

**ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO PARA
ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA BREVE REVISÃO**

**MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF
MULTIPLE SCLEROSIS:A BRIEF REVIEW**

Nádia Alcântara Lima

Discente do Curso de Biomedicina da Universidade Metodista de São Paulo

Viviana Galimberti Arruk

Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Metodista de São Paulo

Nádia Alcântara Lima

E-mail: nadiarosas2009@hotmail.com

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune incapacitante que afeta o sistema nervoso central pela destruição da bainha de mielina presente nos neurônios. Essa destruição parece ser mediada por linfócitos B e T CD4+ ativados. A etiologia desta resposta imune ainda não é clara, mas pensa-se que um fator ambiental interage com uma suscetibilidade genética. Como uma doença heterogênea, a EM apresentou múltiplos desafios quanto a sua terapêutica. O Interferon Beta-1b (IFN- β) é um dos primeiros tratamentos da EM, uma citocina capaz de regular as respostas imunes. Como esse agente não apresentou grande eficácia para alguns pacientes, houve a necessidade de maior seletividade para mediar os efeitos da resposta autoimune, e anticorpos monoclonais (AcMo) começaram a ser estudados. Esta revisão de literatura tem como objetivo discutir os principais tratamentos disponíveis para esclerose múltipla utilizando AcMo, comparando-os em eficácia e segurança. É notável que os anticorpos monoclonais sejam a terapia mais eficiente disponível para a EM, mas há preocupações de segurança a serem enfrentadas no manejo desses agentes, como visto no uso do Natalizumab e Aletuzumab. Por outro lado, os anticorpos anti-CD20 tiveram os melhores resultados e parecem ser mais seguros devido à sua melhor seletividade. No entanto, a terapia com anticorpos monoclonais ainda está em fase de pesquisa, sendo necessário esclarecer melhor seu risco-benefício.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla; Anticorpo Monoclonal; Tratamento; Autoimune; Linfócito; AcMo.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a disabling autoimmune disease that affects the central nervous system by the destruction of the myelin sheath present in neurons. This destruction seems to be mediated by activated B and T CD4+ lymphocytes. The etiology of this immune response is still unclear, but it is thought that an environmental factor interacts with a genetic susceptibility. As a heterogeneous disease, MS showed multiple challenges when it comes to treatments. Interferon Beta-1b (IFN- β) is one of the first treatments of MS, a cytokine capable of regulate immune responses. By the time this agent did not showed great efficacy for some patients, there was the necessity of more selectiveness to mediate the effects of the autoimmune response, and monoclonal antibodies (mAbs) started to be study. This literature review aim to discuss the maining treatments available for MS using mAbs, comparing them in efficacy and safety. It is notable that monaclonal antibodies is the most efficient therapy available for MS, but there is safety concerns to face in the managment of those agents, as seen in the use of Natalizumab and Aletuzumab. In the other hand, the anti-CD20 antibodies had the best results and appears to be more safe due to their better selectiveness. However, the therapy with mAbs is still under research, and need to be more clarify their risk-benefit.

Key words: Multiple sclerosis; Monoclonal antibody; Treatment; Autoimmune; Lymphocyte; mAb.

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa de característica imunogênica, que atinge a população de jovens adultos, sendo duas vezes mais prevalente em mulheres (GARG e SMITH, 2015). Calcula-se que cerca de 2,3 milhões de pessoas no mundo apresentam diagnóstico de EM (BRASIL, 2021), com maior incidência nas regiões distantes da linha do Equador. Acredita-se que há um fator ambiental envolvido pela baixa exposição solar nessas áreas, causando deficiência de vitamina D, que aparentemente exerce papel imuno regulador (DESEILLIGNY e SOUBERBIELLE, 2017).

Embora sua etiologia permaneça desconhecida, há fortes indícios de que existe um fator genético que interage ao fator ambiental. Estudos mostram que moléculas de HLA DR15/DQ6 podem estar associadas a susceptibilidade para o desenvolvimento de EM. Pressupõe-se também que a EM possa ser desencadeada por um mimetismo molecular ocasionado por infecções virais ou bacterianas passadas (GARG e SMITH, 2015).

Clinicamente, a Esclerose Múltipla pode se manifestar de maneira Remitente-Recorrente (EMRR), que é o aparecimento dos sintomas de forma aguda ocasionados por surtos seguidos de recuperação, sendo este o tipo mais comum. Ao longo dos anos, um paciente com EMRR pode desenvolver Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP), ao passo que as recaídas deixam de apresentar melhoras, e as lesões começam a se tornar permanentes (KLINEOVA e LUBLIN, 2018). Entre 10 e 15% dos pacientes apresentam a forma Progressiva desde a primeira manifestação dos sintomas, classificada de Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP) (DOSHI e CHATAWAY, 2016). Apesar de ser possível classificar, o diagnóstico de EM permanece inespecífico. Entretanto, através dos critérios atualizados em 2017 de Mc Donald, e a exclusão de diagnóstico diferencial, é possível manter um direcionamento. Com isso, há os casos da Síndrome Clinicamente Isolada (CIS), que consiste na aparição de sintomas clínicos agudos de desmielinização que podem ou não evoluir para um possível caso de EM, mas que ainda não se encaixam em todos os critérios de Mc Donald (BRASIL, 2021).

A terapia para Esclerose Múltipla baseia-se em múltiplos fatores, e deve-se avaliar as situações perante as particularidades encontradas em cada caso. Uma das vias de tratamento é o controle de surtos após confirmação dos sintomas, através de alta dosagem de corticosteroides, que vão diminuir o processo inflamatório acelerando a recuperação dos sintomas, porém não retardam a progressão (DOSHI e CHATAWAY, 2016). O surgimento

de tratamentos modificadores da doença através de terapias imunomoduladoras revolucionou o manejo da EM, sendo utilizado como medicamento de primeira linha interleucinas como interferon-beta (IFN β), por exemplo, aminoácidos como o Acetato de Glântimero, e o Fumarato de Dimetila, estes agem através de repostas anti-inflamatórias e na regulação da expressão de citocinas. Apesar de benéficos, os imunomoduladores podem causar efeitos colaterais graves, necessitando sempre acompanhamento clínico (GARG e SMITH, 2015).

Frente a efeitos adversos como intolerância e hipersensibilidade, tornou-se necessário o manejo de outras opções de imunomoduladores no tratamento da EM. A partir dessa necessidade, anticorpos monoclonais como o Natalizumbe e o Alemtuzumab surgiram no campo da pesquisa como tratamentos de segunda e terceira linha (RANSOHOFF *et al.*, 2015). Dentre eles, o anticorpo monoclonal humanizado Natalizumbe destacou-se em eficácia, agindo diretamente sobre as moléculas de adesão endovasculares, bloqueando a migração de células T para o Sistema Nervoso Central, o que impede o processo de inflamação desmielinizante. A utilização de anticorpos monoclonais na terapia para EM é amplamente explorada, e pode aplicar-se tanto para recidivas como para os casos de progressão da doença (WOOTLA *et al.*, 2017).

Sendo assim, o objetivo deste estudo é discutir os avanços da imunoterapia mediada por anticorpos monoclonais na Esclerose Múltipla. Para tanto, foi realizada uma pesquisa na literatura buscando artigos científicos relacionados, publicados nas principais bases de dados, como PubMed e Scielo, no período de 2012 a 2022.

2. Desenvolvimento

2.1 Etiologia

A esclerose múltipla (EM) foi primariamente descrita em 1868 por Jean Charcot-Martin, e já era observado que sua etiologia dependia de múltiplas causas. No entanto, por muitas décadas ainda se acreditava que a EM era supostamente provocada por fatores externos. Porém, após novos avanços da ciência, e o surgimento de um modelo animal de estudo da encefalomielite autoimune experimental (EAE) em 1933, certamente tornou-se mais claro o papel da autoimunidade (COTSAPAS *et al.*, 2018).

Apesar de muitas causas ainda permanecerem desconhecidas, estudos associam um risco genético fortemente ligado ao alelo HLA-DRB1*15, região que codifica moléculas do

complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II. Há ainda evidências de alterações e desequilíbrio de ligações (LD) relacionados a outros loci que aumentam a suscetibilidade da doença (DOBSON e GIOVANNONI, 2018). Outra teoria sustentada por diversos estudos, é a de que existe um fator ambiental envolvido. Levando em consideração que a vitamina D atua como importante imunomodulador, e que a maior fonte de vitamina D está ligada a exposição da pele a raios UVB, regiões de altas latitudes que sofrem uma diminuição na intensidade da luz solar, têm maior prevalência de EM. Em contradição, apesar da ligação causal entre a baixa exposição solar e os níveis de vitamina D, essa deficiência pode estar ligada a outros fatores, tais como alterações em genes ligados ao receptor de vitamina D (VDR) (DESEILLIGNY e SOUBERBIELLE, 2017). Em concordância com o papel dos fatores ambientais, há suposições de que a exposição ao vírus Epstein-Baar (EBV) esteja também relacionada ao aumento do risco de EM, uma vez que a infecção pelo vírus pode alterar a auto-regulação de linfócitos. (ASCHERIO, 2013; GARG e SMITH, 2015). Com isso, tem-se pressuposto que a predisposição genética, juntamente com os fatores ambientais, colabora para o surgimento da esclerose múltipla, apesar de ambos os mecanismos não estarem totalmente esclarecidos.

Sabe-se que o ponto chave para o início do processo inflamatório na EM está na migração de leucócitos periféricos para o Sistema Nervoso Central (SNC) através da barreira hematoencefálica (BHE). Essa migração é possível pela ligação das moléculas de adesão presentes no endotélio vascular com proteínas presentes na membrana dos leucócitos (CICCARELLI *et al.*, 2014). Em adição, estudos relacionados a encefalomielite autoimune experimental (EAE) induzida em camundongos trouxeram muitos esclarecimentos frente ao processo de desmielinização encontrado na EM. Dessa forma, existe um paradigma clássico que envolve a imunopatologia da esclerose múltipla estudada através da EAE, no qual caracteriza a inflamação como uma resposta imune mediada por linfócito T CD4+ que responde via LTH1, portanto, há estímulo através da interleucina (IL)-12 e IL-18, e consequentemente liberação de interferon (IFN)- γ e IL-2, com recrutamento de leucócitos, ativação de macrófagos (aumento oxidativo), e amplificação do sinal de expressão do MHC, gerando exacerbação da resposta inflamatória. Neste contexto, foi observado que bloqueando a resposta LTH1 de camundongos, tornava-os resistentes a EAE. Em contradição, surgiu uma nova teoria baseada na resposta imune mediada por LTH17, nesta, as principais citocinas são IL-17 e IL-22, e as células T são estimuladas, principalmente, através de IL-23, por esta via há ainda mais intensidade da inflamação. Embora tenha sido encontrado aumento na

concentração tanto de IL-23 como de IL-12 em pacientes portadores de EM, devido a sua característica heterogênea não há como concluir exatamente qual mecanismo principal desencadeia a inflamação, devendo levar-se em consideração que ambos ocorrem (ROBINSON *et al.*, 2014).

Por outro lado, também foi observado que respostas induzidas em LTH2 na EAE diminuem os efeitos da doença, ocasionado pelas características imuno reguladoras e imunossupressoras da excreção de IL-10. Dentro do conceito imunossupressor, houve o descobrimento de uma nova linhagem de linfócitos T, os linfócitos T reguladores (Treg) CD25+ e Foxp3+, que realizam importantes funções imunomoduladoras. Na EAE foi observado que os Treg afetam a produção e disseminação de linfócitos T efetores no SNC, diminuindo os efeitos da inflamação. Pode se afirmar inclusive que parte dos efeitos imunopatológicos da esclerose múltipla tem relação com a diminuição de Tregs circulantes (RUIZ *et al.*, 2019). Os linfócitos T CD8+ citotóxicos estão presentes em maior número nas lesões do SNC, e são conhecidos por induzir apoptose de oligodendrócitos através de sua citotoxicidade, além de terem ação aumentada pelo aumento do estímulo de apresentação de moléculas MHC classe I ocasionado por citocinas presentes na inflamação. Apesar de apresentar intensa resposta inflamatória, os linfócitos T CD8+ também são reguladores, atacando linfócitos T CD4+ específicos de mielina (POPESCU *et al.*, 2013). Outra linhagem celular que também exerce ambas as funções pró-inflamatórias e imunossupressoras são os linfócitos B (LB). Os LBs promovem a inflamação através de suas propriedades como apresentadores de antígenos (APCs), o que exacerba a ativação de linfócitos T efetores, assim como a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Outro comportamento dos linfócitos B é marcado pelo surgimento de estruturas linfoides ectópicas, que são compostos de células B e células dendríticas, intensificando a inflamação. Os linfócitos B podem ainda atuar na secreção de autoanticorpos e promoverem a ação do complemento através de opsonização. Embora exerça importante papel na indução inflamatória, as células B podem manifestar características imunossupressoras através da secreção de IL-10 (RUIZ *et al.*, 2019; POPESCU *et al.*, 2013).

Uma vez iniciada a inflamação, células da micróglia compostas por agentes da imunidade inata também são ativadas, promovendo efeito em cascata de mais lesões. Frente as lesões causadas pelos linfócitos, há uma tentativa de reparo do dano axonal pelas células da micróglia, a remielinização. Porém, este reparo pode ser interrompido pela ação de astrócitos ativados, ocasionando degeneração axonal. O processo de remielinização promove dano oxidativo através de uma disfunção mitocondrial pelo gasto excessivo de ATP, considerando

que a desmielinização muitas vezes perdura. Essa sequência de eventos induz morte celular e destruição de tecidos. Macrófagos agem na inflamação através da fagocitose dos resíduos de mielina e reapresentação de antígenos, promovendo a resposta imune (CICCARELLI *et al.*, 2014). Apesar das respostas encontradas através de estudos clínicos, e das descobertas possibilitadas pela encefalomielite autoimune experimental, é notável enfatizar que a esclerose múltipla é marcada por mecanismos complexos e heterogêneos em sua imunopatogênese, o que limita os campos diagnóstico e terapêutico.

2.2 Diagnóstico Laboratorial

Diante dos muitos desafios em diagnosticar a esclerose múltipla, em 1996 foi definida uma classificação com base nos fenótipos da doença pela Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla dos Estados Unidos. Entre eles, o fenótipo mais frequente foi classificado como Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), que envolve o surgimento de sintomas e lesões de forma aguda que dure no mínimo 24h (recaídas), com ausência de febre e infecção, e melhora parcial ou total dos sintomas em semanas (remitência), sem indícios de progressão. Essas recaídas aparentemente são marcadas por infiltrados linfocitários, e as lesões e sintomas são recuperados através do processo de remielinização. Uma vez que a EMRR progride sem tratamento, ou com falhas na terapêutica, surge a fase de progressão, que é chamada de Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP). Acredita-se que o curso da EMSP parece estar envolvido com o dano oxidativo ocasionado pela disfunção das mitocôndrias, e pela presença dos folículos linfóides ectópicos carregados de linfócitos B e linfócitos B ativados (antigos plasmócitos). Supõe-se também que a inflamação esteja limitada ao SNC por via de um fechamento ou reparação da barreira hemato encefálica (BHE). Entre 10% e 20% dos pacientes desenvolvem o fenótipo de Esclerose Múltipla Progressiva Primária, que é marcado pela progressão e contínuo dano neurológico desde o início da doença, o que sugere uma característica mais silenciosa em relação a EMRR, promovendo o diagnóstico tardio e conseqüentemente maior dano e progressão da doença (KLINEOVA e LUBLIN, 2018; BRASIL, 2021).

Essa classificação foi revisada em 2013 pela necessidade de inclusão de mais descrições ao passo que muitas descobertas haviam sido feitas, dentre elas o reconhecimento da Síndrome Clinicamente Isolada (CIS), que consiste no aparecimento de lesões em T2 na ressonância magnética e sintomas semelhantes aos encontrados na EM, porém sem evidências suficientes

para concluir diagnóstico. Estima-se que até 80% dos casos de CIS podem converter-se em esclerose múltipla em um período de até 20 anos. Em paralelo, foi adicionado aos fenótipos duas classificações, se o curso está ativo, ou seja, com evidências de atividade da doença, ou inativo, sem evidências de atividade. Também pode ser avaliado se há progressão ou piora, marcado pelo aumento de incapacidade, ou sem progressão ou piora, significando um quadro sem agravamento aparente. Todas as terminologias estabelecidas podem ser classificadas com nível de atividade ou progressão, uma vez que ainda não é possível determinar quando a EMRR passa a se tornar EMSP, e que mesmo a EMPP pode ter momentos de estabilidade (KLINEOVA e LUBLIN, 2018).

Em prol de possibilitar um diagnóstico rápido e precoce, em 2010 foi revisado os critérios de McDonald, sendo estes o mais utilizado atualmente. Estes critérios utilizam como base de inclusão a presença de no mínimo 2 ou mais lesões realçadas em T2 por ressonância magnética, acompanhadas de episódios clínicos sintomáticos, que ocorra durante um período maior que 24h. Outra exigência do critério, é a ocorrência de pelo menos 1 lesão em uma das 4 áreas comumente afetadas, sendo periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinal. Portanto é estabelecido que aconteça eventos disseminados no espaço e no tempo (SAND, 2015). Em adição com os exames de imagem, pode ser utilizado técnicas de detecção de bandas IgG oligoclonais (OCB) no líquido encéfalo raquidiano (LCR) para auxiliar no diagnóstico, uma vez que foi relatado forte correlação entre pacientes positivos para banda IgG no LCR e o diagnóstico definitivo de EM (DOBSON *et al.*, 2014).

2.3 Tratamentos Convencionais

Foi em 1993 que surgiu a primeira era de tratamentos para EM, caracterizada pela aprovação do Interferon Beta-1b (IFN- β) pela Food And Drug Administration (FDA) dos Estado Unidos, que é uma citocina ativada através de moléculas de sinalização comuns. Parte de seu mecanismo de ação está na indução da produção de IL-10 e IL-4, citocinas que têm atuação anti-inflamatória e induzem uma troca de resposta de LTH1 para LTH2. Essa troca de resposta efetora também promove a produção de células Natural Killer (NK) brilhantes CD56+, que são imunoreguladoras. Além do mais, IFN- β aumenta a depleção das citocinas IL-12, IL-17 e IL-23, que participam ativamente nas respostas inflamatórias, e também atuam diminuindo a migração dos linfócitos ativos para o SNC por via da inibição das moléculas de adesão presentes no endotélio vascular e nos linfócitos. Apesar de tais elucidações, parte do

mecanismo de ação do IFN- β ainda permanece desconhecido, no entanto, muitos estudos e ensaios clínicos surgiram frente a tentativa de mais descobertas. O ensaio duplo cego, randomizado e controlado via placebo, realizado pelo *IFN β Multiple Sclerosis Study Group*, apresentou redução na taxa de recaída anual (ARR) e diminuição na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) de até 34% em relação ao placebo ($p=0,0001$). Outros estudos obtiveram resultados semelhantes, inclusive com outras variações do IFN- β , que antes aprovado apenas para a forma remitente de esclerose, mostrou também eficácia para CIS, porém com resultados inconclusivos nas formas progressivas (MCGRAW e LUBLIN, 2013).

Em 1996 o FDA aprovou o acetato de glatirâmero (AG), um copolímero, como outro tratamento de primeira linha para EM. Estudos clínicos duplo-cegos comprovaram a eficácia de até 29% em comparação com o braço do placebo, e uma boa taxa de tolerância para o AG. Seu mecanismo de ação está relacionado com uma possível ligação ao MHC classe II de células apresentadoras de antígenos (APCs) que reconhecem a proteína básica da mielina (MBP), e conseqüentemente impedem o reconhecimento dos linfócitos T reativos a mielina, ocorrendo em conjunto uma troca de resposta LTH1 para LTH2. O AG também parece promover o funcionamento de células T regulares (Treg), e ao mesmo tempo atuam como neuro protetores. Embora exista índice de eficácia comprovada para ambos os agentes de primeira linha, é considerável que para alguns o resultado não foi favorável. Estudos relataram que pacientes apresentando lesões ativas ao início do tratamento com IFN- β , não obtiveram melhora em comparação ao placebo. Isso está relacionado com a heterogeneidade das características autoimune da doença, sendo necessário um olhar individual para certos casos (MCGRAW e LUBLIN, 2013; RANSOHOFF *et al.*, 2015).

Também considerados como tratamentos de primeira linha, o Teriflumida e o Fumarato de Dimetila, aprovados em 2012 e 2013 respectivamente, são agentes biológicos imunomoduladores e anti-inflamatórios, que atuam diminuindo a quantidade de linfócitos T efetores. Foi notado que os agentes de tratamento IFN- β , acetato de glatirâmero e teriflumida possuem forte semelhança em eficácia e segurança. Por outro lado, em 2009 foi aprovado o tratamento de segunda linha através do uso do Fingolimode, um pró-fármaco que altera não-seletivamente o receptor esfingosina-1-fosfato (S1P) presente no endotélio e nos linfócitos, mantendo-os nos linfonodos, sendo assim, impedindo a migração para o SNC. Embora tenha sido comprovado eficácia na redução de até 55-60% nas recaídas, por conta de sua não-seletividade, o Fingolimode pode ocasionar efeitos adversos consideráveis, como linfopenia e

infecção oportunista pelo vírus herpes zoster, sendo necessário acompanhamento clínico rígido (RANSOHOFF *et al.*, 2015).

2.4 Tratamento com imunobiológicos

A partir da necessidade de tratamentos não convencionais frente aos numerosos desafios encontrados no manejo da esclerose múltipla, o anticorpo monoclonal Natalizumab (NAT) foi aprovado em 2004 como um dos tratamentos de segunda linha para EMRR. Esse anticorpo monoclonal (AcMo) humanizado pertence a classe IgG4 e tem como alvo o antígeno CD49d presente na cadeia $\alpha 4$ da integrina, proteína presente na membrana dos linfócitos, que se liga aos receptores VCAM1 do endotélio vascular, e com isso, ocorre o impedimento da migração dos linfócitos para o SNC (CLERICO *et al.*, 2017; KHOY *et al.*, 2020). Estima-se que o Natalizumab diminui os riscos de piora da incapacidade de 42 a 54% e promove uma queda na ARR em até 68%, o que comprova seu alto nível de eficácia. Porém, em 2005 seu uso foi retirado do mercado, por conta do surgimento de 3 casos confirmados de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (BLOOGREN *et al.*, 2012).

A LMP é causada pelo vírus John Cunningham (JCV), trata-se de uma doença rara também desmielinizante que age sobre os oligodendrócitos produtores de mielina. A razão pela qual o Natalizumab causa o surgimento da LMP ainda não foi totalmente descoberta, porém acredita-se que a vigilância imune afetada pelo impedimento da migração dos linfócitos ao SNC seja um dos motivos para a reativação desse vírus, que parece ser contraído na infância, mas que permanece em forma de latência. Outro fator ligado a esta ocasionalidade está relacionado com a redução da circulação de APCs no SNC e a centralização das células efetoras antivirais LTH1 na circulação (KHOY *et al.*, 2020). Apesar dessa problemática, em 2006 o Natalizumab voltou ao mercado, juntamente com a criação do programa *TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health Prescriber Program* (TOUCH®), que controla o uso do anticorpo monoclonal para garantir a segurança, portanto somente pacientes nele inscritos podem receber as infusões em locais aprovados (CLERICO *et al.*, 2017). Em adição, um estudo analítico publicado pelo “The New England Journal of Medicine” em 2012, retrata que os pacientes tratados com Natalizumab por um período superior a 24 meses, que fizeram uso anterior de imunossupressores, e são positivos para anticorpos-anti JCV, apresentam maiores chances de contrair LMP. Sabendo deste risco, é notável a necessidade de calcular o risco-benefício, uma vez que em caso confirmatório para LMP deve-se cessar o tratamento

imediatamente. Outra problemática a ser enfrentada, é o efeito rebote ocasionado pelo retorno das células altamente inflamatórias, que antes concentradas na circulação, podem retornar ao SNC pela interrupção do NAT. No entanto, é possível considerar o uso de outros agentes, como o Fingolimoide por exemplo, que se destacou em eficácia quando comparado com os agentes de primeira linha IFN- β e acetato de glatirâmero (BLOOGREN *et al.*, 2012; CLERICO *et al.*, 2017).

Por outro lado, estudos relataram bom prognóstico com o uso do anticorpo monoclonal Alemtuzumab no tratamento de EMRR ativa após interrupção do Natalizumab e falhas nas demais terapêuticas. Aprovado em 2013, esse anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52, tem por mecanismo de ação a depleção de linfócitos maduros com posterior reposição de células T e B para a circulação. Um estudo observacional foi realizado em 2015 no tratamento de 16 pacientes com esclerose múltipla ativa agressiva após o desuso do Mitoxantrone e de outros tratamentos, sendo 8 deles apresentando esclerose múltipla na forma progressiva e 8 na forma remitente. O Alemtuzumab mostrou ótimos resultados para os pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, inclusive possibilitou para alguns, períodos livres de atividade da doença. Porém, o cenário foi diferente para aqueles com as formas progressivas, uma vez que não obteve efeitos na diminuição da progressão. A dificuldade no tratamento de pacientes em estágio de progressão parece estar relacionada com o aumento da incapacidade independente de inflamação no SNC, portanto é notável a importância de o tratamento ser realizado anteriormente ao alcance de uma pontuação superior a 3.5 na EDSS (escala que varia de 0 a 10, sendo os maiores valores indicativos de mais incapacidade, e 10 representando o óbito) (PAGE *et al.*, 2014). Um estudo mais recente publicado em 2017 relata o acompanhamento de 16 pacientes que interromperam o tratamento com Natalizumab por suspeita de LMP (todos eram soropositivos para anticorpos anti-JCV), e começaram o uso do Alemtuzumab após 2 meses de *wash out* (livre de drogas). Por tratar-se de um estudo recente, os dados não estão completos, porém até o momento, os pacientes tratados obtiveram boa resposta, sem atividade da doença e sem indícios de progressão. Embora os dados indiquem que este tratamento tem boa eficácia, o Alemtuzumab pode causar imunossupressão grave se utilizado por longos períodos. Considerado tratamento de terceira linha, é recomendado àqueles que não obtiveram respostas satisfatórias com o uso dos agentes de primeira e segunda linha (MALUCCHI *et al.*, 2017).

Sabe-se que os linfócitos B exercem importante papel na imunopatogenia da esclerose múltipla, sendo assim, surgiram os tratamentos com anti-CD20, dentre eles, o anticorpo

monoclonal quimérico IgG1 Rituximab que é alvo de estudos e demonstrou eficácia no tratamento de formas recidivas da EM. Os anti-CD20 agem através da depleção de células pré-B e células B maduras, possibilitando a preservação de linfócitos B ativados e das células precursoras na medula óssea (D'AMICO *et al.*, 2015). Apesar de ainda não ter eficácia totalmente compreendida, estudos relataram redução da taxa de recaídas em até 50% com o uso do Rituximab, porém pode ocasionar o desenvolvimento de LMP e reativar inflamações, portanto, é importante realçar a necessidade de mais estudos para concluir sua eficácia e segurança (WOOTLA *et al.*, 2016).

As vantagens encontradas na depleção de células CD20 positivas está relacionada com a preservação da imunidade humoral pré-existente a partir de uma imunossupressão de forma seletiva. Entende-se que esse mecanismo de ação acontece por citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) com células NK e anticorpos IgG, ou por opsonização e ativação de complemento. Com isso, em 2017 foi publicado dois estudos de fase 3 idênticos, duplo-cegos e randomizados, OPERA I e OPERA II, realizados com o anticorpo monoclonal humanizado Ocrelizumab em comparação com interferon beta-1a. Os critérios de elegibilidade utilizados para o estudo incluíam pacientes de 18 a 55 anos, com esclerose múltipla remitente-recorrente, e com EDSS de 0 a 5.5. Para evitar reações alérgicas, foi injetado 100 mg de Metidilprednisolona intravenosa anteriormente a aplicação das infusões. Os resultados foram muito promissores para o Ocrelizumab, que obteve taxa de recaída anual (ARR) 46% menor em comparação com o interferon beta-1a no estudo OPERA I, e 47% no OPERA II, sendo $p=0,001$ para ambos os cálculos. Surpreendentemente, em relação ao número médio total de lesões realçadas por gadolínio na ressonância magnética em T1, o Ocrelizumab foi 94% menor quando comparado ao interferon beta-1a (0.02 para Ocrelizumab e 0.29 para interferon beta-1a, $p<0,001$). Os efeitos adversos encontrados foram majoritariamente relacionados a reações no local da infusão, sendo posteriormente controlados após as demais dosagens. Para o Ocrelizumab, o número de reações à infusão foi maior do que relatado nas dosagens de interferon beta-1a. No entanto, o Ocrelizumab demonstrou baixa imunogenicidade, uma vez que foi encontrado pouca quantidade de anticorpos antidroga nos pacientes infundidos. Em adição, não houve relatos de infecções oportunistas em ambos os grupos tratados durante o ensaio (HAUSER *et al.*, 2017). Em paralelo a este ensaio outro estudo duplo-cego foi realizado, o ORATÓRIO, dessa vez controlado por placebo e com foco em relatar a eficácia e segurança do Ocrelizumab para tratamento da forma primária progressiva da esclerose múltipla. Um dos critérios de

elegibilidade aqui envolvidos foi a seleção de pacientes com EDSS de 3.0 a 6.5, e foram excluídos aqueles com as formas remitentes e secundárias progressivas. De modo geral, os resultados foram mais satisfatórios para os que receberam Ocreatuzumab, que obtiveram menor aumento da progressão de incapacidade, do que aqueles que receberam placebo, inclusive, o volume de lesões hiperintensas em T2 diminuiu para Ocreatuzumab, e aumentou para o braço do placebo. Com base nesses resultados, o Ocreatuzumab tornou-se pioneiro para o tratamento de EMPP (MONTALBAN *et al.*, 2017; GRAF *et al.*, 2020).

Em sequência, o estudo MIRROR de fase 2b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi publicado em 2018, com o objetivo de relatar a dose mínima eficaz necessária do anticorpo monoclonal humanizado Ofatumumab no tratamento de esclerose múltipla recidiva. Diferente de outros estudos com anti-CD20 anteriormente citados, que utilizaram terapia intravenosa com depleção quase total das células B CD20+, este foi realizado por via subcutânea. Os pacientes foram randomizados com 3, 30 ou 60 mg de Ofatumumab ou placebo durante 48 semanas. Para todas as dosagens foi alcançada redução de 65% ($p < 0.001$) na taxa média acumulativa de lesões realçadas em gadolínio para o Ofatumumab em comparação com o braço do placebo. Foi observado comportamento dose-dependente referente a depleção para o grupo de 60mg, atingindo o maior índice de supressão das células B, com valor de $\geq 90\%$ de diminuição na atividade de lesões realçadas por gadolínio em T1. Porém, para as doses menores, como de 3mg, a eficácia também foi alcançada, com 71% de redução na taxa média de novas lesões acumulativas realçadas em gadolínio relatadas no período de 4 a 12 semanas. Esses dados sustentam a hipótese levantada pelo estudo de que a eficácia do Ofatumumab permanece alta mesmo administrada por doses consideravelmente baixas e sem depleção total dos linfócitos B CD20+ (BAR-OR *et al.*, 2018). Em 2020 um estudo meta-analítico foi publicado pela revista *Journal of Comparative Effectiveness Research*, comparando Ofatumumab com as demais terapias modificadoras da doença. Nesta análise foi utilizado dados de 34 testes clínicos, e foi relatado que o Ofatumumab superou ou igualou em eficiência as demais terapias modificadoras. Outra importante conclusão apresentada, relata que os anticorpos monoclonais são considerados uma das terapias mais eficazes entre as modificadoras de doença para esclerose múltipla, e com as menores taxas de recaídas anuais (SAMJOO *et al.*, 2020).

Em contínua concordância com a eficiência dos tratamentos supressores de células B, outro estudo foi realizado em prol de estabelecer a segurança e tolerabilidade do anticorpo monoclonal humanizado IgG1 κ , Inebilizumab (também chamado de MEDI-551). Tratando-se

de um anti-CD19, o Inebilizumab neutraliza desde as células pró-B até os linfócitos B ativos, o que garante maior depleção. Neste estudo de fase 1 controlado por placebo, foi avaliado os resultados de 28 pacientes, separados em grupos de 4 doses diferentes, sendo 30, 60, 100 e 300mg de Inebilizumab. Os resultados obtidos indicaram vantagens para os grupos do Inebilizumab em relação ao placebo, com notável depleção dose dependente. Os efeitos adversos relatados consistem em nasofaringite, infecções do trato respiratório e do trato urinário, e reações a infusão. Apesar dos efeitos adversos relatados, o Inebilizumab foi considerado relativamente seguro, por não apresentar efeitos graves (AGIUS *et al.*, 2017).

Um estudo recentemente publicado avaliou a tolerância e eficácia do novo anticorpo monoclonal quimérico IgG1 anti-CD20 Ublituximab em pacientes com esclerose múltipla recidiva. Este imunobiológico tem maior afinidade por ter como alvo um epítipo único do antígeno CD20, e conseqüentemente promove o aumento da potência de reconhecimento das células ADCC. Este estudo obteve resultados promissores com porcentagens de depleção >95%, e para alguns pacientes houve ausência de evidências de atividade clínica e de ressonância magnética durante as 48 semanas do tratamento. Outro fato interessante foi que durante o estudo houve redução de LTH1 e aumento de Tregs circulantes, o que pode ser explicado pela diminuição da apresentação de antígeno via MHC classe II, considerando que os linfócitos B são importantes APCs. O Ublituximab pareceu ser bem tolerado durante o tratamento, ocasionando reações leves. Dado a sua eficácia e tolerância, o Ublituximab é um dos principais alvos de estudos atualmente (FOX *et al.*, 2021; LOVETT-RACKE, 2019).

Outras terapias com anticorpo monoclonais também estão sob estudo, como o Daclizumabe, um anti-CD25 IgG1 humanizado. O antígeno CD25 é um receptor de IL-2, citocina presente ativamente na inflamação envolvida no processo patológico da esclerose múltipla. Estudos relataram redução de 45% nas taxas de recaídas anuais (ARR) para o Daclizumabe em comparação com interferon beta-1a. Apesar de parecer eficaz, os testes clínicos com Daclizumabe reportaram aumento nos efeitos adversos cutâneos em comparação com o interferon beta-1a. Também foi relatado efeitos adversos graves. Portanto, é notável a necessidade de mais estudos e testes clínicos que comprovem sua eficácia e segurança (WOOTLA *et al.*, 2016). Outro anticorpo monoclonal que age sob receptores de citocinas é o Ustekinumab, um IgG1 κ humanizado que inativa a subunidade p40 presente nas citocinas IL-12 e IL-23. Embora tenha sido reportado bons resultados quando utilizado na encefalomielite autoimune experimental (EAE), o Ustekinumab não obteve bom prognóstico para esclerose

múltipla, o que parece ser explicado pelo fato de o anticorpo não atravessar a barreira hematoencefálica, onde reside o foco da inflamação (TOUSSIROT *et al.*, 2013).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A grande vantagem da terapêutica com anticorpos monoclonais está na seletividade que estes imunobiológicos oferecem. E a grande desvantagem está na incerteza em relação a segurança e tolerabilidade, ao contrário do que pôde ser observado na administração dos agentes de primeira linha IFN- β e Acetato de Glatirâmero. Porém, frente a uma imunopatologia tão complexa e que envolve tantos mecanismos, houve a necessidade de uma abordagem mais direcionada, com isso, os tratamentos de segunda e terceira linha Natalizumab e Alemtuzumab respectivamente, obtiveram destaque no manejo dos casos mais graves. Apesar do risco do desenvolvimento de LMP na administração do Natalizumab, para aqueles sem resposta a outras terapêuticas e aprovados pelo programa TOUCH®, a eficácia deste agente sobressai seus riscos, assim como para o Alemtuzumab, que é muito eficiente, mas que agrava o risco de imunodepressão grave.

Ao passo em que a imunoterapia demonstrou muita eficácia, estudos começaram a emergir, e os tratamentos com anticorpos anti-CD20 tomou o foco das pesquisas. O anticorpo monoclonal quimérico Rituximab destacou-se ao provocar a depleção de linfócitos B (LB) CD20+ conservando os linfócitos B ativos periféricos, e conseqüentemente preservando a imunidade pré-existente. Este mecanismo abriu o caminho para os próximos imunobiológicos desenvolvidos, como o Ocrelizumab e o Ofatumumab, que inclusive puderam ser utilizados para o tratamento de formas progressivas da EM, antes não controladas. O Ublituxumab é outro anti-CD20 utilizado como terapêutica para EM, que foi desenvolvido para ser um anticorpo monoclonal com maior afinidade ao seu epítipo, o que o tornou mais eficaz e seguro.

Diferente dos anti-CD20, os anticorpos monoclonais direcionados a citocinas não obtiveram bons resultados no tratamento para EM, como o Ustekinumab e o Daclizumab, que foi ineficaz e inseguro, respectivamente. Dessa forma, é notável os avanços alcançados pelo uso dos anticorpos monoclonais na terapêutica da EM, porém ainda se faz necessário a realização de mais estudos e ensaios clínicos em prol de comprovar a segurança desses agentes, para que sua eficácia seja alcançada sem riscos.

4. REFERÊNCIAS

AGIUS, Mark A., *et al.* Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 25, n. 2, p. 235-245, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517740641>. Acesso em 25/05/2022.

ASCHERIO, Alberto. Environmental factors in multiple sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 13, n. 2, p. 3-9 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737175.2013.865866?journalCode=iem20/>. Acesso em 05/05/2022.

BAR-OR, Amit, *et al.* Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, v. 90, p. 1805-1814, 2018. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/90/20/e1805>. Acesso em 25/05/2022.

BLOOMGREN, Gary, *et al.* Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 1870-1880, 2012. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107829?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov Acesso em 25/05/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 03, de 05 de fevereiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. **Diário Oficial da União, Brasília**, DF, 05 fev. 2021.

CICCARELLI, Olga, *et al.* Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 8, p. 807-822, 2014. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70101-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70101-2/fulltext). Acesso em: 05/05/2022.

CLERICO Marinella, *et al.* Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. **International Journal of Molecular Science**, v. 18, p. 940, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/5/940#cite>. Acesso em: 25/05/2022.

COTSAPAS, Chris, *et al.* Chapter 46: Multiple sclerosis. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 148, p. 723-730, 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444640765000466?via%3Dihub>. Acesso em 05/05/2022.

CORREALE, Jorge, *et al.* Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. **BRAIN**, v. 140, p. 527–546, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/140/3/527/2447880?login=false>. Acesso em 13/04/2022.

D'AMICO, Emanuele; CASERTA, Cinzia; PATTI, Francesco. Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis: critical appraisal and new perspectives. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 15, p. 251-268, fev, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737175.2015.1008458?journalCode=iern20>. Acesso em: 25/05/2022

DESEILLIGNY, Charles Pierrot; SOUBERBIELLE, Jean-Claude. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 14, p. 35-45, 2017. Disponível em: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(17\)30066-4/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(17)30066-4/fulltext). Acesso em: 05/05/2022.

DOBSON, R.; GIOVANNONI G. Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**. v. 26, n. 1, p. 27-40, out, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13819>. Acesso em 25/05/2022.

DOBSON, R.; RAMAGOPALAN, S.; DAVIS, A., *et al.* Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. **Journal of Neurology**, v. 84, p. 909-914, 2013. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/84/8/909>. Acesso em 13/04/2022. Acesso em 25/05/2022.

DOSHI, Anisha; CHATAWAY, Jeremy. Multiple sclerosis, a treatable disease. **Clinical Medicine**, v. 16, n. 6, p. 53-59, dez, 2016. Disponível em: https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/16/Suppl_6/s53. Acesso em 13/04/2022.

FOX, Edward, *et al.* A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 27, n. 3, p. 420-429, 2021. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520918375>. Acesso em 25/05/2022.

GARG, Neeta; SMITH, Thomas W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. **Brain and Behavior**, v. 5, n. 9, set, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.362>. Acesso em 13/04/2022.

HAUSER, Stephen L., *et al.* Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 221-234, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1601277>. Acesso em: 25/05/2022.

KHOY, Kathy, *et al.* Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. **Front. Immunol.**, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.549842/full>. Acesso em: 25/05/2022.

KLINEOVA, Sylvia; LUBLIN, Fred D. Clinical Course of Multiple Sclerosis. **Perspectives in Medicine**, v. 4, n. 8, set, 2018. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/9/a028928>. Acesso em: 25/05/2022.

LOVETT-RACKE, Amy E., *et al.* B cell depletion with ublituximab reshapes the T cell profile in multiple sclerosis patients. **Journal of Neurology**, v. 332, p. 187-197, 2019. Disponível em: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(19\)30162-6/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(19)30162-6/fulltext). Acesso em: 03/06/2022

MALUCCHI, Simona, *et al.* High-Risk PML Patients Switching from Natalizumab to Alemtuzumab: an Observational Study. **Neurology and Therapy**, v. 6, p. 145-152, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-016-0058-0>. Acesso em: 25/05/2022

MCGRAW, Corey A.; LUBLIN, Fred D. Interferon Beta and Glatiramer Acetate Therapy. **Neurotherapeutics**, v. 10, p. 2-18, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-012-0163-4>. Acesso em: 25/05/2022.

MONTALBAN, Xavier, *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 209-220, 2017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606468?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 25/05/2022.

PAGE, Emmanuelle Le, *et al.* Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 16 aggressive multiple sclerosis patients previously treated by Mitoxantrone: an observational study. **Journal of Neurology**, v. 262, p. 1024-1034, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-015-7653-3>. Acesso em: 25/05/2022.

POPESCU, Bogdan F. Gh; PIRKO, Istvan; LUCCHINETTI, Claudia F. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? **Continuum**, v. 19, n. 4, p. 901-921, 2013. Disponível em: https://journals.lww.com/continuum/Abstract/2013/08000/Pathology_of_Multiple_Sclerosis_Where_Do_We.9.aspx. Acesso em: 05/05/2022.

RANSOHOFF, Richard M.; HAFLER, David A.; LUCCHINETTI, Claudia F. Multiple sclerosis: a quiet revolution. **Nature Reviews Neurology**, v. 11, p. 134–142, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2015.14>. Acesso em: 05/05/2022.

ROBINSON, Andrew P., *et al.* The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 122, p. 173-189, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978044452001200008X?via%3Dihub>. Acesso em 05/05/2022.

RUIZ, F., VIGNE, S.; POT, C. Resolution of inflammation during multiple sclerosis. **Seminars Immunopathol**, v. 41, p. 711–726, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-019-00765-0>. Acesso em: 05/05/2022.

SAMJOO, Imtiaz A., *et al.* Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. **Journal Of Comparative Effectiveness Research**, v. 9, n. 18, p. 1255-1274, 2020. Disponível em <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ce-2020-0122>. Acesso em 25/05/2022.

SAND, Ilana Katz. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. **Seminars in Immunopathology**, v. 41, p. 711-726, 2015. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-019-00765-0/>. Acesso em 25/05/2022.

TOUSSIROTT, Éric; MICHEL, Fabrice; BÉREAU, Matthieu; *et al.* Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. **Dove Press Journal: Patient Preference and Adherence.**, v. 7, p. 369-377, 2013. Disponível em: <https://www.dovepress.com/ustekinumab-in-chronic-immune-mediated-diseases-a-review-of-long-term-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>. Acesso em: 25/05/2022.

WOOTLA, Bharath, *et al.* Recent Advances in Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 16, n. 6, p. 827-839, fev, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2016.1158809>. Acesso em: 25/05/2022.