

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES COM DISTÚRBIOS
DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA: UMA REVISÃO ATUALIZADA**

Sophia Tavares Arthen Alves

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Tania Marcourakis

São Paulo

2024

SUMÁRIO

1. Abreviações	2
2. Resumo	3
3. Abstract	4
4. Introdução	4
5. Objetivos	5
6. Materiais e métodos	5
7. Resultados e discussão	6
7.1. Espectro Neuromielite óptica	6
7.2. Fisiopatologia NMOSD	10
7.3. Tratamentos convencionais	18
7.4. Terapias Biológicas	23
7.5. Novas Abordagens e Pesquisas em Andamento	33
8. Conclusão	46
9. Referências	48
10. Anexos	53

1. Abreviações

ADCC: Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos

APC: Célula Apresentadora de Antígeno

ARR: Annual Relapse Rate

BHE: Barreira Hematoencefálica

BTK: Tirosina Quinase de Bruton

BTKi: Inibidor de Tirosina Quinase de Bruton

CDC: Citotoxicidade Dependente do Complemento

EDSS Extended Disability Status Scale

EM: Esclerose Múltipla

IgG: Imunoglobulina G

MAC: Complexo de Ataque à Membrana

MLTE: Mielite Transversa Longitudinalmente Extensa

NMO: Neuromielite Óptica/ Neuromyelitis optica

NMOSD: Neuromyelitis optica spectrum disorder

NO: Neurite Óptica

OAP: Orthogonal arrays of particles

OPC: Células Precursoras Dendríticas

RM: Ressonância Magnética

2. Resumo

O distúrbio do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) é caracterizado pela astrocitopatia inflamatória e imunomediada que resulta em uma ação desmielinizante e neurodegenerativa. A doença afeta o sistema nervoso central, geralmente os nervos ópticos e a medula espinhal, mas também apresenta outras manifestações atípicas. Em 2004 foi reconhecido que se trata de uma doença totalmente distinta da esclerose múltipla, e com isso o conhecimento da fisiopatologia e terapias convencionais tem se atualizado desde então. No cenário atual, as terapias biológicas têm tido maior destaque, no entanto são terapias caras e de difícil acesso em países subdesenvolvidos, gerando uma demanda de desenvolvimento de outros tipos de tratamentos. Dentre as pesquisas em andamento nota-se a diversidade de abordagens, variando de fases distintas da doença, fases de ensaio clínicos e classificações de terapias, tais como sintéticas, biológicas e celulares.

3. Abstract

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is characterized by inflammatory and immune-mediated astrocytopathy that results in a demyelinating and neurodegenerative action. The disease affects the central nervous system, usually the optic nerves and the spinal cord, but also has other atypical manifestations. In 2004, it was recognized that NMOSD is a totally different disease from multiple sclerosis, and knowledge of the pathophysiology and conventional therapies has been updated since. In the current scenario, biological therapies have been more prominent, but they are expensive and difficult to access in underdeveloped countries, generating a demand for the development of other types of treatments. Among the ongoing research, there is a diversity of approaches, ranging from different stages of the disease, clinical trial phases and classifications of therapies, such as synthetic, biological and cellular.

4. Introdução

Neuromielite óptica (NMO) ou doença de Devic é uma condição imunomediada, inflamatória e desmielinizante que afeta o sistema nervoso central, geralmente resultando em neurite óptica e/ou mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) (LANA-PEIXOTO, 2008). Até 2004, NMO e seu espectro de doenças relacionadas (NMOSD) eram consideradas variantes da esclerose múltipla (EM). No entanto, com a descoberta do biomarcador sérico anti-AQP4, a distinção entre essas doenças tornou-se mais clara, resultando na determinação de critérios clínicos para diagnóstico (ALVES; COLLONGUES, 2018).

Epidemiologicamente a diferença tornou-se ainda mais evidente. Estima-se que a incidência de NMO e NMOSD é de, respectivamente, 0,05–0,40 e 0,52–4,40 por 100.000, ocorrendo prevalentemente em populações asiáticas, indianas e negras do que em caucasianos, ao contrário da EM, onde a prevalência é em populações caucasianas. Além disso, mais mulheres do que homens têm NMO (proporção 9:1), em comparação, EM apresenta a proporção de apenas 2:1 (KLEITER; GOLD, 2016).

Dada a evolução recente da compreensão da NMO, é fundamental uma revisão atualizada sobre os tratamentos farmacológicos disponíveis para os pacientes. Os tratamentos convencionais atuais se resumem na administração de altas doses de corticoides e o procedimento de plasmaferese para o ataque agudo da doença. Já para a prevenção de ataques recorrentes são utilizados fármacos imunossupressores tais como rituximabe, azatioprina ou micofenolato de mofetila. O prognóstico costuma ser variado, há chance de certa recuperação se a doença for diagnosticada e tratada de forma rápida e correta, no entanto é muito comum o acontecimento de deficiências neurológicas graves e incapacidade, tal como cegueira e/ou paralisia, afetando a qualidade de vida e capacidade funcional de uma pessoa com NMOSD. Cerca de 80-90% dos casos são multifásicos e por isso é necessário o acompanhamento e tratamento profilático, principalmente nos 5 primeiros anos, onde nota-se que a atividade da doença é maior, sendo possível o uso de imunossupressores menos potentes depois desse período, e consequentemente, com menores efeitos colaterais (BRUSCOLINI et al., 2018).

Em relação às inovações recentes na pesquisa, atualmente o foco está no desenvolvimento de anticorpos monoclonais como terapias biológicas e seus testes de segurança e eficácia. Porém, devido aos aspectos socioeconômicos, há uma necessidade de pesquisa de outros tipos de terapias mais acessíveis e com manutenção de doses preventivas mais duradouras. Novas abordagens, além de

terapias biológicas, estão surgindo, tais como terapias celulares com manipulação genética, além de terapias com alvos mais específicos. Tais terapias, no entanto, estão em fases clínicas mais iniciais, mas são promissoras.

5. Objetivos

Este trabalho visa realizar uma revisão abrangente e atualizada sobre os tratamentos farmacológicos empregados em pacientes com distúrbios do espectro da neuromielite óptica (NMOSD). Os objetivos específicos incluem a análise do espectro da neuromielite óptica; a exploração de sua fisiopatologia; a revisão dos tratamentos convencionais e terapias biológicas; além da investigação de novas abordagens terapêuticas e pesquisas em andamento.

6. Materiais e métodos

Foram usadas bases de dados como *Pubmed*, *SciELO* e *Google Scholar*. Como critério de seleção, foram analisados artigos do tipo “Livros e Documentos”, “Ensaio Clínico” e de “Revisão”, escritos em inglês ou em português, datados entre 2005 a 2024, com maior quantidade de citações segundo o *Science Citation Index Expanded*, maior relevância e maior rigorosidade do jornal segundo o Índice de Rigor e Transparência da *SciScore*. A combinação entre as seguintes palavras chaves foram utilizadas: *Neuromyelitis optica*, *Neuromyelitis optica spectrum disorders*, *Aquaporin-4 immunoglobulin G*, *Diagnostic criteria*, *Acute attack*, *Management*, *Innovative treatment*, *Clinical trials*, *Future prospect*.

7. Resultados e discussão

7.1. Espectro Neuromielite óptica

A neuromielite óptica (NMO) é uma doença autoimune e inflamatória que ataca o sistema nervoso central (SNC), e é associada a uma disfunção e perda de astrócitos, que culmina em desmielinização secundária e neurodegeneração. Originalmente conhecida como doença de Devic, a NMO tem curso recorrente e era considerada um

subtipo de esclerose múltipla (EM). Por cerca de 100 anos pouco era conhecido sobre sua patogênese, porém com a descoberta do anticorpo contra a proteína de membrana do canal de água aquaporina-4 (anti-AQP4) em 2004, foi possível estabelecer um critério de diferenciação entre a NMO e a EM (CONTENTTI; CORREALE, 2021).

O fenótipo clássico da NMO envolve neurite óptica uni ou bilateral e mielite transversal, podendo causar dor ocular e perda de visão no caso de neurite óptica e parestesia, fraqueza muscular, paraplegia ou tetraplegia, disfunções de bexiga e intestino, entre outros, no caso de mielite. Porém, desde a descoberta do anti-AQP4 e aumento de casos positivos para o anticorpo, foi notado apresentações atípicas, em outras áreas que também possuem AQP4, como a área postrema, causando náuseas, vômitos ou soluços persistentes (síndrome da área postrema) e mais raramente as áreas do tronco encefálico, hipotálamo e áreas corticais/subcorticais (síndrome do tronco cerebral, síndrome diencefálica e síndrome cerebral difusa) podendo causar outros sintomas como ataxia, paralisia facial, anorexia ou ganho de peso, distúrbio de controle de temperatura corporal, afasia, convulsões, entre outros. Assim, foi necessária a criação do termo distúrbio do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) em 2007 para incluir a sintomatologia não clássica (LANA-PEIXOTO; CALLEGARO, 2012).

O consenso internacional da definição atual de NMOSD e seus critérios diagnósticos foi publicado em 2015 por Wingerchuk et al (Tabela 1). Na tabela, a NMOSD inclui: NMO clássica (neurite óptica concomitante com mielite transversa longitudinalmente extensa), neurite óptica (NO) ou mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) isolados, sintomas de tronco cerebral, diencefalo ou envolvimento cerebral e NO e/ou MTLE sem soropositividade para anti-AQP4.

Tabela 1 - Critério para diagnóstico de NMOSD

Core Clinical Symptoms	<ul style="list-style-type: none"> • Optic neuritis • Acute myelitis • Area postrema syndrome—unexplained hiccups, nausea or vomiting • Acute brainstem syndrome (oculomotor disturbances, bulbar syndrome, respiratory failure) • Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic syndrome (apathy or agitation, hypersomnia, obesity, autonomic dysfunction) with NMOSD-typical changes in MRI • Symptomatic cerebral syndrome (confusion, seizures) with NMOSD-typical brain lesions
NMOSD with AQP4-IgG Positive	<ul style="list-style-type: none"> • At least 1 core clinical symptom • Positive AQP4-Ab-IgG test • Exclusion of any other diagnosis
NMOSD with AQP4-IgG Negative or Unmarked	<ul style="list-style-type: none"> • At least 2 core clinical symptoms present as a result 1 or more clinical attacks of the following: <ul style="list-style-type: none"> - at least 1 core clinical symptom must be optic neuritis, acute myelitis with LETM or area postrema syndrome - dissemination in space (2 or more core clinical symptoms) - fulfillment of additional MRI criteria • AQP4-IgG negative or test unavailable • Exclusion of any other diagnosis
MRI Criteria for NMOSD without AQP4	<ul style="list-style-type: none"> • Acute optic neuritis: <ul style="list-style-type: none"> - no change or non-specific changes in the white matter of the brain OR - optic nerve with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm • Acute myelitis: <ul style="list-style-type: none"> - intramedullary MRI lesion extending over ≥ 3 contiguous segments (LETM) OR - ≥ 3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis • Area postrema syndrome • Acute brainstem syndrome

Fonte: WALISZEWSKA-PROSÓŁ et al., 2021

Apesar do anti-AQP4 ser achado exclusivamente em pacientes com NMO, cerca de 20-30% dos pacientes com NMOSD não apresentam soropositividade para o anticorpo, e dentro deles, 42% são positivos para os anticorpos contra a glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (anti-MOG). Acreditava-se que o anti-MOG enquadrava-se dentro do NMOSD, no entanto, foi reconhecido que apesar das apresentações clínicas serem parecidas, o mecanismo de ação é totalmente diferente. Enquanto no NMOSD há perda de AQP4, destruição de astrócitos e uma consequente desmielinização secundária, na MOGAD (Doença Associada a anti-MOG, termo

definido em 2018) há desmielinização primária pois a resposta imune tem como alvo a bainha de mielina, além de haver preservação da AQP4.

Em uma minoria, há os pacientes com NMOSD duplamente soronegativos, ou seja, pacientes com níveis indetectáveis de anti-AQP4 e anti-MOG, cujas razões presumidas incluem sensibilidade abaixo do ideal dos ensaios atualmente disponíveis, concentração sérica muito baixa dos anticorpos, efeito inibitório do tratamento com corticosteróides/agentes imunossupressores no caso de uma crise aguda ou também a possibilidade de existir outros anticorpos autorreativos ainda não identificados que causam os mesmos efeitos clínicos. Apesar de um teste sérico positivo para AQP4-IgG ser de extrema importância para o diagnóstico de NMOSD, um resultado negativo por si só não pode descartar o diagnóstico, ainda mais se atendidos os demais critérios (PITTOCK et al.; 2008).

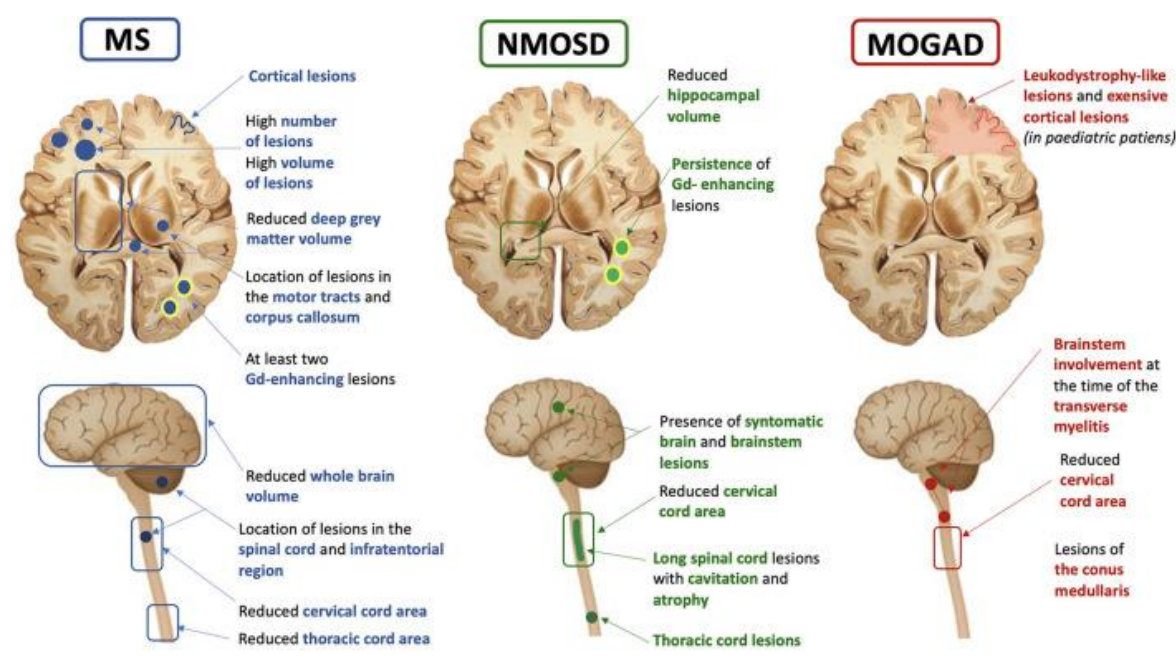
Em torno de 80-90% dos pacientes com NMOSD possuem manifestações recorrentes da doença, enquanto os casos isolados e soronegativos costumam apresentar curso monofásico. Durante cada reincidência, há remissão incompleta, levando a lesões graduais que resultam em acúmulo progressivo de incapacidades, incluindo piora gradual na acuidade visual, mobilidade, sensibilidade, dor e disfunções urinárias/intestinais, o que gera a necessidade de tratamentos a longo prazo para evitar novos surtos (WALISZEWSKA-PROSÓŁ et al., 2021).

Demograficamente, como supracitado, essa doença costuma afetar mais populações asiáticas, indianas e negras do que em caucasianos, e afeta significativamente mais mulheres do que homens (9:1). A idade média dos pacientes afetados é de 39 anos, e há um risco maior, em gestantes, de recaída no último trimestre e período pós-parto. Em aproximadamente 20-30% dos pacientes os ataques são precedidos por doenças infecciosas e imunizações, e apenas 3% possuem algum familiar que apresentou a doença (TREBST; 2013) (WALISZEWSKA-PROSÓŁ et al., 2021). Muitas vezes a NMO está associada a outras doenças autoimunes contraídas pelo paciente ou que tenha no histórico da família. Foi descrito que diversos distúrbios autoimunes, como por exemplo a Síndrome de Sjogren, artrite reumatoide, tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico, entre outros, coexistem com a NMOSD

Um diagnóstico rápido e preciso, além do tratamento adequado é de suma importância, dado a intensidade do ataque agudo no SNC e da natureza recorrente e progressiva da doença, fora o impacto na qualidade de vida dos pacientes. A

diferenciação entre NMOSD e EM é particularmente relevante, pois terapias que são efetivas para esclerose, tais como interferon beta, natalizumab e fingolimod possuem efeitos fracos ou até mesmo adversos ao serem aplicados em pacientes com NMOSD. A demografia da EM é ligeiramente diferente também, com caucasianos tendo maior predisposição, proporção de mulheres e homens de 2:1 e com a média de idade por cerca dos 30 anos. Nos últimos anos, houve um enorme progresso na elucidação da patogênese da NMOSD e seu diagnóstico diferencial em relação a EM e MOGAD, principalmente em exames de imagens de ressonância magnética (Figura 1).

Figura 1. Resumo das características clínicas mais comuns encontrados nas imagens da ressonância magnética em EM, NMOSD e MOGAD



Fonte: CORTESE et al., 2022

Além disso, diversas opções de tratamentos emergentes direcionadas a alvos terapêuticos específicos têm sido estudadas. Vários ensaios clínicos estão sendo conduzidos para fornecer evidências de segurança e eficácia, visando melhor tratamento e melhoria de qualidade de vida possível para os pacientes acometidos pela doença.

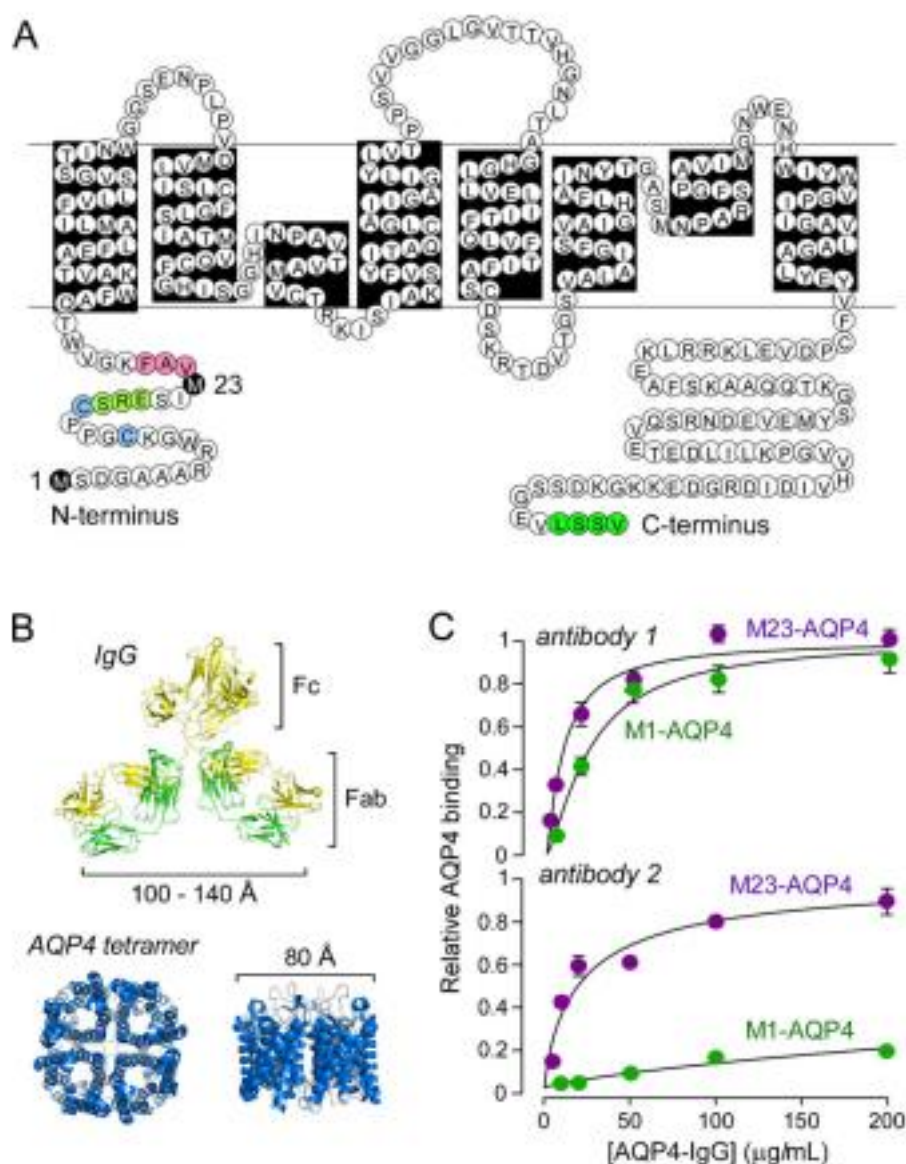
7.2. Fisiopatologia NMOSD

A NMO é uma doença complexa com diversos fatores externos e possivelmente genéticos, embora nesse caso não há muitas evidências. A principal característica imunológica dessa doença é a presença de anticorpos contra aquaporina 4 (Anti-AQP4), mas há casos em que esse indicador não está presente, o que sugere que os sintomas como neurite óptica e mielite transversa podem ser causados por outros mecanismos, tal qual distúrbios paraneoplásicos ou doenças infecciosas, indicando que a NMO possui uma etiopatogenicidade heterogênea (PEREIRA, 2015).

A NMO tem sido associada com infecções bacterianas, virais e fúngicas, no entanto não é bem esclarecida a relação temporal entre o desenvolvimento da NMO e as infecções sistêmicas. As principais hipóteses incluem mecanismos como: mimetismo molecular, ativação *bystander* e exacerbação de um distúrbio no SNC pré-existente. Infecções microbianas causam lesões em tecidos ricos em AQP4, aumentando a apresentação de antígenos e a atividade de células T e B. A produção de anticorpos pelas células B leva ao reconhecimento de epítomos próprios e microbianos, e durante infecções sistêmicas, citocinas pró-inflamatórias são secretadas, o que aumenta a exposição da AQP4 e outros neuro antígenos (PEREIRA, 2015).

No sistema nervoso central, a AQP4 é o canal de água mais abundante, sendo encontrado predominantemente na membrana dos astrócitos tendo contato direto com a Barreira Hematoencefálica (BHE). O canal é formado por quatro monômeros constituídos por seis estruturas em formato de hélice (Figura 2). Em humanos, a AQP4 em astrócitos possui duas isoformas: M1-AQP4 e M23-AQP4. A M1-AQP4 possui 22 aminoácidos a mais que a M23, e é internalizada mais facilmente, enquanto a M23-AQP4 tem maior resistência à internalização e, por isso, é agregada em matrizes ortogonais de partículas (OAPs). Esse conjunto de partículas, cujo mecanismo ainda não muito bem elucidado, contém maior concentração em doenças do SNC e, podem ser essenciais para a ação do complemento, podendo contribuir para a formação do complexo antígeno-anticorpo (RATELADE; 2012).

Figura 2. Ligação Anti-AQP4 ao canal AQP4



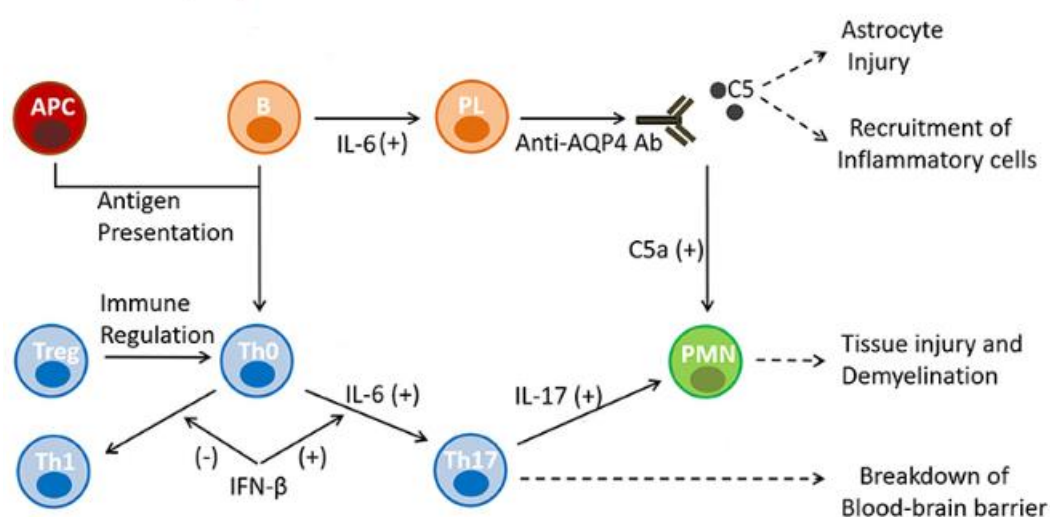
Fonte: RATELADE; 2012

A) Sequência de aminoácidos de AQP4 humana mostrando locais de inibição da tradução Met-1 e Met-23 (preto). Rosa – resíduos envolvidos em associações intermoleculares do terminal N para formar OAPs; verde claro – resíduos que impedem a formação de OAP por M1-AQP4; azul – resíduos de cisteína envolvidos na montagem de OAP regulada por palmitoilação; e verde escuro – domínio PDZ C-terminal. (B) Estrutura cristalina de AQP4 humana (PDB, 3GD8) mostrando associação tetramérica com poro aquoso central, juntamente com a estrutura de um anticorpo IgG genérico mostrado na mesma escala de tamanho.

Evidências sugerem que a produção de anti-AQP4 é feita periféricamente, sendo necessário um rompimento na BHE para acessar o SNC. Inicialmente, células B, ao serem estimuladas pela citocina IL-6, diferenciam-se em plasmoblastos, que produzem anti-AQP4. Além disso, as células B possuem o papel de célula

apresentadora de antígeno (APCs), assim como a microglia, para as células T, que por sua vez secretam outras citocinas que promovem a diferenciação de células B fechando um *loop* de *feedback* positivo (Figura 3). Uma dessas citocinas secretadas é a IL-6, ativada pelo mecanismo de células Th1, e estudos sugerem que esta citocina promove vários mecanismos patogênicos, tais quais a promoção de sobrevivência de plasmoblastos, estimulação de produção de anti-AQP4, disrupção da barreira BHE e promoção patogênica de diferenciação de células Th17. O anticorpo também polariza a resposta imune em direção à resposta Th17, acarretando na produção de IL-17, que promove a ativação endotelial e migração de células inflamatórias, como os neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e NK (CONTENTTI; CORREALE, 2021) (MA et al., 2020).

Figura 3. Mecanismos de patogênese da neuromielite óptica mediados por citocinas e quimiocinas inflamatórias



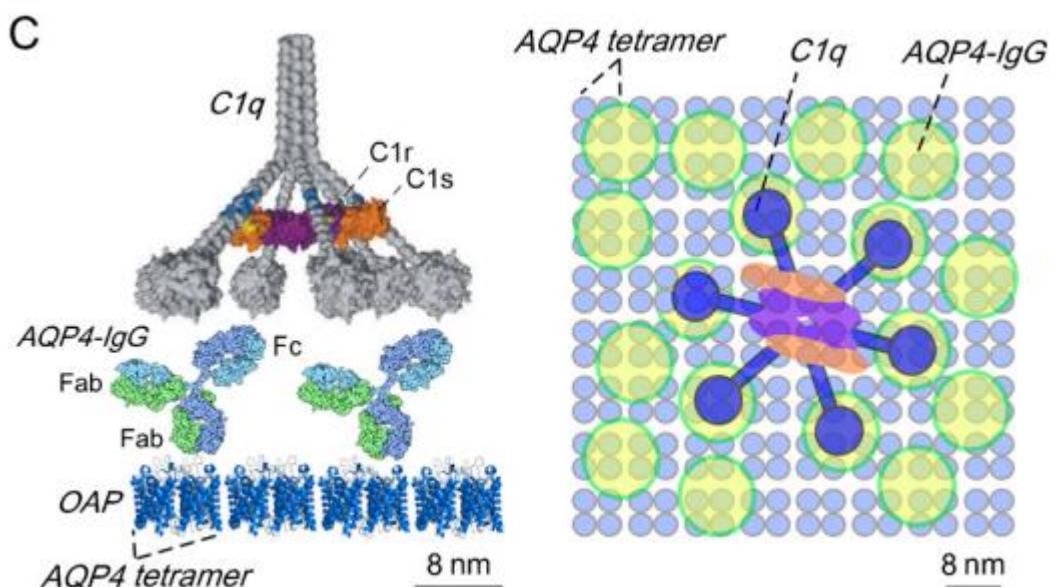
Fonte: Adaptado de LODA et al; 2021

A patogênese da NMO envolve a ligação de anti-AQP4 na AQP4, canal encontrado majoritariamente presente nos pés dos astrócitos, que então ativa o sistema complemento, formando um complexo de ataque à membrana (MAC). Este evento é seguido pelo recrutamento de células inflamatórias, primeiro neutrófilos e eosinófilos (granulócitos), e depois macrófagos, que afetam ainda mais a BHE. A lesão dos astrócitos é uma reação inflamatória primária, enquanto o dano aos

oligodendrócitos e aos neurônios são reações secundárias. A ligação anticorpo-antígeno ativa dois mecanismos patológicos, conhecidos como citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC).

No mecanismo de CDC, a proteína multivalente C1q do sistema complemento liga-se à região Fc do complexo anticorpo-antígeno e através da via clássica do complemento, produz o MAC (Figura 4). Um estudo confirma que a isoforma M23-AQP4, que produz OAPs, aumenta a afinidade de anticorpo-antígeno e também da ligação desse complexo com a proteína C1q. Além da formação de MAC, a ativação do sistema complemento produz os fatores C3a e C5a (Figura 5), que aumentam a permeabilidade vascular e fornecem um gradiente quimiotático, resultando no recrutamento de células efectoras imunes através da BHE, incluindo neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastócitos e macrófagos (CONTENTTI; CORREALE, 2021) (MA et al., 2020).

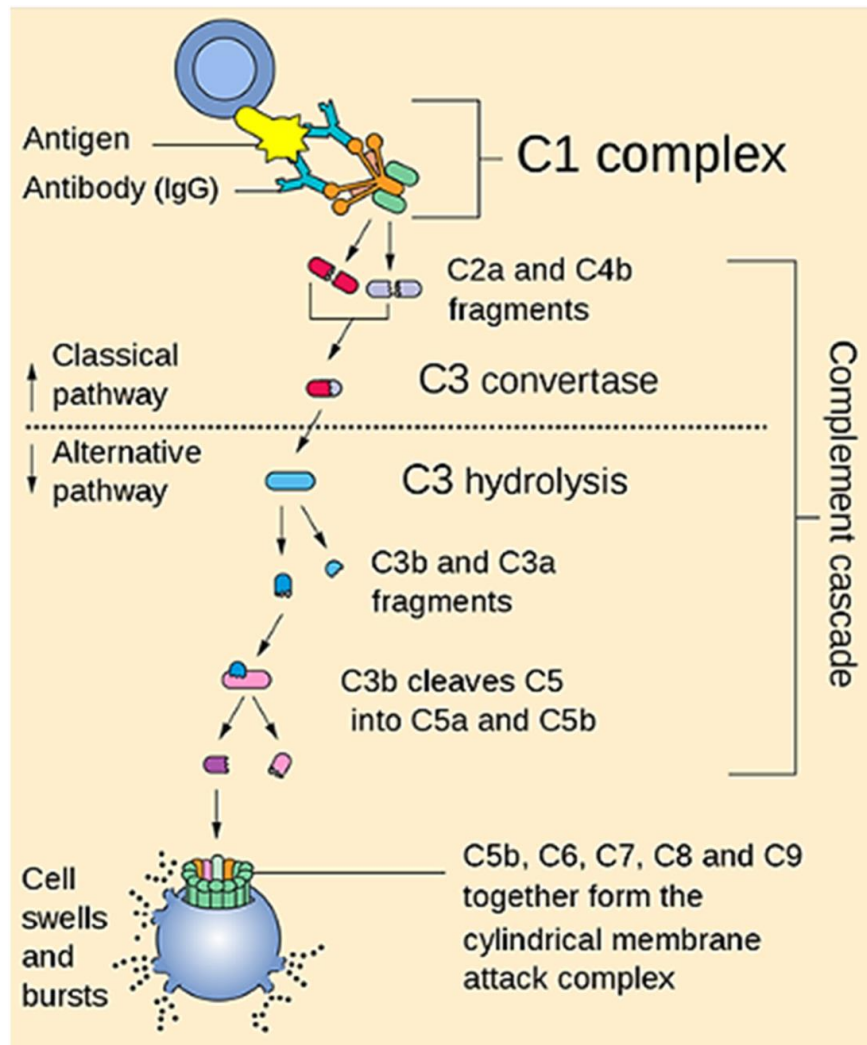
Figura 4. A citotoxicidade dependente do complemento requer montagem de AQP4 em matrizes ortogonais



Fonte: RATELADE; 2012

Ligação multivalente de C1q às regiões Fc de anti-AQP4 ligado à AQP4 em conformação OAP. Vista lateral (esquerda) e vista frontal (direita).

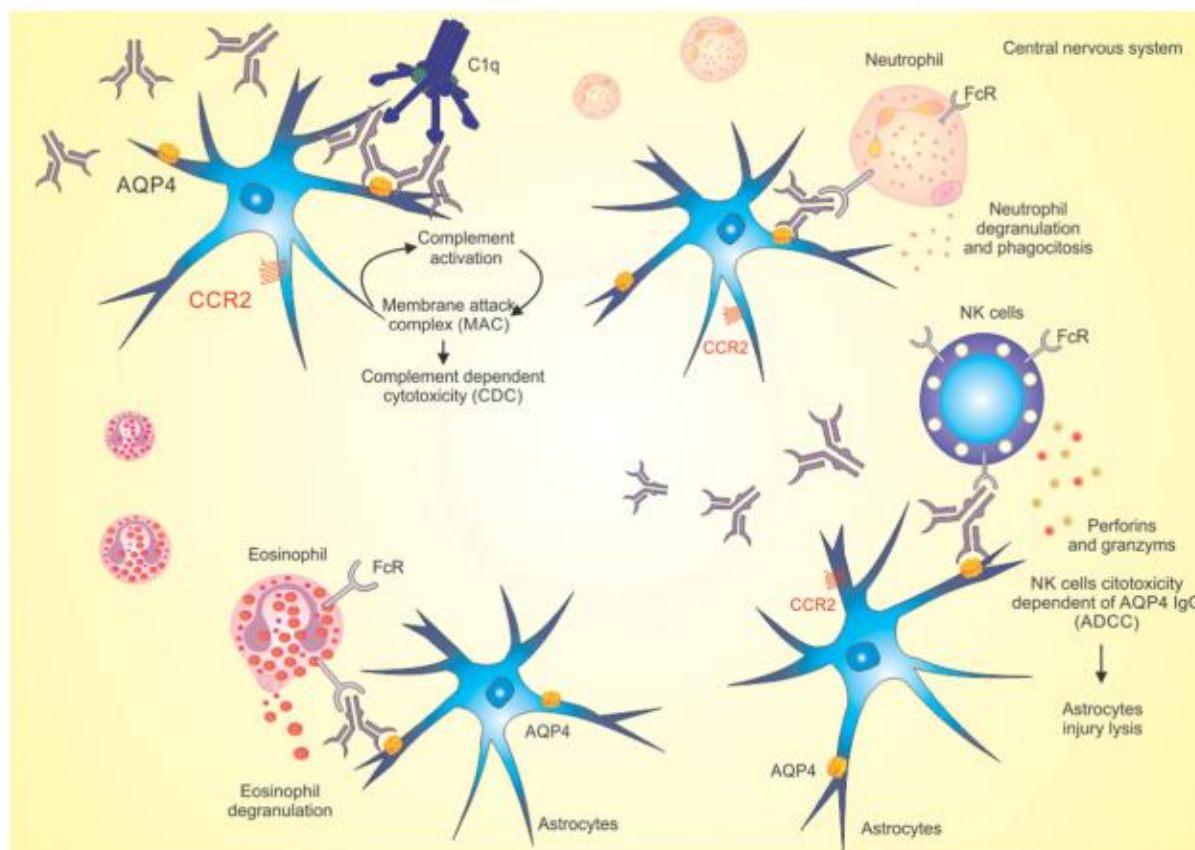
Figura 5. Cascata do complemento após ligação do complexo C1 com a região Fc do anti-AQP4



Fonte: ANDERSON; 2024

Quanto ao mecanismo ADCC, ele ocorre quando a região Fc do complexo anticorpo-antígeno liga-se ao receptor Fcγ presente na superfície de células como neutrófilos, macrófagos e células NK, causando assim sua desgranulação e resultando em lesões típicas de NMO (Figura 6). A desgranulação afeta diretamente a superfície dos astrócitos, resultando em danos e inflamação que, acompanhada pelo rompimento da BHE, causa dano aos oligodendrócitos e edema na região. Consequentemente, há lesão de células próximas através do mecanismo de *bystander*, incluindo desmielinização secundária e morte de neurônios. Adicionalmente, a destruição da BHE pode facilitar ainda mais a migração de anti-AQP4, linfócitos, granulócitos e proteínas do sistema complemento. O anticorpo mantém e aumenta a resposta inflamatória, levando a graves defeitos funcionais e invalidez.

Figura 6. Mecanismos patogênicos da neuromielite óptica (NMO)



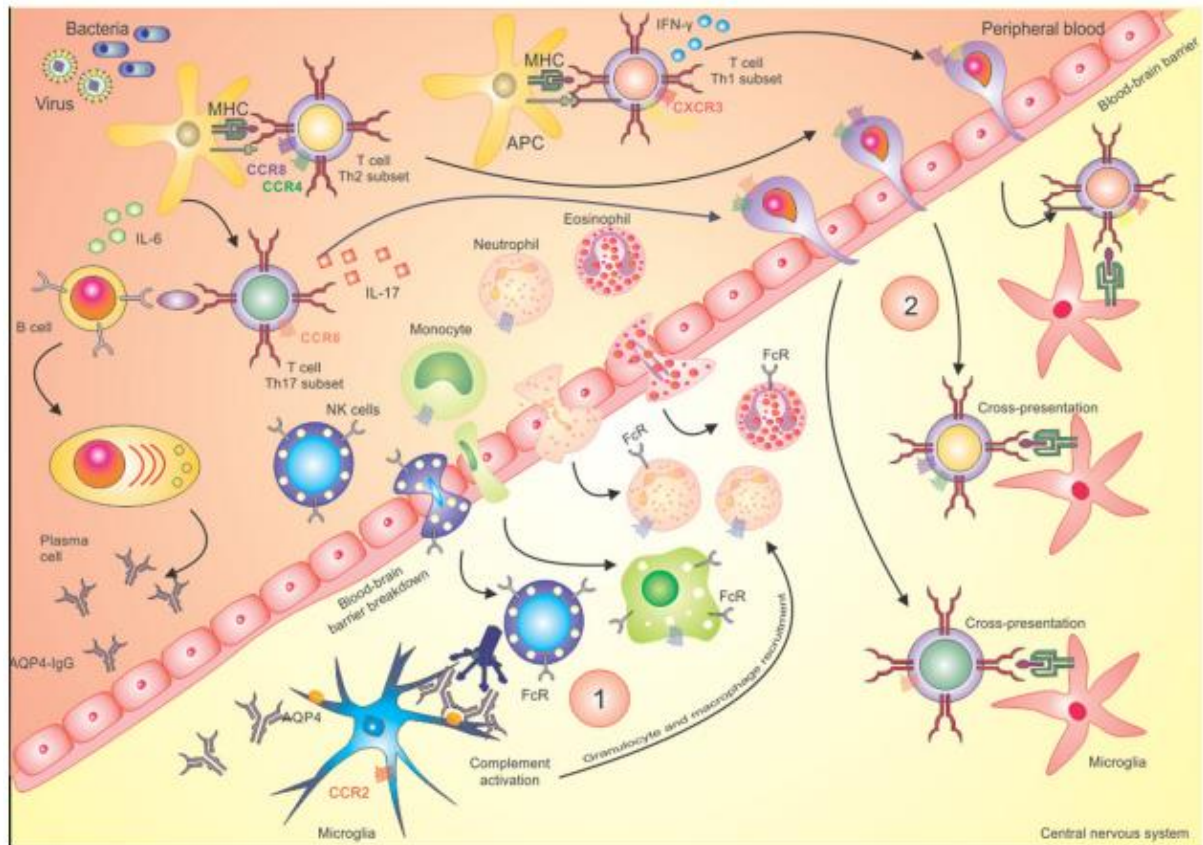
Fonte: PEREIRA, 2015

A patogênese da NMO envolve a ligação da anti-aquaporina 4 (AQP4) à AQP4 nas extremidades dos astrócitos, o que ativa o complemento, levando à formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e lesão dos astrócitos. Este evento é seguido pelo recrutamento de células inflamatórias, primeiro neutrófilos e eosinófilos (granulócitos) e depois macrófagos, que perturbam ainda mais a barreira hematoencefálica (BHE). Acredita-se que a lesão dos astrócitos e uma reação inflamatória danifiquem oligodendrócitos e neurônios secundariamente. O anti-AQP4 pode causar citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) quando células efectoras estão presentes, como neutrófilos, eosinófilos e células natural killer (NK) e citotoxicidade dependente de complemento (CDC) quando o complemento está presente. A capacidade da IgG anti-AQP4 ligada a AQP4 de causar CDC e ADCC é explicada pelo fato de a região Fc da IgG se ligar à proteína C1q do complemento e ao receptor FcR das células efectoras. O subtipo IgG1 do anti-AQP4 IgG é o anticorpo predominante na NMO, que ativa fortemente o complemento e se liga a todas as classes de FcR envolvidas no ADCC.

Em adição à diminuição de AQP4, perda de astrócitos, dano neuronal e desmielinização, a ativação da microglia é um mecanismo proeminente e recentemente estudado. O anticorpo anti-AQP4 promove a produção significativa da fração C3a por meio de astrócitos e a microglia expressa o receptor C3a. Portanto, os astrócitos podem promover a ativação da microglia por meio do C3a, e a ativação da

microglia também induz a produção de complemento C1q, que por sua vez pode promover dano axonal e neurodegeneração, independente do complemento (CONTENTTI; CORREALE, 2021). A figura 7 exemplifica todos os mecanismos discutidos acima.

Figura 7. Mecanismos patogênicos da neuromielite óptica (NMO) mediados pela resposta imune inata e adaptativa.



.Fonte: PEREIRA, 2015

Mecanismos patogênicos da neuromielite óptica (NMO) mediados pela resposta imunitária inata e adaptativa. Na periferia, os agentes patogênicos são reconhecidos por células da resposta imune inata, como as células dendríticas, que apresentam os antígenos aos linfócitos específicos Th1 e Th2 através do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe II, iniciando a resposta imune adaptativa. As células Th1 (células T CD4+CCR5+CXCR3+) secretam interferon gama (IFN-γ) e interleucina 6 (IL-6), enquanto as células Th2 (células T CD4+CCR4+CCR8+) secretam interleucina 10 (IL-10), entre outras. Além disso, as células Th17 ativadas (células T CD4+CCR6+) secretam interleucina 17 (IL-17). As células B estimuladas por IL-6 diferenciam-se em plasmoblastos para produzir anticorpos contra agentes estranhos e autoantígenos que partilham epítomos com agentes patogênicos, como a aquaporina 4 (anti-AQP4). 1) Estas células Th e outras células inflamatórias, tais como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e natural killers atravessam a barreira hemato-encefálica que é rompida pela resposta inflamatória e alcançam o sistema nervoso central (SNC). Neste local, mecanismos de citotoxicidade mediados por complemento e anti-AQP4 são responsáveis pelas lesões astrocitárias. 2) No SNC, as células da microglia apresentam antígenos microbianos ou autoantígenos aos linfócitos T, um mecanismo de apresentação cruzada que contribui para a autoimunidade na NMO.

7.3. Tratamentos convencionais

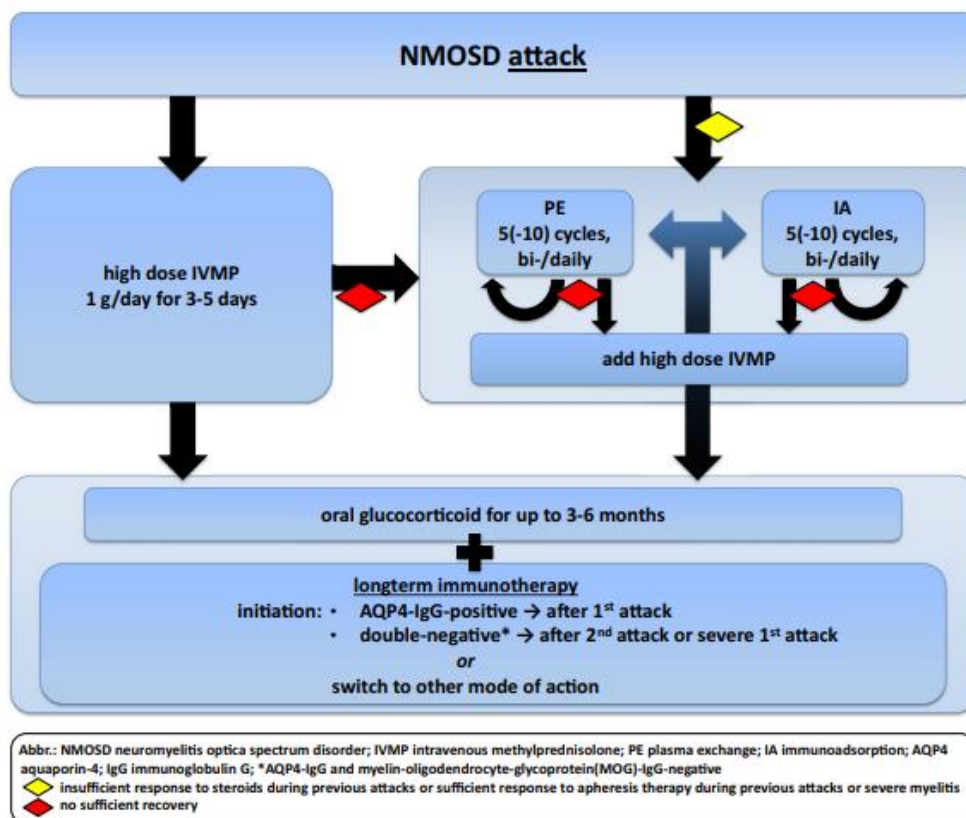
A NMOSD tem como característica o acontecimento de ataques agudos, que incluem um primeiro ataque e depois recaídas agudas subsequentes. Consequentemente, o tratamento tem como principal função a mitigação do ataque agudo, para poder minimizar o dano causado pela inflamação, e a prevenção de ocorrência de próximos ataques (PEREIRA, 2015).

Várias diretrizes recomendam a pulsoterapia intravenosa como tratamento inicial, onde há a administração de altas doses de glicocorticoides por curtos períodos, sendo o corticoide mais utilizado a metilprednisolona (MA et al., 2020) (Figura 8). É um regime que dura de 3 a 5 dias, e corticoides são utilizados por terem efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios, além de diminuir o número de linfócitos e diminuir a quantidade de citocinas (SHERMAN; HAN; 2015).

No entanto, muitas vezes o paciente não responde à pulsoterapia, sendo assim necessário recorrer à plasmaferese. Trata-se de uma terapia de filtragem e purificação extracorpórea do sangue, capaz de remover moléculas do sistema complemento circulantes, anticorpos e citocinas do plasma. Essa terapia se mostra mais efetiva se estiver sendo concomitantemente administrado imunossupressores, e são necessárias de 5 a 7 sessões para que a remoção das substâncias seja suficiente (PEREIRA, 2015). Contudo, trata-se de um procedimento que possui certas limitações, por necessitar um equipamento sofisticado e de uma cirurgia invasiva, sendo considerado caro no geral (MA et al., 2020).

Em caso de pacientes com contraindicação à plasmaferese ou com falta de disponibilidade desse tratamento, é possível realizar imunoadsorção plasmática, onde imunoglobulinas são removidas por adsorção pelo triptofano ou proteína A. (KLEITER, GOLD; .2012). Porém, não se sabe ao certo se esse tratamento alternativo possui a mesma eficácia terapêutica que a plasmaferese.

Figura 8. Terapia da crise aguda de NMOSD



1.A terapia de ataque deve ser iniciada o mais cedo possível nos ataques de NMOSD.2.Os pacientes que não apresentam uma recuperação após doses elevadas de glicocorticoides devem iniciar a terapia por aférese - preferencialmente plasmaferese.3.Em caso de pacientes que apresentaram anti-AQP4 positivo ou anti-AQP4 negativo com ataque severo, uma imunoterapia de longo prazo deve ser tomada a partir do primeiro ataque.4. Nos casos de terapias a longo prazo, doses de glicocorticoides orais devem ser tomados de forma concomitante, gradual e redutiva durante os 3-6 meses pós-ataque.

Fonte: KÜMPFEL et al., 2023

A maioria dos pacientes com NMOSD possuem o tipo recidivante da doença, com tempo entre ataques de menos de um ano se não houver um tratamento a longo prazo (TREBST et. al.; 2013). As opções de tratamento de primeira linha incluem principalmente o rituximabe, a azatioprina e o micofenolato de mofetila (Figura 9). Os dados atuais são advindos de análise retrospectiva de séries de casos e, portanto, a prática clínica pode variar bastante (SHERMAN; HAN; 2015). Já os medicamentos de segunda linha incluem mitoxantrona, metotrexato e tocilizumabe.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína de superfície celular CD20, encontrada primariamente em linfócitos B, depletando-as. Trata-se de uma infusão, e pode ter dois regimes possíveis, um onde há duas infusões de 1g no intervalo de duas semanas ou 375 mg/m² de superfície de área corporal por

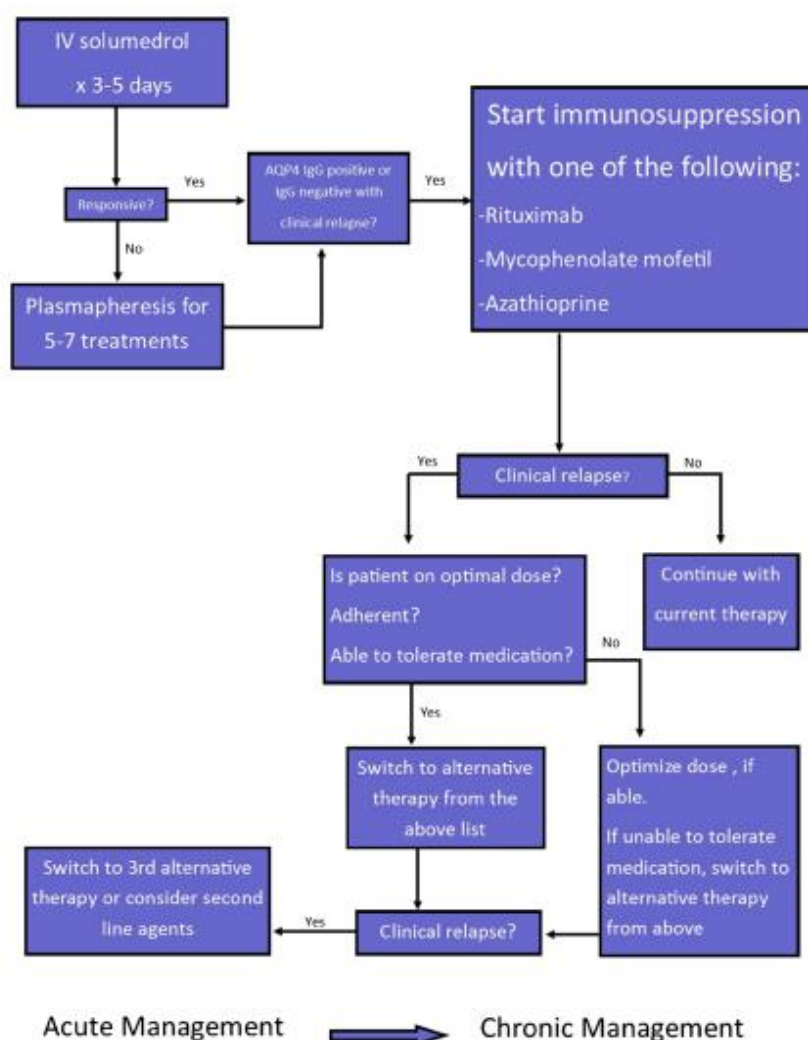
quatro semanas, após isso a dose de manutenção é prevista de acordo com a contagem de CD19 e CD20 no sangue, sendo necessária quando a concentração está acima de 1% (SHERMAN; HAN; 2015). A maioria dos pacientes permanece deficiente em células B por 6 meses após o tratamento com rituximabe, então uma nova dosagem a cada 6 meses é considerada uma frequência de retratamento adequada (TREBST et. al.; 2013). A terapia, no entanto, tem alto custo, e tem como principais efeitos colaterais a maior propensão de aquisição de infecções e de desenvolvimento de quadro séptico, leucopenia e elevação de transaminases.

A azatioprina, que inibe a síntese de purinas por ser antagonista das purinas endógenas no DNA e RNA, afeta a proliferação de células B e T, é um dos agentes imunossupressores de primeira linha utilizados para prevenção de recaídas na NMOSD, assim como muitas outras doenças autoimunes (SHERMAN; HAN; 2015). Porém, dois estudos retrospectivos recentes sugeriram que o risco de novos ataques de NMOSD é significativamente maior com pacientes tratados com azatioprina do que com rituximabe, pois a taxa anual de recaída é maior. A dose varia de 2-3mg/kg/dia concomitante com o uso de corticoides, normalmente prednisona de 5-60 mg/dia (durante 6 a 12 meses), e atinge atividade clínica depois de 3 a 6 meses. O ajuste da dosagem pode ser feito a partir da contagem total de linfócitos, que deve diminuir para 600–1000/ μ l e do número de leucócitos, que deve permanecer em $>3000/\mu$ l. Antes de iniciar o tratamento, deve-se testar a atividade da enzima tiopurina metiltransferase, pois se for baixa, os efeitos colaterais serão mais graves. É de extrema importância o monitoramento de parâmetros hematológicos e de transaminases, visto que os efeitos colaterais incluem náuseas, diarreia, fadiga, leucopenia, linfopenia, infecções, toxicidade hepática e supressão medular. Com isso, a azatioprina concomitante a corticoides no início é uma alternativa custo-efetiva como imunossupressor para o tratamento de NMOSD, porém há um maior risco de recaída comparado ao rituximabe (KLEITER, GOLD; .2012).

Já o micofenolato de mofetila é um inibidor reversível da inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima necessária para a síntese de guanossina, e atua como imunossupressor, prejudicando a síntese de células B e T (SHERMAN; HAN; 2015). Em comparação com o rituximab, não houve diferença significativa no risco de mais ataques NMOSD, embora um estudo tenha descrito que a frequência de ataques graves ocorreram significativamente maior com micofenolato de mofetila. A dosagem varia de 1000-3500 mg/dia, e o ajuste de dose pode ser feito de acordo com a

contagem de linfócitos totais, que deverá permanecer entre 1000–1500/ μ l. O tratamento atinge atividade clínica depois de 2 a 3 meses, e assim como a azatioprina, também demanda o uso de corticoides inicialmente. O monitoramento da contagem diferencial de células sanguíneas e função hepática é obrigatória, visto que os efeitos colaterais abrangem complicações gastrointestinais como dores abdominais e constipação, hipercolesterolemia, elevação das transaminases, mielotoxicidade e infecções recorrentes (KLEITER, GOLD; 2012).

Figura 9. Fluxograma da transição do tratamento agudo para o tratamento crônico



Fonte: SHERMAN; HAN; 2015

A mitoxantrona é um agente antineoplásico que atua intercalando-se com o DNA, causando ligações cruzadas e quebras de fita e inibindo o reparo do DNA por interferência na topoisomerase I. Especificamente, ela inibe a migração de linfócitos e

diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, TNF-alfa e IFN- γ , que inibem a função das células B. A posologia indicada é de 12 mg/m² por 3-6 meses, depois 6-12 mg/m² a cada 3 meses para manutenção, e os efeitos colaterais incluem náuseas, aumento das transaminases, leucopenia, perda de cabelo, amenorreia, infecções menores e raramente insuficiência cardíaca e leucemia aguda (SHERMAN; HAN; 2015).

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que tem sido usado como terapia de manutenção para NMO, embora não haja uma quantidade significativa de dados publicados sobre seu uso e resultados. A dose recomendada é de 7,5-15 mg por semana com prednisona de 5-60 mg concomitante diariamente por pelo menos 6 meses. Os efeitos adversos são pneumonite, distúrbios gastrointestinais, citopenia e hepatotoxicidade (SHERMAN; HAN; 2015).

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) geneticamente modificado a partir de anticorpo anti-receptor de interleucina 6 humano (IL-6R) de camundongo. Ele reconhece o sítio de ligação da IL-6 do IL-6R humano e inibe a sinalização da IL-6 através do bloqueio competitivo do sítio de ligação da IL-6 (receptores de IL-6 ligados à membrana e solúveis), assim reduzindo a sobrevivência de plasmoblastos, e conseqüentemente inibe a produção de anti-AQP4. Dois ensaios abertos com tocilizumabe intravenoso em pacientes com NMOSD anti-AQP4 positivos, como tratamento concomitante ou monoterapia, demonstraram redução na taxa anual de recaída (ARR). O tocilizumabe também foi associado à estabilização clínica em pacientes com NMOSD que falharam em um ou mais tratamentos de primeira linha. Os pacientes refratários ao rituximabe apresentaram redução na atividade clínica e radiológica após o tratamento com tocilizumabe. A posologia indicada é de 8 mg/kg a cada 4 semanas e os efeitos colaterais incluem distúrbios gastrointestinais, fadiga, neutropenia, leucopenia, elevação do colesterol e elevação leve e transitória das transaminases (CONTENTTI; CORREALE, 2021) (SHERMAN; HAN; 2015).

Importante ressaltar que antes de iniciar uma terapia imunossupressora ou biológica, os pacientes devem ser informados sobre os respectivos riscos e potenciais complicações, tais como infecções, citotoxicidade e mielotoxicidade, infertilidade e, nas mulheres, necessidade de contracepção. A gravidez e as infecções crônicas, especialmente o HIV, as hepatites B e C e a tuberculose, devem ser excluídas antes do início da terapia. A duração da imunoterapia profilática na NMOSD não está bem

definida, pois há períodos de maior frequência de crises que podem ser seguidos por períodos sem recaídas durante anos, antes que a atividade da doença volte de forma imprevisível. Foi sugerido continuar a terapia imunossupressora por pelo menos 5 anos após uma primeira crise aguda. Contudo, qualquer tentativa de reduzir ou interromper a imunoterapia para NMOSD deve ser discutida cuidadosamente com o paciente, equilibrando os benefícios e riscos das terapias aplicadas (KLEITER, GOLD; 2012).

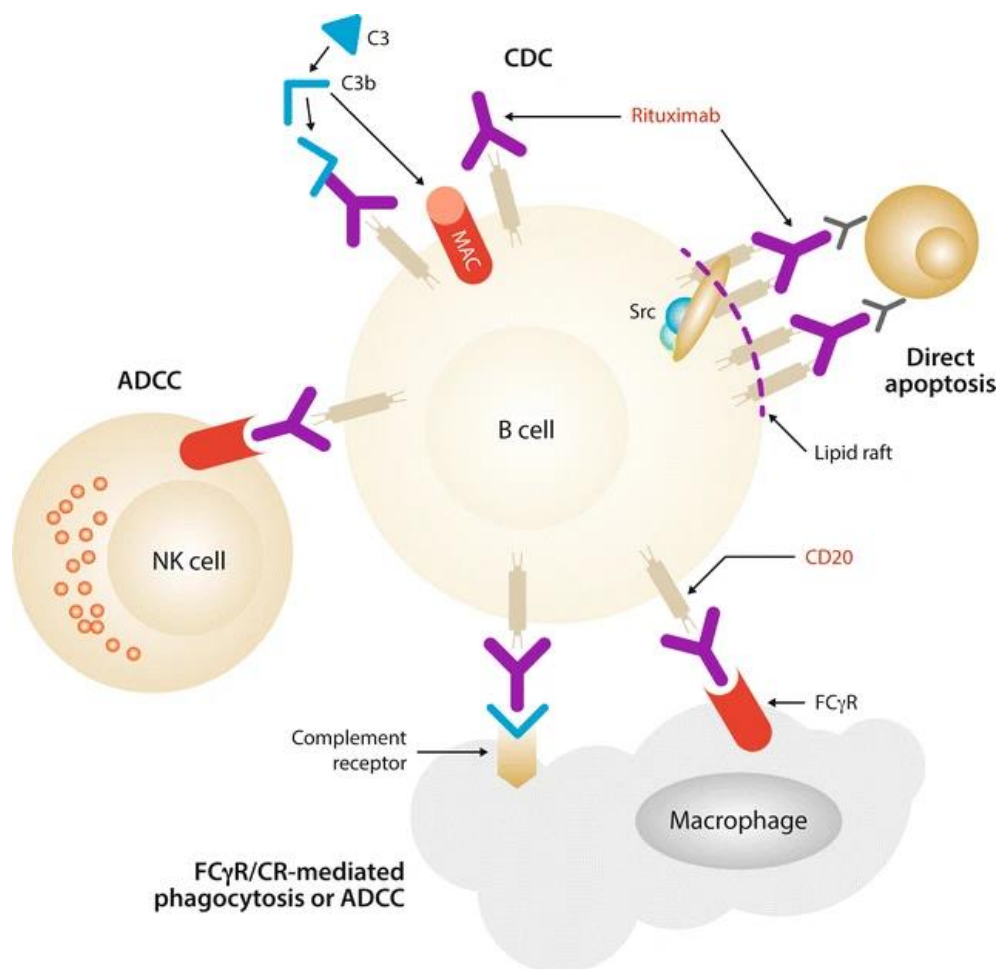
7.4. Terapias Biológicas

As principais terapias biológicas para o tratamento da NMOSD podem ser divididas de acordo com seus alvos terapêuticos. Com o avanço do entendimento da fisiopatologia da doença, os principais alvos são os marcadores celulares CD19 e CD20, a interleucina 6 (IL-6) e o sistema complemento, mais especificamente a proteína C5.

Na fisiopatologia da NMOSD, as células B têm uma grande participação no mecanismo da doença, sendo responsável pela produção de anti-AQP4, ativação de células T e produção de citocinas. Tratamentos focando CD19 (antígeno definidor de linhagem de linfócitos B) e CD20 (fosfoproteína transmembrana não-glicosilada que funciona como canal de cálcio e está envolvida na regulação da ativação, proliferação e diferenciação de linfócitos B) foram desenvolvidos, tais quais o rituximab e o inebilizumab.

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico contra a proteína de superfície celular CD20, também conhecida como MS4A1, a qual é expressa nos precursores de células B e nas células B maduras, mas é perdida após a diferenciação nas células plasmáticas. Esse fármaco depleta células B por meio da apoptose e mecanismos indiretos, como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) (Figura 10) (SALLES et al., 2017). O uso de rituximab no tratamento da NMOSD foi relatado pela primeira vez em 2005 em um pequeno estudo aberto, e desde então, houve vários relatos, séries de casos e pequenos ensaios clínicos confirmando a eficácia do rituximab na prevenção de recidivas. O rituximab foi incluído nas diretrizes de tratamento de primeira linha, mas até agora não foi revisado ou aprovado pela EMA ou FDA para esta indicação. (HOLMØY et al., 2020).

Figura 10. Mecanismos de morte celular mediada por rituximab.



Fonte: SALLES et al., 2017

As células B revestidas com rituximabe são mortas por pelo menos quatro mecanismos diferentes: (1) a ligação do rituximabe ao CD20 na superfície das células B causa a ativação da cascata do complemento, que gera o complexo de ataque à membrana (MAC), que pode induzir diretamente lise celular das células B por citotoxicidade dependente de complemento (CDC). (2) A ligação do rituximab permite a interação com células natural killer (NK) através dos receptores Fc (FcRs) III, o que leva à citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). (3) A porção Fc do rituximabe e os fragmentos do complemento depositados permitem o reconhecimento tanto pelos FcRs quanto pelos receptores do complemento nos macrófagos, o que leva à fagocitose e à ADCC. (4) O *crosslinking* de diversas moléculas de rituximab e CD20 no *lipid raft* determina a interação desses complexos com elementos de uma via de sinalização envolvendo Src quinases que medeiam a apoptose direta.

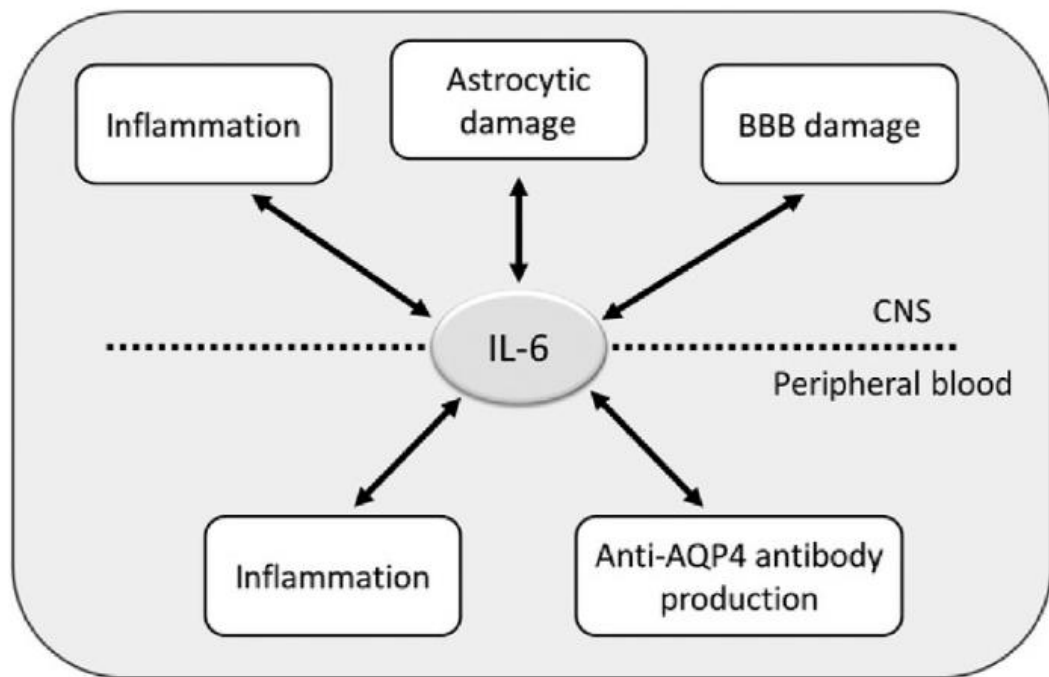
Inebilizumab é um anticorpo humanizado do tipo IgG1-kappa que se liga e depleta células B que expressam a molécula CD19, e é considerada uma melhor alternativa que rituximab devido sua ação mais ampla, tendo como alvo todas as células da linhagem de diferenciação de células B (Figura 11). Assim que ligado ao CD19, por meio dos mecanismos de apoptose, ADCC e ADCP, depleta as células B CD19+ circulantes, assim diminuindo respostas inflamatórias e suspendendo a ativação de células T dependentes de células B (Fig 12) (GOLFINOPOULOU et al.,

O inebilizumab é um anticorpo IgG1-kappa capaz de mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e a fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) contra células B CD19+ para esgotar completamente esta população, suprimir respostas inflamatórias e prejudicar células T dependentes de células B. ativação.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que está envolvida na regulação da resposta imune e na promoção da inflamação (Figura 13). O tocilizumabe, como acima mencionado, se liga ao receptor da IL-6, bloqueando a sinalização dessa citocina e consequentemente diminui a produção de anti-AQP4. O tocilizumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado contra IL-6R e está licenciado para o tratamento de artrite reumatoide, artrite de células gigantes e síndrome de liberação de citocinas, mas não foi considerado pela EMA ou FDA para NMOSD. No entanto há relatos de casos que sugerem efeitos benéficos na NMOSD em recaídas, progressão da incapacidade, dor e fadiga. O tocilizumab tem sido utilizado há 10 anos por pacientes com artrite reumatóide, também em combinação com metotrexato, e por isso o perfil de segurança está bem estabelecido. Em relação aos efeitos adversos, o tocilizumabe induz um aumento modesto nas lipoproteínas, risco de neutropenia e infecções bacterianas, mais acentuadamente em combinação com metotrexato. (HOLMØY et al., 2020)

O satralizumab, um anticorpo monoclonal humanizado IL-6R tipo IgG2, é um modificado do tocilizumab através de alterações na sequência de aminoácidos nos domínios CDR, regiões variáveis e das regiões constantes. Tais mutações reduzem a afinidade de ligação com IL-6R em pH baixo, o que possibilita a dissociação do IL-6R no ambiente ácido encontrado nos endossomas iniciais e faz com que ele seja excretado e enviado para o plasma através do receptor Fc neonatal (FcRn) em vez de ser degradado nos lisossomas, permitindo intervalos de dosagem prolongados (Fig 14). O satralizumab foi aprovado para NMOSD pela FDA e a decisão da EMA está pendente. Sua dosagem, subcutânea, é de 120 mg nas semanas 0, 2 e a cada quatro semanas depois disso, foi testado como monoterapia e como terapia complementar em dois ensaios de fase III duplo-cegos controlados por placebo (SAkuraStar e SAkuraSky) (HOLMØY et al., 2020).

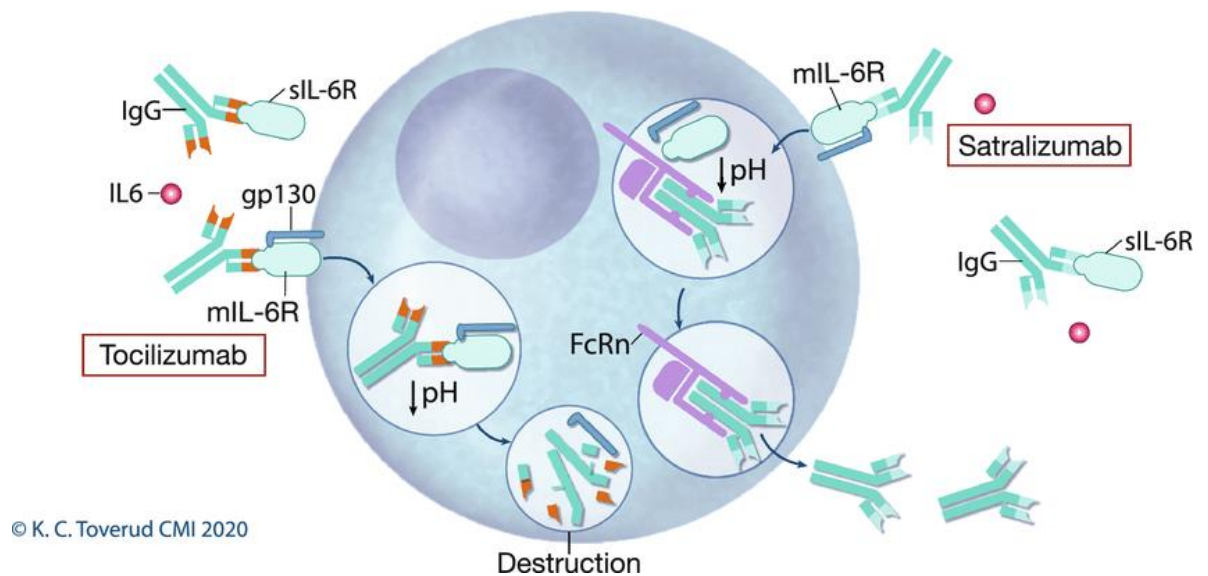
Figura 13. Efeitos do IL-6 na patologia da NMOSD



Fonte: ANDERSON; LEVY, 2024

A IL-6 está envolvida na inflamação, produção de Anti-AQP4, danos na BHE e eventuais danos astrocíticos.

Figura 14. Mecanismo de ação do Tocilizumab e Satralizumab



Fonte: HOLMØY et al., 2020

O receptor de IL-6 (IL6R) está presente em uma vasta gama de células do sistema imunológico e também existe na forma solúvel na circulação. A IL-6R ligada à membrana (mIL-6R) ou a variante solúvel (sIL-6R) interage com a glicoproteína 130 (gp130) após ligação com a IL-6. A Gp130 atua como um transdutor de sinal na célula que regula a expressão de proteínas envolvidas na inflamação e na homeostase celular. Após a ligação ao mIL-6R, o receptor é trazido intracelularmente para os compartimentos endossômicos, onde o pH cai. O satralizumab, apesar de ser muito parecido com o tocilizumab, foi especificamente criado com alterações em ambas as regiões variáveis para se dissociar da IL-6R a pH baixo, e alterações nas regiões constantes para manter simultaneamente a afinidade

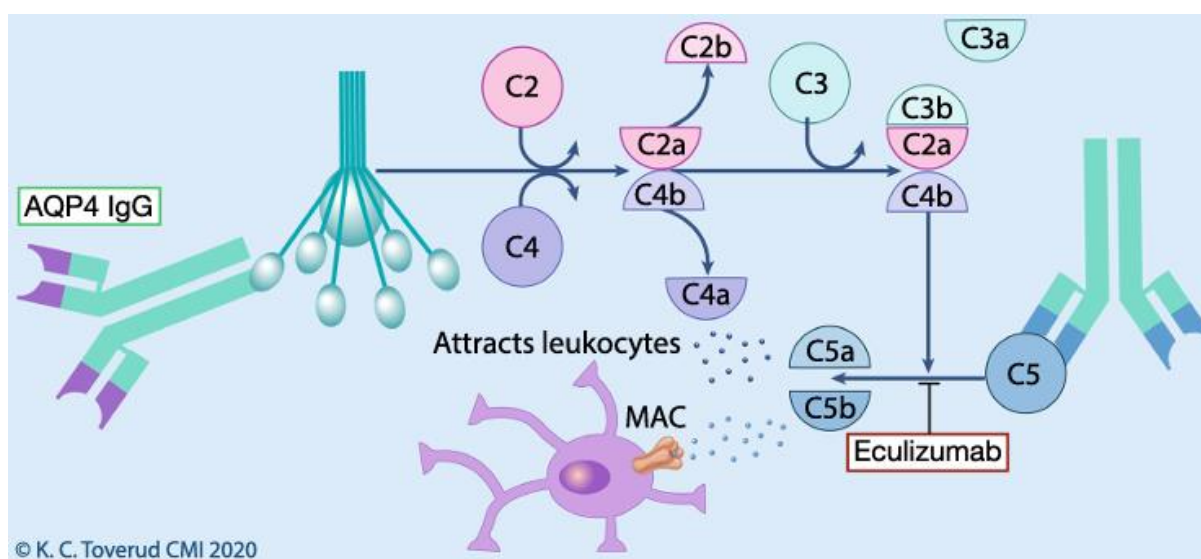
pelos receptores Fc neonatais (FcRn). Os FcRn estão presentes nos endossomas e permitem que o satralizumab recircule para a superfície celular e se ligue novamente a outros s/mIL-6Rs, permitindo assim um protocolo de dosagem longo. Impresso com permissão de © Kari C. Toverud

A ativação do sistema complemento ocorre pela ligação do C1q com o anti-APQ4, que por sua vez liga-se aos pés dos astrócitos, seguido pela ativação clássica do sistema complemento, resultando na clivagem do C5 para formação do MAC.

Foi notado que esta ativação é responsável pela maioria das lesões características da doença, como a destruição de astrócitos e desmielinização secundária, e com isso, fármacos que agem inibindo nesse sistema, principalmente tendo C5 como alvo terapêutico, foram desenvolvidos, tais como o eculizumab e o ravulizumab (ANDERSON; LEVY, 2024).

O eculizumab é um anticorpo monoclonal tipo IgG2 que tem como alvo o C5, impedindo sua clivagem, e com isso previne a liberação de C5a, cuja ação é pró-inflamatória e previne o envolvimento do C5b na formação de MAC (Fig.15). Desta forma, o eculizumab tem ação de *downregulation* em respostas imunes inatas e adaptativas por meio do C5a na periferia e do C5b nos astrócitos no SNC. O medicamento foi aprovado pela EMA e FDA para NMOSD anti-AQP4 positivo. (HOLMØY et al., 2020).

Figura 15. Mecanismo de ação do eculizumab

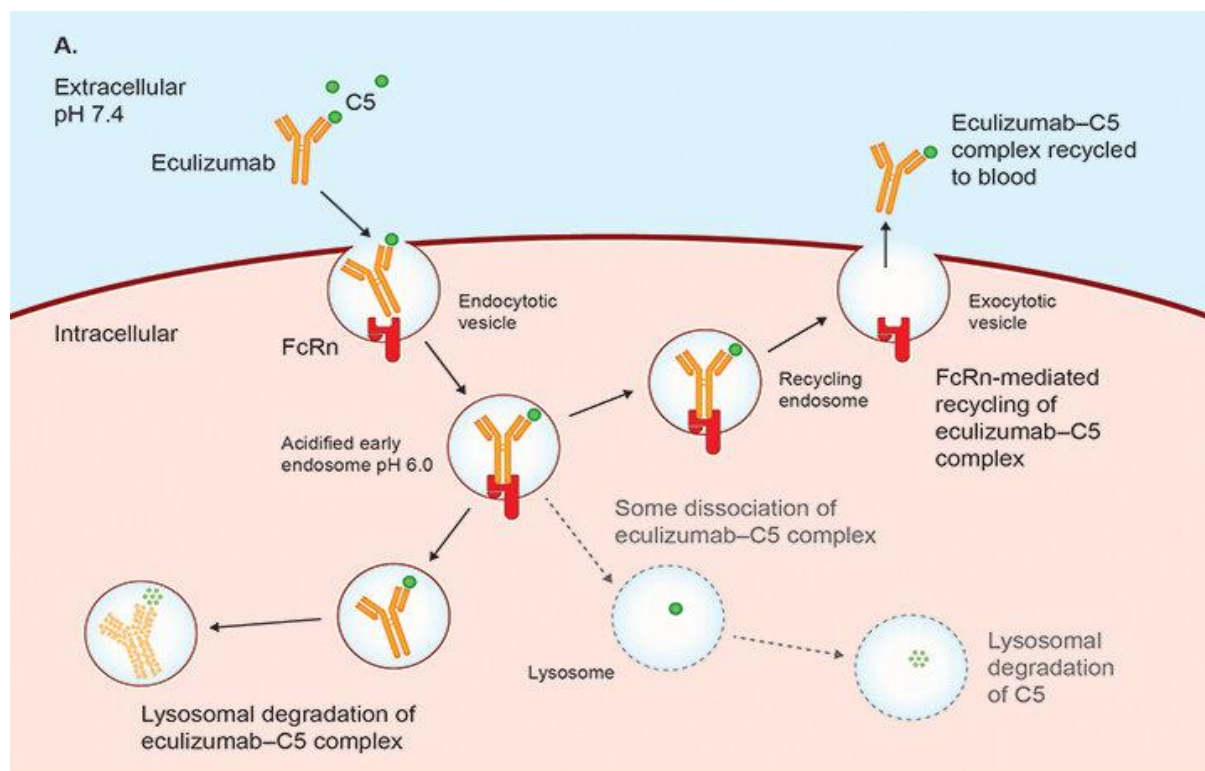


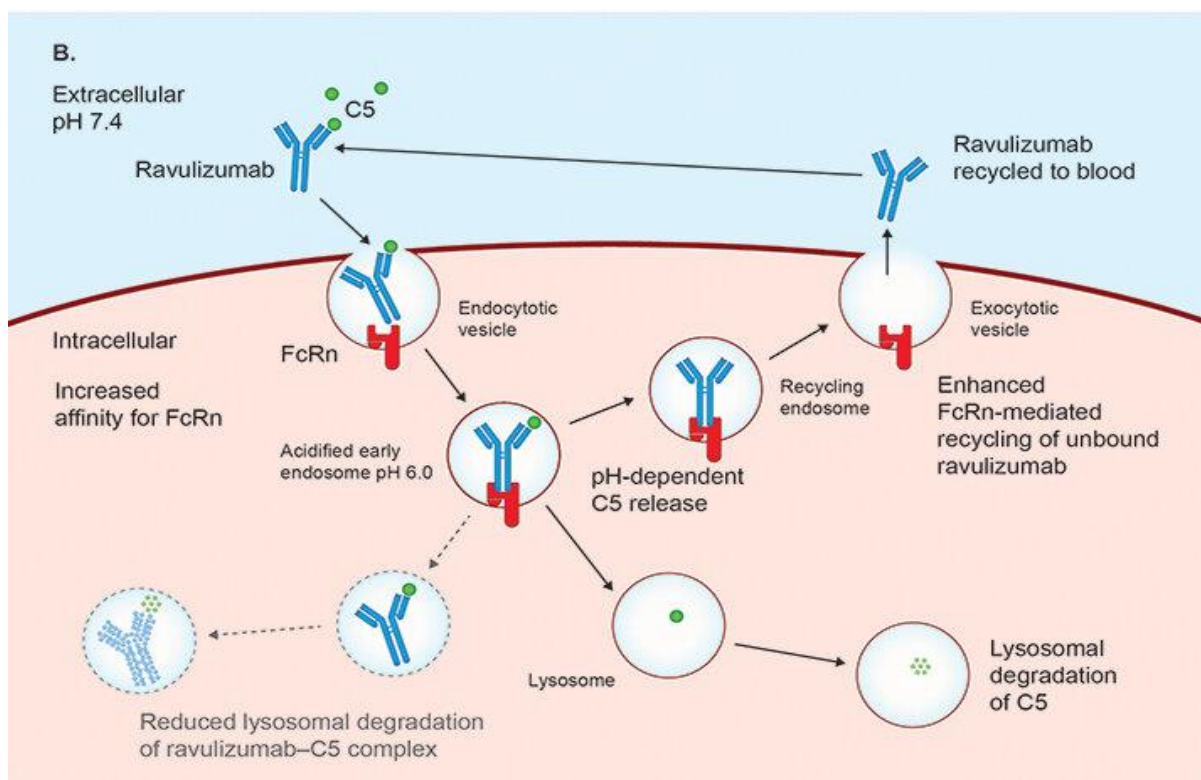
Fonte: HOLMØY et al., 2020

Eculizumab se liga ao componente 5 do sistema complemento (C5) e previne sua clivagem em C5a e C5b pela C5 convertase. C5a é um atrator potente de leucócitos e C5b pode formar um complexo com C6, formando uma base de formação do MAC, que inclui componentes do sistema complemento.

O ravulizumab é um inibidor do complemento terminal de segunda geração baseado no eculizumab. Ele se liga ao mesmo epítipo C5, mas tem meia-vida mais longa pois quatro aminoácidos da estrutura original foram modificados, permitindo que tenha uma maior dissociação do ravulizumab com C5 dentro do endossomo (pH=6) e maior afinidade com o receptor Fc neonatal, que aumenta a eficiência da reciclagem de ravulizumab do endossomo de volta ao compartimento vascular (Figura 16). Esse mecanismo permite intervalos de dosagem estendidos de 8 semanas em comparação com 2 semanas para o eculizumab, reduzindo potencialmente os custos e aumentando a conveniência do paciente. O ravulizumab foi aprovado para tratamento de NMOSD anti-AQP4 positivos na UE, no Japão e no Canadá, e está em revisão para tratamento de NMOSD nos Estados Unidos (ANDERSON; LEVY, 2024).

Figura 16. Diferenças entre os mecanismos de eculizumab e ravulizumab





Fonte: VU et al., 2024

Ilustração esquemática que mostra o mecanismo de duração prolongada da ação do ravulizumab e as diferenças nas vias de reciclagem entre o ravulizumab e o eculizumab. (A) O eculizumab liga-se com alta afinidade à proteína C5 do complemento terminal no sangue e o complexo eculizumab-C5 sofre pinocitose pelas células endoteliais vasculares. Assim que a vesícula de internalização se fecha da superfície celular e se torna acidificada, o eculizumab liga-se ao FcRn. Embora haja alguma dissociação do complexo eculizumab-C5, a maior parte do complexo sofre degradação lisossomal ou reciclagem mediada por FcRn para a superfície celular e é liberada no sangue como um complexo ligado. (B) O ravulizumab também se liga com alta afinidade à proteína C5 do complemento terminal, com o complexo ravulizumab-C5 sofrendo pinocitose pelas células endoteliais vasculares e ligando-se ao FcRn na vesícula de internalização acidificada. Como resultado de duas substituições de aminoácidos no ravulizumab em comparação com o eculizumab, a dissociação do complexo ravulizumab-C5 é aumentada nas condições ácidas do endossomo inicial em relação à do complexo eculizumab-C5, de modo que mais anticorpos livres são regenerados, com o liberou concomitantemente C5 sofrendo degradação lisossomal. A degradação lisossomal do complexo ravulizumab-C5 (e, portanto, a depuração do anticorpo ligado) é, portanto, reduzida em relação à observada para o complexo eculizumab-C5. Duas substituições adicionais de aminoácidos aumentam a afinidade do ravulizumab pelo FcRn humano, aumentando a eficiência da reciclagem de ravulizumab mediada por FcRn (em grande parte sem C5 ligado) para o sangue, onde está disponível para se ligar a outras moléculas C5 recentemente sintetizadas. Os efeitos dessas modificações no anticorpo de ligação a C5 são uma meia-vida e duração de ação prolongadas para o ravulizumab, em comparação com o eculizumab. Para simplificar, a ilustração mostra a reciclagem de eculizumab e ravulizumab em complexos 1:1 com C5. Tanto o eculizumab como o ravulizumab podem passar pela via endocítica em vários estados diferentes (como anticorpo livre, num complexo 1:1 com C5 ou num complexo 1:2 com C5). As linhas sólidas indicam os principais caminhos; linhas tracejadas indicam caminhos secundários. Abreviaturas: C5, componente 5 do complemento; FcRn, receptor Fc neonatal.

A inibição do sistema complemento aumenta demasiadamente o risco de infecções graves causadas por *Neisseria meningitidis*, visto que ocorreram infecções meningocócicas fatais durante o uso desses medicamentos. Como as infecções podem tornar-se rapidamente fatais se não forem reconhecidas e tratadas

precocemente, é recomendado completar ou atualizar a vacinação contra bactérias meningocócicas (para os sorogrupos A, C, W, Y e B) pelo menos 2 semanas antes da primeira dose de eculizumab/ravulizumab, a menos que os riscos de atrasar a terapia superem o risco de desenvolver uma infecção grave. Outros eventos adversos comuns são cefaléia, infecções no trato respiratório e no trato urinário.

As Tabelas 2 e 3 apresentam, respectivamente, os principais estudos clínicos e a dosagem dos tratamentos mencionados. A maior parte dos estudos são ensaios clínicos de fase III aleatorizados, e enquanto os escores de EDSS (Extended Disability Status Scale) apresentaram pouca diferença em relação ao grupo placebo. Já as terapias biológicas mostraram grande eficácia na prevenção de recaídas (HELD; KLEIN; BERTHELE, 2021).

Tabela 2. Visão geral dos ensaios clínicos de terapias biológicas

Trial (Phase)	PREVENT (III) ⁶¹	N-MOmentum (II/III) ⁶³	SAkuraSky (III) ⁵⁹	SAkuraStar (III) ⁵⁸	TANGO (II) ⁵³	RIN-I (II/III) ⁵²	Nikoo et al ⁴³
Design	Double-blind Time-to-event	Double-blind Time-to-event	Double-blind Time-to-event	Double-blind Time-to-event	Open-label Time-to-event	Double-blind Time-to-event	Open-label 12 mo
Target	C5	CD19	IL6-R	IL6-R	IL6-R	CD20	CD20
Drug	Ecuzumab vs Placebo	Inebilizumab vs Placebo	Satralizumab vs Placebo	Satralizumab vs Placebo	Tocilizumab vs Azathioprine	Rituximab vs Placebo; + Pred. (tapered)	Rituximab vs Azathioprine
Randomisation	2: 1	3: 1	1: 1	2: 1	1: 1	1: 1	1: 1
Concomitant IST	Yes	No	Yes	No	Yes (tapered)	No	No
Inclusion Criteria							
NMOSD Criteria	Wingerchuk, 2006/2007	Wingerchuk, 2006/2007	Wingerchuk, 2006	Wingerchuk, 2006	IPND, 2015	AQP4-Ab pos. + optic neuritis or myelitis	IPND, 2015
Preceding disease activity	≥ 2 relapses in 12 mo or ≥ 3 relapses in 24 mo with 1 in 12 mo	≥ 1 relapse in 12 mo or ≥ 2 relapse in 24 mo	≥ 2 relapses in 24 mo with 1 in 12 mo	≥ 1 relapse in 12 mo	≥ 2 relapses in 24 mo or ≥ 3 relapses in 36 mo	n.a.	n.a.
Age	>18y	> 18y	12–74y	18–74y	>18y	16–80y	18–50y
Results							
No. Patients	143	230	83	95	118	38	68 (pPP)
Serostatus	All AQP4-Ab pos.	213 AQP4-Ab pos.	55 AQP4-Ab pos.	64 AQP4-Ab pos.	103 AQP4-Ab pos.	All AQP4-Ab pos.	33 AQP4-Ab pos.
		17 AQP4-Ab neg.	28 AQP4-Ab neg.	31 AQP4-Ab neg.	15 AQP4-Ab neg.		35 AQP4-Ab neg.
Baseline EDSS	4.0* (ECU)	3.5* (INE)	3.83** (SAT)	3.9** (SAT)	4.5* (TOCI)	3.5* (RTX)	3.55** (RTX)
	4.0* (Plc)	4.0* (Plc)	3.63** (Plc)	3.7** (Plc)	4.5* (Plc)	4.0* (Plc)	2.40** (Aza)
Relapse rate (HR, 95% CI or p)	3% vs 43% (0.06, 0.02–0.20)	12% vs 39% (0.272, 0.15–0.496)	20% vs 43% (0.38, 0.16–0.88)	30% vs 50% (0.45, 0.23–0.89)	14% vs 47% (0.236, 0.107–0.518)	0 vs 37% (p 0.0058)	ARR Reduction: 1.09 vs 0.49 (p < 0.001)
Reference (NCT)	Pittock 2019 ⁶¹ (NCT01892345)	Cree 2019 ⁶³ (NCT02200770)	Yamamura 2019 ⁵⁹ (NCT02028884)	Traboulsee 2020 ⁵⁸ (NCT02073279)	Zhang 2020 ⁵³ (NCT03350633)	Tahara 2020 ⁵²	Nikoo 2017 ⁴³ (NCT03002038)

Notes: *Median, **mean.

Abbreviations: AQP4-Ab, aquaporin 4 autoantibody; ARR, annualised relapse rate; Aza, azathioprine; CI, confidence interval; ECU, ecuzumab; EDSS, expanded disability status scale; HR, hazard ratio; INE, inebilizumab; mo, months; n.a., not applicable; IST, immunosuppressive therapy; y, years; Plc, placebo; pPP, per protocol population; RTX, rituximab; Pred, prednisolone; SAT, satralizumab; TOCI, tocilizumab.

Fonte: HELD; KLEIN; BERTHELE, 2021

Tabela 3. Dosagem de agentes terapêuticos para a prevenção de recaídas de NMOSD

Agent	Application	Typical Dose	To Consider
Rituximab ^{33,44,47}	i.v.	Various regimens, e.g.: 1g at day 1, 1g at day 15; repeat 1g/d every six months	Allergic reactions during administration; monitoring of serum immunoglobulins
Mycophenolate Mofetil ^{45,47}	p.o.	750–3000 mg/d	Bone marrow suppression, hepatotoxicity
Azathioprine ^{34,43,47}	p.o.	2.5–3.0 mg/kg body weight daily	Bone marrow suppression, hepatotoxicity
Satralizumab ^{58,59}	s.c.	120 mg at day 1, day 14, day 28; then every four weeks	Hepatotoxicity, monitoring neutrophils
Eculizumab ⁶¹	i.v.	900mg/week for four weeks; then 1200mg every two weeks	Vaccination against N. meningitides prior application
Inebilizumab ⁶³	i.v.	300 mg at day 1 and day 15; then 300mg every six months	Hypogammaglobulinemia
Tocilizumab ^{53,64}	i.v. or s.c.	i.v.: 8 mg/kg body weight every four weeks	Monitoring neutrophils, platelets, lipids, and liver function

Abbreviations: i.v., intravenously; p.o., per os; s.c., subcutaneously; kg, kilogram; d, day.

Fonte: HELD; KLEIN; BERTHELE, 2021

7.5. Novas Abordagens e Pesquisas em Andamento

Para o tratamento de crises agudas, as principais pesquisas em andamento com ensaios clínicos incluem os fármacos Ublituximab, Benvacizumab, Cetirizine, Sivelestat, inibidor de C1 esterase e Batoclimab.

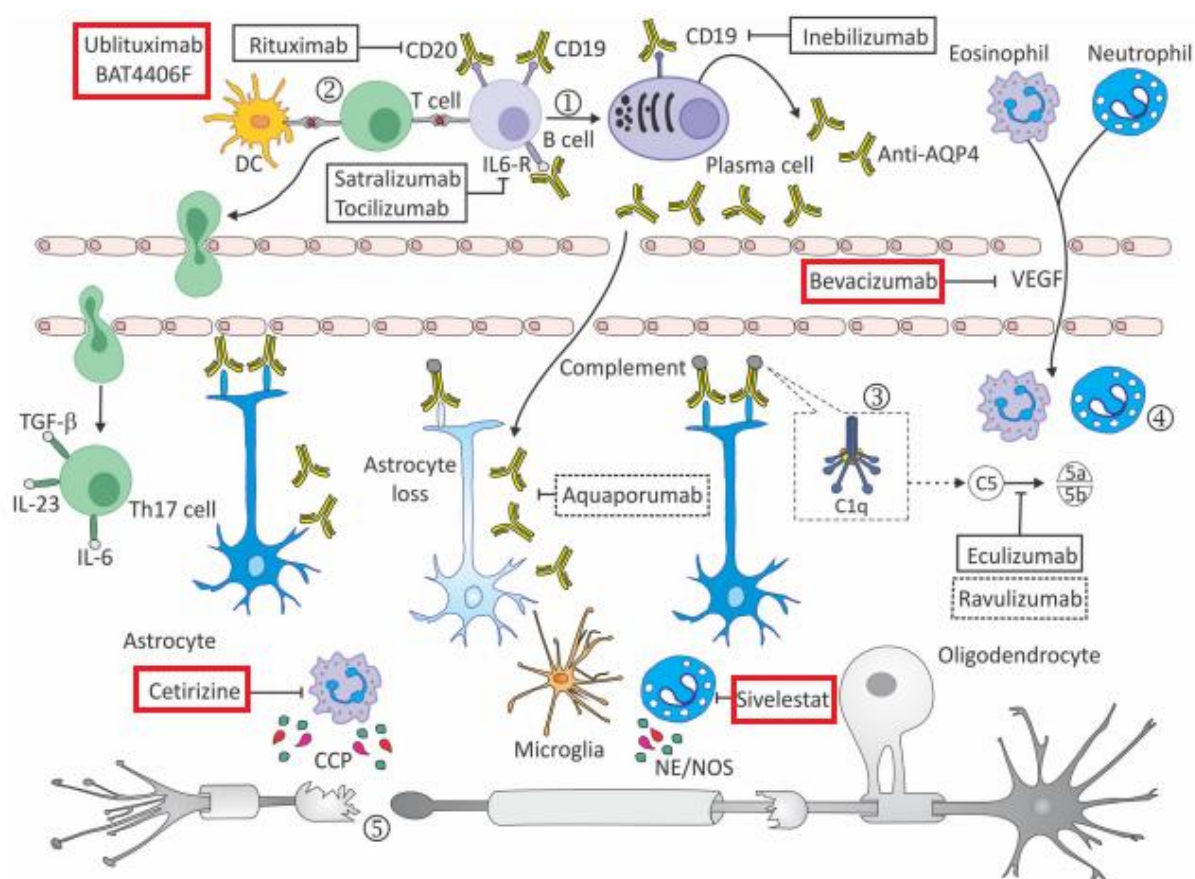
O Ublituximab (LFB-R603) é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno transmembranar CD20 (Figura 17), causando lise de células B, podendo assim encurtar a duração da infusão de IVMP e reduzir as doses em comparação com outros anticorpos monoclonais anti-CD20. Num estudo aberto de fase I para avaliar a segurança da depleção aguda de células B em pacientes com NMOSD, os pacientes receberam ublituximab IV no início da crise junto com uma dose elevada de IVMP durante 5 dias. O ublituximab provou ser seguro em todos os 5 pacientes, e 4 dos 5 apresentaram uma melhoria de sua incapacidade (CONTENTTI; CORREALE, 2021).

Bevacizumab, uma imunoglobulina monoclonal, é um antiangiogênico que se liga com os receptores VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2) presentes na superfície de células endoteliais, células presentes na BHE. Com o bloqueio de VEGF notou-se que a BHE apresenta maior integridade e aumento no nível de restauração, resultado importante dado a fisiopatologia na NMO, em que há ruptura da BHE e consequente infiltração de anti-AQPQ, granulócitos e leucócitos no SNC, que por sua vez causam as lesões características (Figura 17) (MEALY et al., 2015). Bevacizumab IV foi avaliado em um estudo clínico fase Ib como uma terapia complementar a IVMP em crises agudas, e mostrou-se efetivo e seguro em 10 pacientes, com nenhum necessitando de plasmaferese após adição à pulsoterapia inicial (CONTENTTI; CORREALE, 2021).

A infiltração de eosinófilos têm um papel importante na formação de lesões do NMOSD. Sua inibição, seja via IL-5 ou depleção gênica, mostrou-se importante na redução da gravidade das lesões em modelos experimentais, comprovando sua utilidade como alvo terapêutico. Cetirizine, um antagonista seletivo do receptor histamínico H1, receptor que possui propriedades moduladoras de atividade de eosinófilos (Figura 17), foi testado em um ensaio clínico como um *add-on*, sendo usado em 16 pacientes com NMOSD. Depois de um ano de tratamento, sendo administrado 10 mg por dia, via oral, a taxa de recaídas diminuiu 4 vezes, demonstrando o potencial dessa terapia adicional no tratamento da NMOSD (KRZYSZTOF SELMAJ; IGOR SELMAJ, 2019).

Dada a ação de neutrófilos infiltrados no SNC na formação de lesões do NMOSD, sua inibição se torna uma nova estratégia para o tratamento da doença. Sivelestat, um inibidor da elastase (enzima que atua na degradação de proteínas, como a elastina, o colágeno e os proteoglicanos) de neutrófilos, demonstrou ação benéfica ao diminuir a formação de lesão em testes animais. Em adição à inibição da atividade proteolítica, também se notou a redução de produção de citocinas inflamatórias e também de permeabilidade de mais neutrófilos (Figura 17) (KRZYSZTOF SELMAJ; IGOR SELMAJ, 2019).

Figura 17. Opções de tratamentos experimentais em NMOSD

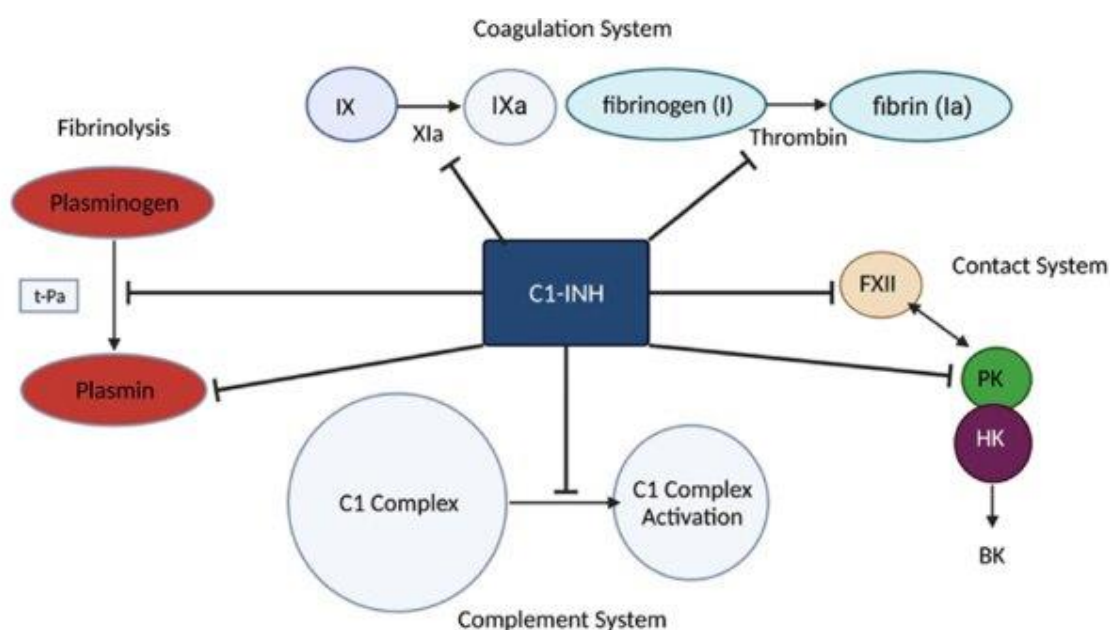


Fonte: Adaptado de CONTENTTI; CORREALE, 2021

O componente C1 do sistema complemento tem um papel crucial na patologia da doença, visto que inicia a ativação da via clássica do complemento, que desencadeia a citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Ao usar um inibidor de C1 esterase (C1INH), o dano causado pelo complemento na fase aguda pode ser controlado. O tratamento, porém, apresenta um certo risco pois afeta outras vias

relacionadas à fibrinólise e à cascata de coagulação (Fig. 18). Em um estudo clínico fase Ib para avaliação de sua segurança e eficácia no tratamento para crise aguda de NMO, com a adição de pulsoterapia, 9 de 10 pacientes apresentaram diminuição na escala de debilitação (EDSS) e apenas 2 precisaram continuar o tratamento com a plasmaférese. Além disso, não foram observados efeitos adversos significativos em relação à embolia e outros problemas circulatórios. Apesar dos resultados positivos neste estudo, é necessário estudos maiores e com mais pacientes para comprovar sua eficácia como tratamento agudo (MA et al., 2020).

Figura 18. Funções normais da proteína inibidora da C1 esterase. A C1-INH inibe os sistemas de fibrinólise, coagulação, contacto e complemento.

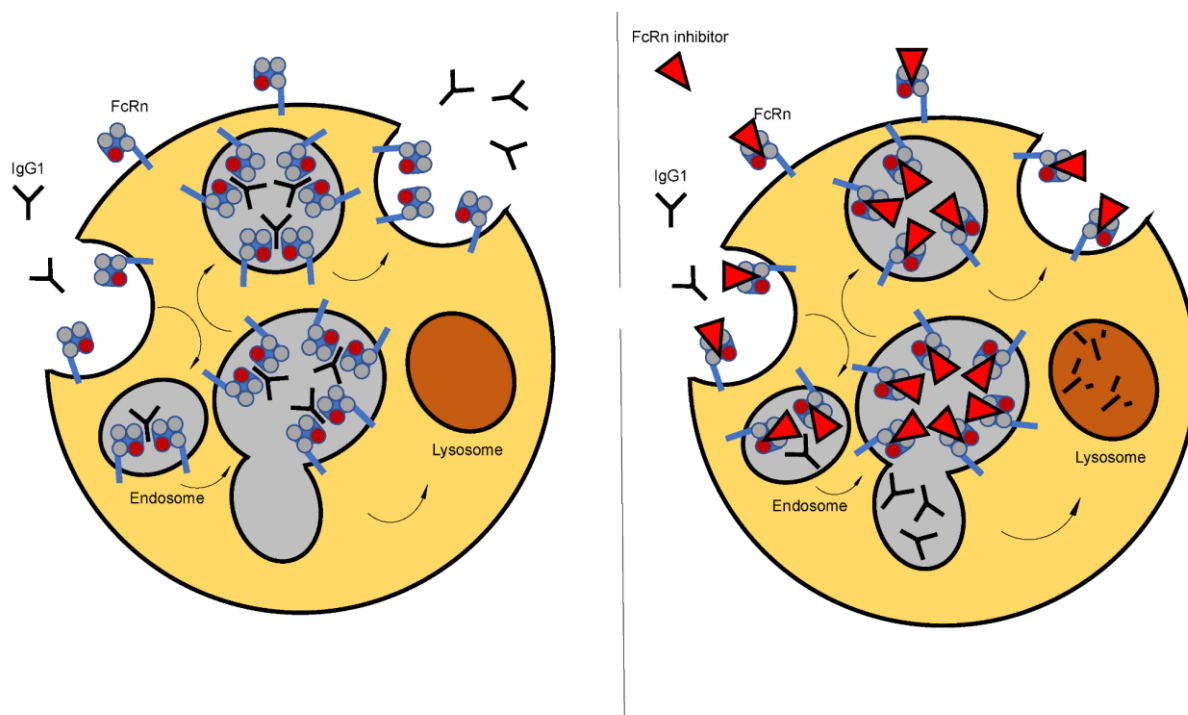


Fonte: SINNATHAMBY et al., 2024

A NMOSD é uma doença altamente relacionada a uma IgG patológica (anti-AQP4), por isso tratamentos focados na eliminação desses componentes se mostram uma opção. Estudos prévios mostraram que IgGs podem ser resgatadas da degradação nos lisossomos ao ligarem-se ao receptor neonatal (FcRn), aumentando sua vida útil na corrente sanguínea. Com isso, iniciou-se o desenvolvimento de fármacos que têm como alvo o FcRn, bloqueando-o e impedindo que o anti-AQP4 se ligue a ele, e assim a IgG não pode ser reciclada, e consequentemente acaba sendo degradada (Figura 19). Um dos principais fármacos em estudo clínico é o Batoclimab (HBM9161), que sendo administrado concomitantemente à IVMP, consegue

rapidamente diminuir os níveis de anti-AQP4 em uma crise aguda (CONTENTTI; CORREALE, 2021). Um estudo clínico fase Ib mostrou que o Batoclimab injetado de forma subcutânea semanalmente promoveu redução de 78,4% de redução da IgG na concentração de 680 mg e 62,7% de redução na concentração de 340 mg, ao longo de 4 semanas. Além disso, o perfil de segurança mostra-se promissor e sem efeitos adversos graves relatados (MA et al., 2020).

Figura 19. Mecanismo de ação de inibidores de FcRn



Fonte: KELLER et al., 2021

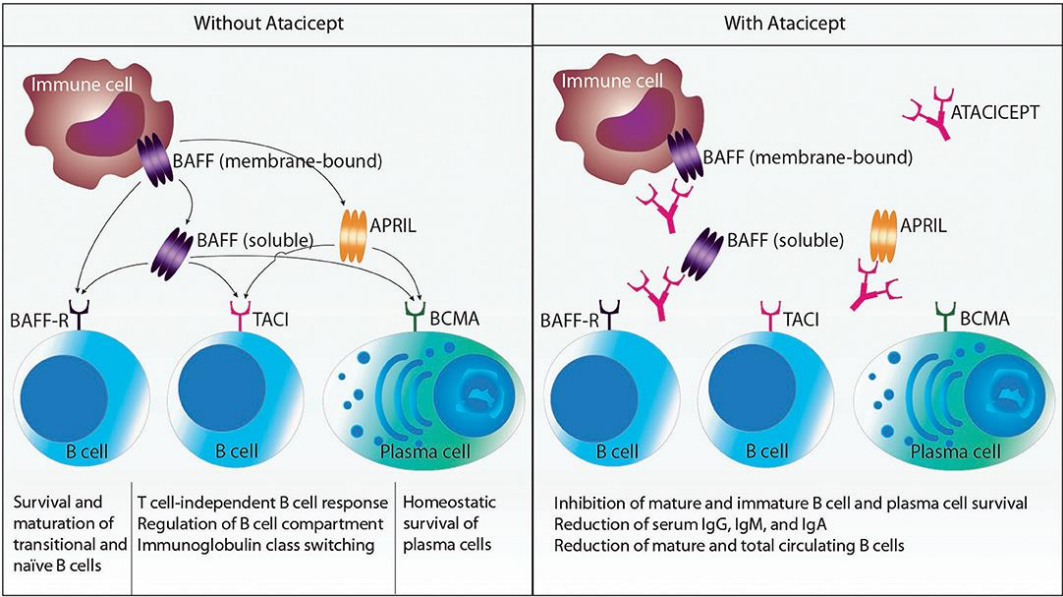
Para a prevenção de novos ataques, além dos fármacos discutidos no tópico de “Terapias Biológicas”, as principais pesquisas em andamento incluem os fármacos Bortezomib, Telitacicept e inibidores BTK, além de terapias celulares como o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas e terapia com células CAR-T (receptor quimérico de antígeno em células T).

O Bortezomib é um inibidor de proteassoma, desenvolvido e aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo. Assim, possui ação depletora de células plasmáticas, e seu uso tem sido avaliado para tratamento de doenças neuro imunes dependentes de autoanticorpos, incluindo miastenia gravis ou encefalite anti-receptor NMDA. Em relação ao NMOSD, o medicamento foi investigado como um *add-on* em um estudo

pequeno com 5 pacientes chinesas anti-AQP4+ que tiveram pelo menos duas recaídas em um período de 6 meses apesar do uso de imunossupressores como azatioprina, rituximab ou ciclofosfamida. Quatro das cinco pacientes não apresentaram recaídas durante o ano depois da aplicação, os scores EDSS melhoraram e os efeitos adversos foram leves. Em adição, as concentrações de anti-AQP4, células B CD19+ e células plasmáticas diminuíram substancialmente após o tratamento com Bortezomib. O estudo sugere que o fármaco é promissor como terapia para NMOSD com alto nível de atividade e resistência a tratamentos de primeira linha (CHAN; LEE, 2021) (HELD; KLEIN; BERTHELE, 2021).

Telitacicept, ou TACI-Ig, é uma fusão que combina um fragmento de imunoglobulina G (IgG) humana com um receptor de ativador transmembranar e modulador de cálcio e ligante de ciclofilina interator (TACI) recombinante, receptor encontrado células B de memórias e células plasmáticas. O TACI reconhece duas importantes moléculas envolvidas no desenvolvimento e maturação de linfócitos: o estimulador de linfócitos B (BLyS) e ligante indutor de proliferação (APRIL), efetivamente neutralizando sua interação com os receptores, e com isso previne a proliferação de células B e maturação de células T, combatendo assim a ocorrência de autoimunidade (Figura 20). Foi aprovado em 2021 para lúpus eritematoso sistêmico na China, e tem sido estudado para aplicação em outras doenças autoimunes como miastenia gravis, esclerose múltipla e artrite reumatoide. Referente a NMOSD, em 2019-2020, foi realizado um pequeno estudo envolvendo oito pacientes buscando entender a segurança e eficácia da administração do Telitacicept após a plasmaferese, de modo a estender o efeito. O tratamento obteve uma boa tolerabilidade pelos pacientes e houve leves efeitos adversos, além de uma efetividade promissora que devem ser melhor estudados (KAEGI et al., 2020) (DING et al., 2022).

Figura 20. Representação das citocinas e receptores de citocinas relevantes afetados pelo Telitacicept

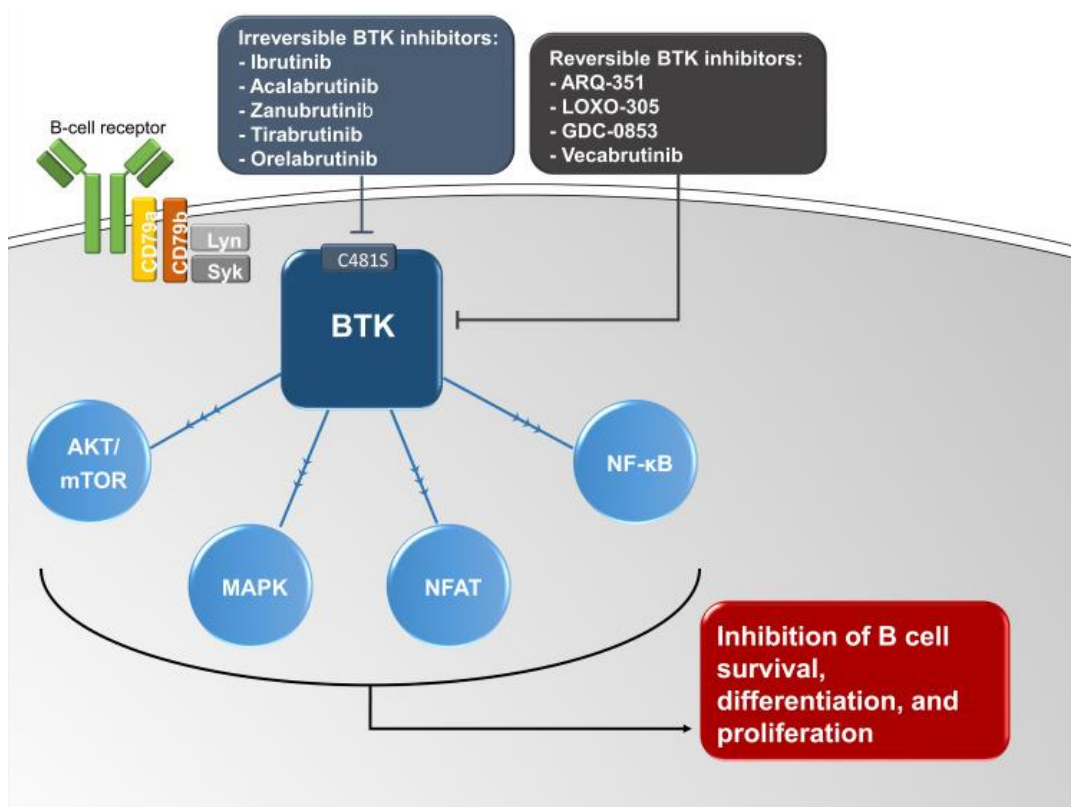


Fonte: KAEGLI et al., 2020

A tirosina quinase de Bruton (BTK) é uma enzima envolvida na ativação das células B após o reconhecimento do antígeno pelo receptor de células B (BCR), que é o sensor primário para iniciar a sinalização. Os inibidores da BTK (BTKi), uma classe de moléculas relativamente nova, inibem a ativação das células B sem sua depleção (Figura 21), ao contrário da maioria das terapias que têm como alvo as células B (CHAN; LEE, 2021). No cenário de doenças neuroimunes, inicialmente seu uso foi investigado para o tratamento de EM, atualmente com estudos clínicos fase II/III, e pelo seu mecanismo, notou-se que também pode ser investigado para o tratamento de NMOSD. Em um estudo, foi confirmado que além BTK ser expresso nas células B, no SNC a microglia, cuja ativação é patológica e uma parte responsável pela manutenção da inflamação da doença, também expressa tal enzima (LIU et al; 2023). O uso de Zanubrutinib foi investigado e notou-se sua ação de diminuição da ativação e maturação de células B, consequentemente diminuindo a produção de anti-AQP4, além de atenuação dos danos no SNC pela diminuição da interação astrócito-microglia em ratos (LIU et al; 2023). Atualmente está em um estudo clínico fase II na China, e outras moléculas da mesma classe têm sido investigadas, como por exemplo o Orelabrutinib, também em fase II (ANDERSON, 2024). O estudo dessas moléculas é

particularmente interessante pois sua via de administração é oral, ao contrário dos outros tratamentos em que a via é ou intravenosa ou subcutânea.

Figura 21. Esquema retratando as ações da enzima BTK e atuações dos BTKi



Fonte: SAWALHA; BOND; ALINARI, 2020

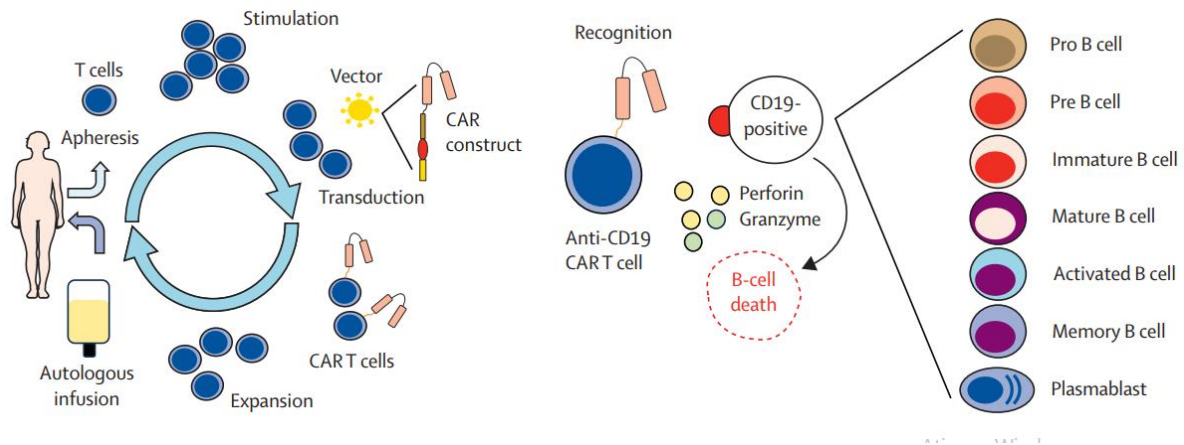
O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas é uma terapia onde células tronco hematopoiéticas do paciente são colhidas e congeladas, e após o paciente passar por um processo de condicionamento, como quimioterapia e/ou radioterapia e eliminar boa parte de sua imunidade, as células são re-infundidas. É um tratamento que tem uma vasta gama de aplicações terapêuticas, e aplicações para doenças neuroimunes têm sido estudadas ultimamente, como na EM. No caso da NMOSD, na etapa de condicionamento do paciente, ao invés de uso de quimioterapia/radioterapia, é utilizado uma terapia depletora de células B e T, como o rituximab em conjunto com globulina anti-tímócito (ATG), e como suas meia-vidas são prolongadas, quaisquer linfócitos que foram colhidos com as células tronco são também tratados (GIULIA CEGLIE et al., 2020). Um dos principais efeitos colaterais relatados foi a maior propensão em contrair quadros infecciosos devido a neutropenia, principalmente infecções do trato respiratório e infecções urinárias, além da recidiva do quadro de

NMOSD em alguns pacientes, variando em gravidade. Em uma revisão sistemática e meta análise, aproximadamente 29 (74%) dos pacientes com NMOSD que passaram pelo transplante apresentaram melhora nos scores de debilidade (EDSS), melhor observado em pacientes com EDSS menor, ou nenhuma progressão da doença. No entanto, dados relativos aos outros pacientes não foram comunicados, especificados ou indicados se houve agravamento. Estes resultados indicam o sucesso relativo, ainda mais que 58% dos pacientes relataram serem resistentes aos tratamentos de primeira linha e terapias combinadas (FARDIN NABIZADEH et al., 2022).

A European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) indica o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas para doenças neuroimunes como EM, NMO e NMOSD em casos reincidentes resistente a terapias convencionais (recomendação nível 2), o que mostra que a diversidade de resultados dos ensaios publicados sobre a eficácia e segurança necessitam de mais investigações para melhor determinação do condicionamento ideal e determinação das características dos pacientes mais suscetíveis de entrar em remissão a longo prazo, além dos principais fatores envolvidos na eficácia da terapêutica (FARDIN NABIZADEH et al., 2022).

Células CAR-T, conhecidas como células T com receptor quimérico de antígenos, é um tratamento onde células T do paciente são geneticamente modificadas para atingir antígenos específicos. No contexto do NMOSD, células CAR-T prometem uma abordagem terapêutica promissora ao depletar antígenos tais como CD19 e CD20, presentes nas células B (Figura 22). Em comparação com anticorpos monoclonais, células CAR-T possui maior biodistribuição nos tecidos e capacidade de auto-ampliação, além de ter um potencial para a ação a longo-prazo, diferente das terapias biológicas onde as doses devem ser repetidas de tempo em tempo para garantir a eficácia (Figura 23) (HAGHIKIA, SCHETT, & MOUGIAKAKOS, 2024).

Figura 22. Produção e mecanismo de ação de células CAR-T



Fonte: HAGHIKIA, SCHETT, & MOUGIAKAKOS, 2024

Figura 23. Diferenças terapêuticas entre anticorpos monoclonais e células CAR-T com alvo em células B.

	Monoclonal antibodies	CAR T cells
Availability	Prompt, off the shelf	Around 4 weeks, individual production*
Persistence	Limited	In-vivo expansion
Biodistribution	Slow, passive	Fast, passive and migration
Mode of action	Complement-dependent cytotoxicity, cell-mediated cytotoxicity, cell-mediated phagocytosis	Release of cytotoxic molecules

Fonte : HAGHIKIA, SCHETT, & MOUGIAKAKOS, 2024

Em um estudo fase I (CT103A) usando CAR-T células com alvo em BCMA (antígeno de maturação de células B), expressos em células plasmáticas e células B maduras, participaram 12 participantes com anti-AQP4+ com crises recorrentes. Nos 14 meses decorrentes, 11 participantes atingiram remissão da doença (sem nenhum uso de corticosteroides e imunossupressores após a infusão) com melhoras funcionais e de qualidade de vida, tais como melhora significativa na acuidade visual e deambulação, indicando resposta positiva ao tratamento. No entanto, todos os pacientes sofreram efeitos colaterais graves, sendo os mais comuns efeitos hematotóxicos (leucopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia) e infecções (graves, mas sem risco de morte). Também ocorreu hipercitocinemia, mas de forma moderada. Esses efeitos, porém, foram controláveis, e a maioria foi resolvida dentro

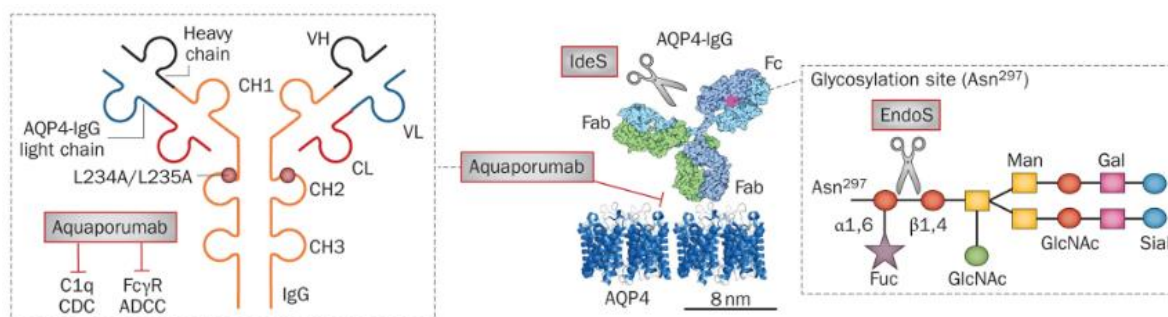
de 4 semanas pós-infusão. Em conclusão, estudos maiores devem ser realizados para melhor investigação do perfil de segurança e efeitos de longo-prazo, mas trata-se de uma opção promissora no controle da doença (QIN et al., 2023).

Outras três estratégias em estágio pré-clínico que apresentam potencial para tratamento da NMOSD são: inibição/inativação do anti-AQP4, fármacos que promovem remielinização e vacinas para imunotolerância contra doenças autoimunes.

Para inibição do anti-AQP4, foi desenvolvido um anticorpo monoclonal humano não patogênico a partir do anti-AQP4, denominado Aquaporumab. O Aquaporumab por sua vez, atua como inibidor competitivo estérico do anti-AQP4, e como mutações foram introduzidas na região Fc, ao ligar-se ao AQP4 não são ativados os mecanismos patológicos comuns da doença, como o CDC e ADCC (Fig. 24) (PAPADOPOULOS; BENNETT; VERKMAN, 2014). Em estudos *in vitro* em soro de pacientes com NMO anti-AQP4 positivo e modelos animais, o Aquaporumab apresentou resultados positivos que indicam que podem ser benéficos em NMO em humanos, no entanto, ainda deve ser investigado em relação às propriedades farmacocinéticas e farmacológicas no geral, assim como avaliar possível toxicidade de administração de longo prazo (DUAN et al., 2020).

Outra estratégia focando o anti-AQP4 é o de enzimas que inativam seletivamente anticorpos IgG, comumente produzidos por alguns tipos de bactérias. A bactéria *Streptococcus pyogenes* produz duas enzimas que possuem essa propriedade. A enzima endoglycosidase S (EndoS) digere seletivamente glicanos presentes na região Fc da IgG (Figura 24), e assim impede a CDC de ocorrer por clivar a área onde o C1q se liga. Em um estudo usando soro de pacientes com NMO *in vitro*, a enzima preveniu a CDC e ADCC de ocorrerem, e em modelos animais *in vivo*, não houve desenvolvimento da NMO. Além disso, os IgGs com Fc clivadas competem com o anti-AQP4 patogênico pela ligação com a AQP4, demonstrando assim mais um mecanismo terapêutico (KRZYSZTOF SELMAJ; IGOR SELMAJ, 2019). Já a outra enzima produzida pela bactéria, a IdeS, cliva as regiões Fc e F(ab) (Figura 24), e assim como a EndoS, eliminou a CDC e ADCC *in vitro* e *in vivo*. (PAPADOPOULOS; BENNETT; VERKMAN, 2014). Essa ação de bloqueio de atividade citotóxica além da competição com o anti-AQP4 patogênico pelos receptores AQP4 são mecanismos chave para um tratamento mais direcionado de NMO no futuro, sendo preciso mais investigações sobre o tema.

Figura 24. Estratégias de inibição/inativação de anti-AQP4 para o tratamento de NMO



Fonte: PAPADOPOULOS; BENNETT; VERKMAN, 2014

Em relação à estratégia de fármacos que promovem a remielinização, cujo objetivo inclui promover a diferenciação e proliferação de células precursoras dendríticas (OPC) para amadurecer oligodendrócitos capazes de mielinização. Clobetasol, um medicamento aprovado, demonstrou promover diferenciação de OPCs em culturas de células e induzir remielinização em cérebros de ratos como anti-AQP4 e danos dependente do complemento (GIULIA CEGLIE et al., 2020). Além disso, outro medicamento denominado Edaravone, também mostrou promover diferenciação de OPCs, por meio da sinalização mTORC1, resultando em remielinização e melhora motora em ratos com desmielinização causada por anti-AQP4 humana (LUO et al., 2022).

Por fim, a indução de imunotolerância que por definição é um estado imune de não-resposta ao que seriam moléculas, células ou tecidos imunogênicos. A imunotolerância tem como objetivo introduzir um autoantígeno de forma não patogênica, para que não haja mais respostas autorreativas e assim tornar possível tratar a autoimunidade. Trata-se de uma abordagem cada vez mais discutida no âmbito de doenças autoimunes, e como o anti-AQP4 é o principal antígeno e biomarcador da NMO, já se configura um alvo para o desenvolvimento de vacinas de imunotolerância da doença. Para o caso de pacientes com anti-AQP4 negativos ou de um grupo mais heterogêneo da doença, por exemplo com alta atividade ou resistente às terapias convencionais, graças ao melhor entendimento da doença, há outros alvos que podem ser investigados (Tabela 4) (GIULIA CEGLIE et al., 2020) (LODA et al., 2021). É uma área com grande potencial e exige mais pesquisas, e que pode possivelmente revolucionar o tratamento de doenças autoimunes.

Tabela 4. Estratégias para induzir imunotolerância em NMOSD

Method	Mechanism of action
Inverse DNA vaccination	Vaccination with autoantigen-encoding DNA to attenuate activity of autoreactive B and CD8+ T cells.
Anti-autoreactive T cell vaccination	Vaccination with receptor idiotype-restricted CD41/CD251/FoxP3 Tregs, IL-10-secreting CD41 Tr1 cells, and CD81 cytotoxic T cells to modulate and reduce the activity of autoreactive T cell clones.
Dendritic cell vaccination	Administration of immature dendritic cells engineered to maintain a tolerogenic phenotype to inhibit Th1 and Th17 cells and to induce Tregs production of IL-10.
Antigen-coupled apoptotic leukocytes or liposomes	Administration of antigen-apoptotic cell (APC or PMN) or liposome complexes to induce tolerogenic antigen presentation, T cell anergy and upregulation of Tregs.
T cell receptor engineering	Engineering of T cell receptor (TCR) to express a single chain variable fragment from a known antibody to prevent off-target major histocompatibility complex (MHC) restriction.
Regulatory T cell induction	Administration of autologous polyclonal CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells to modulate immune responses to autoantigens.
Regulatory B cell induction	Adoptive transfer of TGF- β -producing B cells (Bregs) to attenuate disease related autoimmunity by targeting pathogenic cells and secretion of IL-10.
Oral/mucosal tolerization	Oral administration of autoantigen to stimulate gut-associated T regulatory cells.
Adoptive transfer	Adaptive transfer of AQP4-specific T and B cells to recipients for the purpose to modulate pathogenic effector cells via IL-10 and TGF- β .
Anti-idiotypic networks	Targeting of antigen-binding Fab domains of anti-AQP4 antibody by recombinant anti-idiotypic antibodies.
Passive tolerization	Therapeutic use of aquaporumab, a recombinant monoclonal antibody that functions as a competitive inhibitor to anti-AQP4 antibodies because of its high affinity for AQP4 and lack of cytotoxic properties.
Hematopoietic stem cell transplantation	Immune ablative therapy with hematopoietic stem cell rescue aiming to destroy the autoimmune clones and to induce immune reset and long-term immune tolerance.
TIMP	Intravenous administration of tolerogenic immune-modifying PLG nanoparticles encapsulating autoantigen to induce specific T cell anergy and upregulation of iTregs and Tr1 cells.

A Tabela 5 resume todas as pesquisas citadas no presente trabalho de conclusão de curso.

Tabela 5. Visão geral de ensaios clínicos de tratamentos experimentais de NMOSD

Tratamento	Número do ensaio clínico	Via de Administ ração	Alvo Terapêutico	Status Sorológico anti-AQP4	Tipo de Terapia
Ublituximab	NCT02276963	V.I.	CD20	Positivo	Biológico
Bevacizumab	NCT01777412	V.I.	VEGF	Positivo	Biológico
Cetirizine	NCT02865018	V.O.	Eosinófilos	Positivo	Sintético
Sivelestat	JPRN- UMIN0000100 94	I.V.	Neutrófilos	Positivo	Sintético
C1INH	NCT01759602	I.V.	C1 esterase	Positivo	Sintético
Batoclimab	NCT0422740	S.C.	FcRn	Positivo	Biológico
Bortezomib	NCT02893111	S.C.	Proteassoma	Positivo e Negativo	Sintético
Telitacicept	NCT03330418	S.C.	BLyS e APRIL	Positivo	Biológico
BTki	NCT 05284175, NCT 05356858	V.O.	BTk	Positivo	Sintético
Transplante células tronco	NCT00787722	I.V.	Depleção de linfócitos T e B	Positivo	Celular
Células CAR-T	NCT03605238	I.V.	CD19	Positivo	Celular

Fonte: Autoria própria

8. Conclusão

A NMOSD ainda apresenta dificuldade diagnóstica devido sua heterogeneidade de manifestações, ainda mais que sua fenotipagem é parecida com a da esclerose múltipla e MOGAD, o que na maioria dos casos resulta em tratamento tardio e com menos chances de reversão das sequelas. A pesquisa de novos biomarcadores e o desenvolvimento de testes diagnósticos mais sensíveis e específicos são cruciais para otimizar a identificação da NMOSD, somado a maior conscientização dos profissionais de saúde sobre a doença, principalmente neurologistas e oftalmologistas.

Outro fator importante em relação ao tratamento é, que assim como a de outras doenças raras, o mercado é menor, e como o desenvolvimento de novos fármacos é um processo longo e custoso, isso desestimula empresas farmacêuticas a investir em novos tratamentos. Além disso, a produção é extremamente complexa (principalmente as terapias biológicas), e como o número de pacientes é relativamente pequeno, isso faz com que o valor por unidade seja elevado. Em adição, há desafios no âmbito de ensaios clínicos também, dado a dificuldade em recrutamento de pacientes, dificuldade em encontrar centros de pesquisa e a questão da heterogeneidade da doença, o que dificulta diagnosticá-la devidamente, atrasando a entrada dos pacientes nos estudos.

Com isso, o resultado é o acesso limitado de tratamentos eficazes para maior parte dos pacientes, tanto pelo custo por unidade quanto pela infraestrutura necessária para administração do fármaco, visto que atualmente os tratamentos são administrados por via intravenosa e requer monitoramento dado aos efeitos colaterais da infusão. Pacientes de países subdesenvolvidos e com menor poder aquisitivo são os mais prejudicados com a situação, tendo sua qualidade de vida gravemente afetada, com possibilidade de morte em casos mais graves.

Apesar deste cenário, várias medidas têm sido tomadas para melhor atender tais problemas. Entre elas, destaca-se a criação de novas parcerias público-privadas, que envolvem a colaboração entre governos, instituições de pesquisa e empresas farmacêuticas, visando facilitar o desenvolvimento de novas terapias e reduzir os custos associados. Além disso, há a maior realização de estudos clínicos multicêntricos, que contribui tanto para o recrutamento de pacientes quanto para a redução de custos. E paralelamente surgem medidas sociais, tais como associações de pacientes, cujo foco está na defesa dos direitos dos pacientes, conscientização sobre a doença e mobilização de recursos para a pesquisa.

Atualmente, não há consenso nos tópicos de casos de anti-AQP4 negativo e duração de tratamento. A fisiopatologia de pacientes com NMOSD anti-AQP4 negativo não está elucidada, e há especulações de existir um anticorpo ainda não descoberto mediando esses casos. Como a maior parte dos pacientes apresenta o anti-AQP4 positivo, as terapias focam em tratar as lesões relacionadas a este biomarcador, fazendo com que as terapias para pacientes anti-AQP4 negativo sejam mais limitadas e de ação mais geral, como por exemplo depletors de células CD19/CD20. Em relação à duração do tratamento de longo prazo, depende muito da atividade da

doença do paciente e infelizmente não há muitas informações/diretrizes em relação ao assunto, sendo o único consenso geral que é preferível a terapia imunossupressora durante os primeiros 5 anos, pois é o período com maior chance de recorrências caso não tratado devidamente. O médico responsável deve avaliar de perto a reação do paciente com a terapia e avaliar o risco-benefício, explicitando ao paciente os possíveis riscos de descontinuação.

Por fim, o futuro do tratamento da NMOSD apresenta um horizonte promissor, com o desenvolvimento de novas terapias que visam não apenas controlar os sintomas e prevenir recaídas, mas também modificar o curso da doença. Abordagens como as terapias celulares e as focadas em remielinização oferecem a possibilidade de reparar os danos causados pela doença e restaurar a função neurológica, proporcionando aos pacientes uma melhor qualidade de vida de longo prazo. Ao controlar a progressão da doença e reduzir a frequência e a gravidade das crises, essas novas terapias podem transformar muito positivamente os acometidos pela doença.

9. Referências

AIDEN HAGHIKIA; GEORG SCHETT; DIMITRIOS MOUGIAKAKOS. B cell-targeting chimeric antigen receptor T cells as an emerging therapy in neuroimmunological diseases. **The Lancet Neurology**, v. 23, n. 6, p. 615–624, 15 maio 2024.

ALVES, C.; N. COLLONGUES. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. **Revue Neurologique**, v. 174, n. 6, p. 458–470, 1 jun. 2018.

ANDERSON, M.; LEVY, M. Advances in the long-term treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 16, 1 fev. 2024.

BRUSCOLINI, A. et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, n. 3, p. 195–200, 12 jan. 2018.

CHAN, K.-H.; LEE, C.-Y. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8638–8638, 11 ago. 2021.

CORTESE, R. et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. **Neurology**, v. 100, n. 3, 3 out. 2022.

DING, J. et al. Telitacicept following plasma exchange in the treatment of subjects with recurrent neuromyelitis optica spectrum disorders: A single-center, single-arm, open-label study. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 28, n. 10, p. 1613–1623, 18 jul. 2022.

DUAN, T. et al. Affinity-matured “aquaporin-4” anti-aquaporin-4 antibody for therapy of seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. **Neuropharmacology**, v. 162, p. 107827–107827, 22 out. 2019.

EDGAR CARNERO CONTENTTI; CORREALE, J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. **Journal of Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, 16 set. 2021.

FARDIN NABIZADEH et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 105, p. 37–44, 6 set. 2022.

GIULIA CEGLIE et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Neuromyelitis Optica-Spectrum Disorders (NMO-SD): State-of-the-Art and Future Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 15, p. 5304–5304, 26 jul. 2020.

GOLFINOPOULOU, Rebecca; GIUDICELLI, Véronique; MANSO, Taciana; KOSSIDA, Sofia. Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. **Revista Brasileira de Imunologia**, v. 34, n. 2, p. 123-134, 2024

HELD, F.; KLEIN, A.-K.; ACHIM BERTHELE. Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New? **ImmunoTargets and Therapy**, v. Volume 10, p. 87–101, 1 mar. 2021.

HOLMØY, T. et al. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 12, p. 4522–4536, 3 out. 2020.

INGO KLEITER; GOLD, R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. **Neurotherapeutics**, v. 13, n. 1, p. 70–83, 23 nov. 2015.

JULIEN RATELADE; A.S. VERKMAN. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 44, n. 9, p. 1519–1530, 18 jun. 2012.

KAEGI, C. et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Atacicept in Treating Immune-Mediated Disorders. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 24 mar. 2020.

KELLER, C. W. et al. Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 5755, 28 maio 2021.

KRZYSZTOF SELMAJ; IGOR SELMAJ. Novel emerging treatments for NMOSD. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 53, n. 5, p. 317–326, 30 out. 2019.

KÜMPFEL, T. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. **Journal of Neurology**, v. 271, n. 1, p. 141–176, 7 set. 2023.

LANA-PEIXOTO, M. A.; DAGOBERTO CALLEGARO. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 10, p. 807–813, 1 out. 2012.

LIU, Y. et al. Bruton's tyrosine kinase-bearing B cells and microglia in neuromyelitis optica spectrum disorder. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, 21 dez. 2023.

LODA, E. et al. Can Immune Tolerance Be Re-established in Neuromyelitis Optica? **Frontiers in Neurology**, v. 12, 20 dez. 2021.

LUO, W. et al. Remyelination in neuromyelitis optica spectrum disorder is promoted by edaravone through mTORC1 signaling activation. **Glia**, v. 71, n. 2, p. 284–304, 12 set. 2022.

MA, X. et al. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. **Journal of Neuroimmunology**, v. 348, p. 577387–577387, 8 set. 2020.

MANDLER, R. N. Neuromyelitis optica — Devic's syndrome, update. **Autoimmunity Reviews**, v. 5, n. 8, p. 537–543, 22 mar. 2006.

MARCO AURÉLIO LANA-PEIXOTO; DAGOBERTO CALLEGARO. The expanded spectrum of neuromyelitis optica: evidences for a new definition. **Arquivos De Neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 10, p. 807–813, 1 out. 2012.

MARCO AURÉLIO LANA-PEIXOTO. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 1, p. 120–138, 1 mar. 2008.

PAPADOPOULOS, M. C.; BENNETT, J. L.; VERKMAN, A. S. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 9, p. 493–506, 12 ago. 2014.

PEREIRA, W.; ANA PAULA KALLAUR; DAMACIO RAMÓN KAIMEN-MACIEL. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 355, n. 1-2, p. 7–17, 31 maio 2015.

PITTOCK, S. J. et al. Neuromyelitis Optica and Non–Organ-Specific Autoimmunity. **Archives of Neurology**, v. 65, n. 1, 1 jan. 2008.

QIAO, H. et al. Changes in the BTK/NF-κB signaling pathway and related cytokines in different stages of neuromyelitis optica spectrum disorders. **European Journal of Medical Research**, v. 27, n. 1, 21 jun. 2022.

QIN, C. et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, 4 jan. 2023.

SALLES, Gilles; BARRETT, Martin; FOÀ, Robin; MAURER, Joerg; O'BRIEN, Susan; VALENTE, Nancy; WENGER, Michael; MALONEY, David G. Rituximab in B-Cell

Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, p. 2232–2273, 2017.

SAWALHA, Y.; BOND, D. A.; ALINARI, L. Evaluating the Therapeutic Potential of Zanubrutinib in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Evidence to Date. **OncoTargets and Therapy**, v. Volume 13, p. 6573–6581, jul. 2020.

SHERMAN, E.; HAN, M. H. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 17, n. 11, 3 out. 2015.

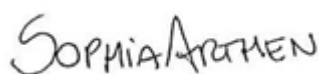
SINNATHAMBY, E. S. et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 3, p. 814–827, 7 jan. 2023.

TREBST, C. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). **Journal of Neurology**, v. 261, n. 1, p. 1–16, 23 nov. 2013.

VU, Tuan; WIENDL, Heinz; KATSUNO, Masahisa; REDDEL, Stephen W; HOWARD JR, James F. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 34, n. 2, p. 123-134, 2024.

WALISZEWSKA-PROSÓŁ, M. et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treatment—Current and Future Prospects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 2801–2801, 10 mar. 2021.

10. Anexos



14/10/2024

Data e assinatura do aluno(a)



14/10/2024

Data e assinatura do orientador