Sclerosis. *Drugs*, v. 82, p. 55-62, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8748350/> Acesso em: 20 abril 2025.



MABTHERA: Rituximabe. Responsável técnico: Liana Gomes de Oliveira. São Paulo: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2022. 1 Bula de remédio. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/mabthera-ar/Mabthera_Bula_Profissional.pdf Acesso em: 20 abril 2025.

MANCINELLI, Chiara Rosa; DE ROSSI, Nicola; CAPRA, Ruggero. Ocrelizumab for the treatment of Multiple Sclerosis: safety, efficacy, and pharmacology. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 17, p. 765-776, 2021. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s282390>

MAKHANI, Naila; TREMLETT, Helen. The Multiple Sclerosis prodrome. *Nature Reviews*, v. 17, p. 515-521, Agosto 2021. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00519-3>

MARGONI, Monica *et al.* Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *Journal of Neurology*, v. 269, p. 1316-1334, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10744-x>

MARTIN, Sarah-Jane; GUENETTE, Melanie; OH, Jiwon. Evaluating the therapeutic potential of Ublituximab in the treatment of MS: Design, development and place in therapy. *Drug, Design, Development and Therapy*, 18, p. 3025-3042, 2024. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S388410>

MURÚA, Sofia Rodriguez; FAREZ, Mauricio F.; QUINTANA, Francisco J. The immune response in Multiple Sclerosis. *Annual Reviews*, v. 17, p. 121-139, 2022. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052920-040318>

OCREVUS: Ocrelizumabe. Responsável técnico: Liana Gomes de Oliveira. São Paulo: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2024. 1 Bula de remédio. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/ocrevus/Ocrevus_Bula_do_Profissional.pdf Acesso em: 20 abril 2025.

RASHEED, Atia; KHAN, Gulfaraz. Epstein-Barr virus, vitamin D and the immune response: connections with consequences for Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 15, p. 1-12, 2024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1503808>

RODRIGUEZ-MOGEDA, Carla *et al.* Breaching Brain Barriers: B cell migration in multiple sclerosis. *Biomolecules*, v. 12, 800, p. 1-24, 2022. <https://doi.org/10.3390/biom12060800>

SCHREINER, Thomas Daniel; ROMANESCU, Constantin; POPESCU, Bogdan Ovidiu. The blood-brain barrier – a key player in Multiple Sclerosis disease mechanisms. *Biomolecules*, 12, 538, p.1-21, 2022. <https://doi.org/10.3390/biom12040538>

SÈZE. Jérôme de *et al.* Anti-CD20 therapies in Multiple Sclerosis: From pathology to the clinic. *Frontiers in Immunology*, 14, 1004795, Marzo 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1004795>

STEINMAN, Lawrence *et al.* Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *The new England Journal of Medicine*, v. 387, n. 8, p. 704-714, Agosto 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201904>

WALLER-PULIDO, Alejandra *et al.* Production of monoclonal antibodies for therapeutic purposes: a review. *International Immunopharmacology*, v. 120, 110376, Julho 2023. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110376>