

O que há de novo?

Alentuzumabe para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença caracterizada por inflamação crônica e destruição seletiva de mielina no Sistema Nervoso Central (SNC). Acredita-se que tenha etiologia autoimune, com suscetibilidade determinada por fatores genéticos e ambientais^{1,2}.

A EM afeta principalmente adultos com idade de 18 a 55 anos, com prevalência cerca de três vezes maior entre mulheres do que entre homens¹. No Brasil, a taxa de prevalência é de aproximadamente 15/100.000 habitantes².

A EM pode apresentar quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma inicial mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos. Dez anos depois do diagnóstico, se não houver tratamento, cerca de 50% dos pacientes com EM-RR evoluem naturalmente para EM-SP².

Na maioria dos casos, a doença se manifesta com surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parésia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfíncterianas e transtornos cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação^{1,2}. Alguns pacientes têm sintomas inespecíficos e por isso não procuram atendimento médico durante meses ou anos. Os ataques recorrentes de disfunção neurológica focal são mais comuns, com duração

média de semanas ou meses, e seguidos de recuperação variável¹.

A identificação precoce da doença e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão aos cuidados iniciais um caráter essencial para melhorar o resultado terapêutico e o prognóstico. O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais².

Como primeira escolha, recomendam-se o uso de betainterferona (1a ou 1b) ou glatirâmer, ambos igualmente eficazes no controle das recidivas. Muitas vezes, a escolha é definida pela via de administração, pelo intervalo entre as doses ou pelo perfil de efeitos adversos. A azatioprina, embora menos eficaz, é empregada como monoterapia em casos de pouca adesão às formas parenterais. O natalizumabe pode ser empregado em casos de falha terapêutica à betainterferona ou ao glatirâmer. O fingolimode pode ser utilizado em pacientes com EM-RR com surtos incapacitantes, na vigência de uso de betainterferona ou glatirâmer, e que tenham contraindicação ao uso de natalizumabe. A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3 a 5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos².

Alentuzumabe é um anticorpo monoclonal anti-linfócito, inicialmente utilizado para o tratamento de alguns tipos de leucemia, mas já autorizado na União Europeia para o tratamento de pacientes com EM. O alentuzumabe se liga às células do sistema imune (células

las T e B), causando a morte celular. A avaliação clínica do alentuzumabe no tratamento da EM é fundamentada em três ensaios clínicos abertos, financiados pelo fabricante, em que o fármaco foi comparado à betainterferona 1a. Esses estudos apresentam importantes vieses em favor do alentuzumabe e, portanto, falham em estabelecer o valor do benefício potencial deste imunossupressor³.

Em geral, os efeitos adversos (já observados em pacientes com câncer) foram mais frequentes com alentuzumabe do que com a betainterferona 1a, com destaque para as reações potencialmente graves durante a infusão e o risco de infecções e de câncer, em razão da profunda e duradoura imunossupressão. Doenças autoimunes, tais como distúrbios da tireoide e púrpura trombocitopênica imune, são particularmente frequentes e graves durante o tratamento de pacientes com EM³.

Em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados⁴ (n = 109 estudos; 26.828 pacientes), avaliou-se a eficácia de diversos tratamentos disponíveis para EM-RR, considerando como desfechos: pacientes livres de recidiva, pacientes sem progressão da doença e pacientes sem progressão observável por ressonância magnética nuclear. Nas comparações indiretas entre os tratamentos, nenhum teve melhor resposta do que a betainterferona 1b (250 µg) para todos os três desfechos de eficácia; mas, o alentuzumabe se mostrou significativamente melhor para dois dos desfechos, nas doses de 12 mg e 24 mg, respectivamente: pacientes livres de recidiva [OR 4,88 (IC95% 3,99-5,96)], [OR 7,61 (IC95% 5,69-10,18)] e pacientes sem progressão da doença [OR 1,90 (IC95% 1,47-2,46)], [OR 2,79 (IC95% 2,24-3,48)]. Contudo, esses achados devem ser interpretados com cautela por pelo menos duas limitações desta revisão: o idioma (foram incluídos apenas artigos publicados em inglês) e o fato de as comparações entre os tratamentos terem sido indiretas (analisaram estudos que testaram os medicamentos separadamente como se tivessem sido testados em um mesmo estudo).

Segundo avaliação independente da revista *Prescrire*, da França, os pacientes com EM já têm dificuldade em lidar com os problemas da própria doença subjacente e não deveriam ser submetidos aos graves efeitos adversos do alentuzumabe, especialmente ao se considerar a ausência de comprovação de qualquer benefício³.

Em 2014, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, publicou um guia relativo ao uso do alentuzumabe no tratamento de pacientes com EM-RR. Segundo o órgão, o alentuzumabe é eficaz no tratamento de pacientes com EM-RR de evolução rápida e grave, e mostrou-se mais eficaz do que o natalizumabe. As desvantagens do tratamento com alentuzumabe são os possíveis efeitos adversos graves, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática, comprometimento renal, tireoideopatias e morte. Esses efeitos devem ser considerados antes da escolha do medicamento e o paciente deve ser monitorado⁵.

Referências bibliográficas

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed: McGraw-Hill Education; 2015. Disponível em: <http://accessmedicine.mh-medical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79757581> [acesso em: 18 Nov. 2015].
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Ementa: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sas/mais-sobre-sas/177-mais-sobre-sas/9665-outro> [acesso em: 03 Fev. 2016].
3. Alemtuzumab (LEMTRADA®) and multiple sclerosis: Biased evaluation, evidence of serious risks. *Prescrire International* March 2015; 24 (158): 69. Disponível em: <http://english.prescrire.org/en>
4. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2012 Apr; 34(4): 857-869.e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.018. Epub 2012 Mar 22. [acesso em: 03 Fev. 2016].
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta312> [acesso em: 03 Fev. 2016].