

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM USO DE DROGA MODIFICADORA DE DOENÇA

**Fernanda Groppe Nogueira Herculano,¹ Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos,¹
Regina Maria Papais Alvarenga,¹ Fabiana dos Santos Carolino Firma Pereira¹**

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica que em sua história natural invariavelmente apresenta grande risco de acúmulo de incapacidades. Uma vez instituído tratamento seu curso clínico pode ser modificado e os desfechos atenuados. Com o avanço das pesquisas e o crescente número de tratamentos disponíveis para a EM, torna-se essencial pesar o risco versus benefício na escolha da DMD. Pacientes com EM geralmente apresentam risco aumentado de infecções, uma vez que a maioria dos fármacos interfere no funcionamento do sistema imunológico, reduzindo sua capacidade de combater agentes infecciosos. Dessa forma é fundamental lembrar desse risco, já que as infecções podem provocar agravo a saúde do paciente.

Objetivos: Este trabalho tem como objetivo identificar por revisão sistemática da literatura a prevalência de infecções em pacientes com esclerose múltipla em uso de droga modificadora de doença.

Metodologia: Foram selecionados 20 artigos dentre 5521 encontrados em 4 bancos de dados (SciELO, Embase, Pubmed e LILACS). Foram incluídos os artigos originais, cujas publicações ocorreram até dezembro de 2020, cuja temática descrevesse em seus resultados as infecções em pacientes com EM, relacionada às DMDs, sendo estas: Acetato de glatirâmer, beta-interferon, fingolimode, natalizumabe, dimetil fumarato, teriflunomida, aleutuzumabe, Ocrelizumabe, Cladribina. Este estudo incluiu casuísticas com amostras constituídas por indivíduos com idade superior a 18 anos.

Resultados: Dos 20 artigos foram selecionados sendo 8 estudos abertos e 12 artigos pivotais de fase 3 e extensão. Leucoencefalopatia multifocal progressiva foi a infecção relatada em 20% dos estudos, sendo relacionada ao uso de Natalizumab na maior parte deles. A infecção pela dengue foi tema de 1 estudo brasileiro, de 2016. Infecção do trato respiratório superior foi o tipo mais prevalente, correspondendo ao tipo principal de infecção em 8/20 artigos. Infecção urinária vem em seguida como o tipo mais prevalente.

Conclusão: O perfil de risco do paciente deve ser avaliado ao se iniciar um tratamento com DMD. Naqueles em que não for possível correr qualquer risco, devem ser consideradas as drogas de primeira linha. Mas quando houver a possibilidade e o paciente tiver indicação do uso, o perfil de segurança observado e o benefício em termos de redução de surtos apoiam o uso das drogas de ação mais potente para aqueles pacientes com doenças graves e altamente ativas.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Drogas modificadoras de doença; Infecção.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease that in its natural history invariably presents a high risk of accumulating disabilities. Once the treatment is instituted, its clinical course can be modified and the outcomes attenuated. With the advancement of research and the growing number of treatments available for MS, the risk against benefit in choosing DMD becomes essential. Patients with MS usually have an increased risk of infection, since most drugs interfere with the functioning of the immune system, due to their ability to fight infectious agents. Thus, it is essential to remember the risk, since infections can cause harm to the patient's health.

Objectives: This study aims to identify, through a systematic review of the literature, the prevalence of diseases in patients with multiple sclerosis using a disease-modifying drug.

Methodology: 20 articles were selected from 5521 found in 4 databases (SciELO, Embase, Pubmed and LILACS). Original articles were included, publications occurred until December 2020, whose theme describes in its results as infections in patients with MS, related to DMDs, which are: Glatiramer acetate, beta-interferon, fingolimod, natalizumab, dimethyl fumarate, teriflunomide, alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribine. This study includes cases with women over 18 years old.

Results: Of the 20 articles selected, 8 open studies and 12 pivotal articles of phase 3 and extension. Progressive multifocal leukoencephalopathy was the infection reported in 20% of the studies, being related to the use of Natalizumab in most of them. Infection with dengue was the subject of 1 Brazilian study in 2016. Infection of the upper respiratory tract was the most prevalent type, corresponding to the main type of infection in 8/20 articles. Urinary tract infection comes next as the most prevalent type.

Conclusion: The patient's risk profile should be assessed when starting treatment with DMD. In those where it is not possible to take any risk, first-line drugs should be considered. But when there is a possibility and the patient has an indication of the use, the observed safety profile and the benefit in terms of reducing outbreaks support the use of the most potent drugs for patients with serious and highly active diseases.

¹ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. E-mail: nogueira_fernanda@yahoo.com

Keywords: Multiple sclerosis; Disease-modifying drugs; Infection.

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, autoimune, e neurodegenerativa, caracterizada pela presença de múltiplas áreas de inflamação crônica, e degeneração axonal primária ou secundária do Sistema Nervoso Central (SNC), com variáveis graus de remielinização (McNICHOLAS et al., 2018).

3 OBJETIVO DO ESTUDO

Identificar por revisão sistemática da literatura a prevalência de infecções em pacientes com esclerose múltipla em uso de droga modificadora de doença.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA: EPIDEMIOLOGIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EVOLUTIVAS

A EM é uma doença auto-imune e crônica do SNC que cursa com inflamação, desmielinização e perda axonal desde os estágios iniciais da doença. Acomete principalmente adultos a partir da segunda década de vida e caucasianos, com predomínio no sexo feminino. Em muitos países, é a principal causa de incapacidade não traumática em adultos jovens.

4.2. IMUNOLOGIA DA ESCLEROSE MULTIPLA E ALVOS TERAPEUTICOS

Em torno de duas décadas atrás, não existia nenhuma medicação capaz de reduzir ou interromper o processo fisiopatológico de inflamação e neurodegeneração da EM.

4.3 Imunomoduladores:

4.3.1 Interferon beta (IFN-β)

Os interferons foram as primeiras medicações aprovadas para tratar EM, em 1993, e são conhecidos por suas potentes propriedades anti-virais (Pestka S, 1987). São encontrados em 3 formulações para o tratamento da esclerose múltipla: Rebif® 44mcg uso SC 3x por semana, Avonex® 30mcg uso IM 1x por semana, Betaferon® 0,25mg SC em dias alternados.

4.3.2 Acetato de glatirâmer

O Acetato de Glatirâmer (Copaxone®) é um imunomodulador que foi aprovado para uso em 1996. A dose recomendada para uso é 40mg, aplicada no subcutâneo, 3x por semana. Atua diminuindo a expressão de moléculas da classe II do MHC, desativando monócitos e macrófagos, deslocando o perfil de citocinas do eixo pró-inflamatório (TH1) para um eixo anti-inflamatório (TH2); consequentemente, pode exercer efeitos neuroprotetores.

4.4 Drogas Orais

4.4.1 Teriflunomida

A teriflunomida (Aubagio ®), é uma terapia oral para EMRR e está disponível desde 2012. Se apresenta sob a forma de comprimidos de 14mg, devendo ser tomada 1x ao dia.

4.4.2 Fingolimode

O fingolimode (Gilenya®) surgiu como a primeira medicação oral liberada para o tratamento da EMRR (Kappos et al., 2015) e aprovado pela Anvisa em 2011. Se apresenta na forma de comprimidos de 0,5mg, que devem ser ingeridos diariamente 1x ao dia.

A linfopenia é um efeito colateral comum aos pacientes em uso de fingolimode, pois seu mecanismo de ação resulta em redistribuição linfocitária, com retenção dos linfócitos CCR7+ e, consequente redução da sua circulação periférica (NOVARTIS BIOCIÊNCIAS SA, 2019).

4.5.2 Alemtuzumabe

O Alemtuzumabe (Lemtrada®) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52. Sua apresentação é na forma de solução injetável contendo 10mg/ml.

5 METODOLOGIA

5.1 Fontes de informação e estratégia de pesquisa

A questão de pesquisa: qual a prevalência de infecções em pacientes com EM em uso de DMD? Foi respondida a partir da estratégia PICO (13), onde (P-População: Pacientes com esclerose múltipla/grupo de pessoas; I-Intervenção: Pacientes sob intervenção de drogas

modificadoras de doença, sendo elas aprovadas pelos principais órgãos reguladores de saúde: Anvisa, EMA (Agência europeia de medicamentos) e FDA (Administradora de alimentos e medicamentos nos EUA), O- Outcome: Frequência e tipo de infecções ocorridas com a população durante o tratamento.

5.2 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos os artigos originais, cujas publicações ocorreram até dezembro de 2020, cuja temática descrevesse em seus resultados as infecções em pacientes com EM, relacionada às DMD. Foram incluídos os artigos originais, cujas publicações ocorreram até dezembro de 2020, cuja temática descrevesse em seus resultados as infecções em pacientes com EM, relacionada às DMDs, sendo estas sendo estas: Acetato de glatirâmer, beta-interferon, fingolimode, natalizumabe, dimetil fumarato, teriflunomida, alemtuzumabe, Ocrelizumabe, Cladribina. Este estudo incluiu casuísticas com amostras constituídas por indivíduos com idade superior a 18 anos.

5.3 Seleção dos artigos e processo de coleta de dados

Os artigos identificados em mais de um banco de dados foram considerados apenas uma vez. Os artigos completos foram obtidos quando não havia informações suficientes para a análise detalhada do título e resumo. Posteriormente, os textos completos foram armazenados e catalogados em um banco digitalizado, a saber, os que preencheram os critérios de inclusão. Foram identificados 5521 artigos nas bases de dados descritas anteriormente, sendo 1172 artigos no Pubmed, 1215 artigos no LILACS, 1329 no SciELO e 1205 no Embase.

Um total de 20 artigos foram incluídos, conforme explicitado na figura 1.

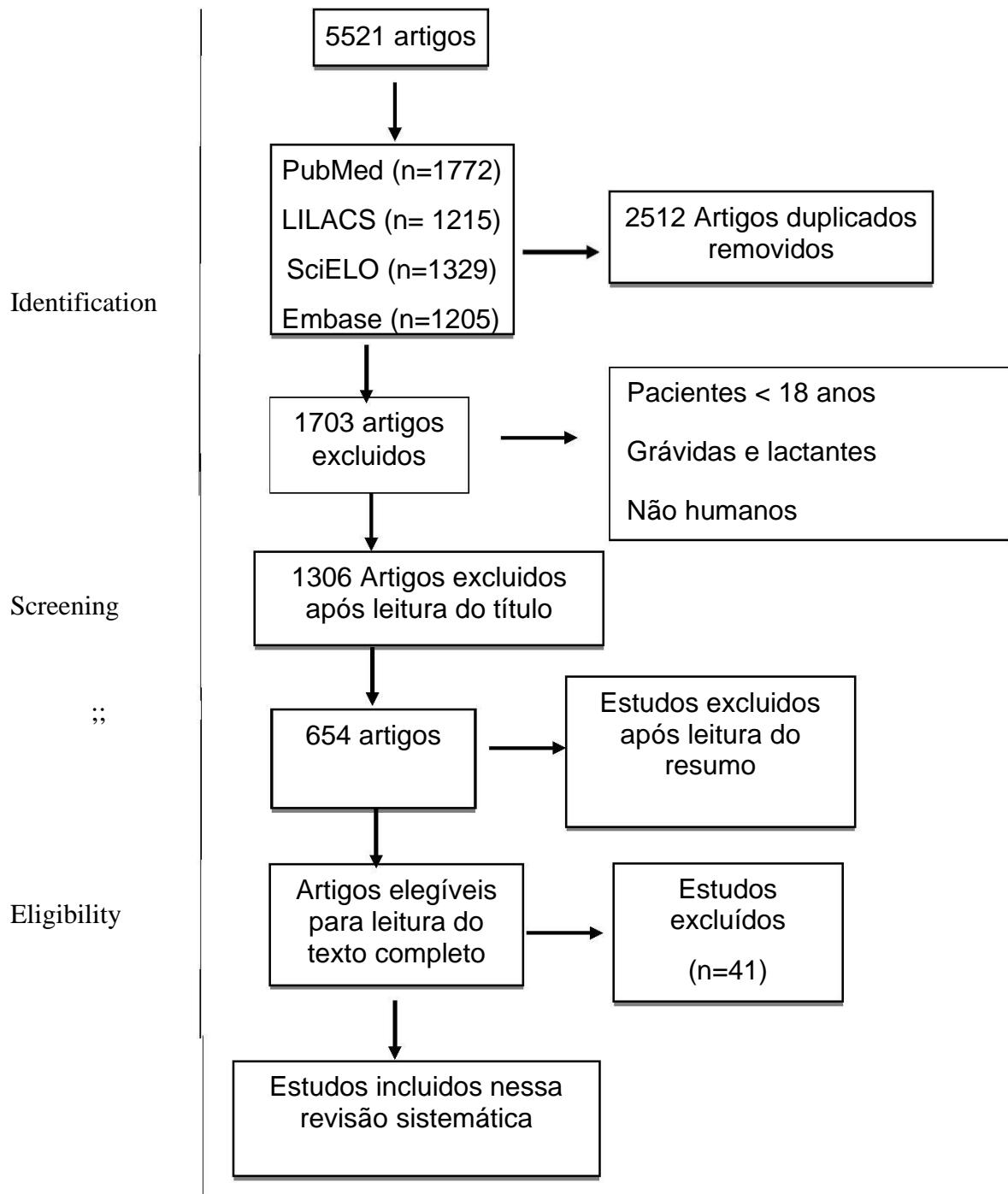


Figura 1 Diagrama de fluxo de identificação do estudo

6 RESULTADOS

Esta revisão sistemática, cujo objetivo principal foi a identificação da prevalência de infecções em pacientes com EM em uso de DMD, identificou um total de 20 estudos publicados e disponíveis nos bancos de dados (Fig.1). As características gerais dos artigos selecionados foram listadas nas Tabelas 2 e 3.

Conforme mostra a tabela 7 houve 5 estudos pivotais fase 3 e extensão que compararam duas DMD. Nos demais, houve a comparação do placebo com uma DMD específica. Com relação ao tempo de doença, esse dado não estava disponível em 5 estudos. O tempo médio de duração da doença girou em torno de 6 a 8 anos, em média. Quanto ao tempo de exposição à DMD, a maioria foi de 2 anos, com exceção dos estudos de extensão, que duraram até 8 anos.

Autor	Ano	Periódico	Local do estudo	Desenho do estudo
<u>Ann M. Arvin</u>	<u>2014</u>	<u>Jama Neurology</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Yara Dadalti Fragoso</u>	<u>2016</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Brasil</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Yasuo Oshima</u>	<u>2017</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Japão</u>	<u>Observacional</u>
Zoé LE van Kempen	2017	Multiple Sclerosis Journal	Holanda	Coorte
José Maria Andreas Wijnands	2018	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Canadá	Coorte
Gustavo Luna	2019	Jama Neurology	Suécia	Coorte
<u>Kira Blankenbach</u>	<u>2019</u>	<u>Neurology</u>	<u>Alemanha</u>	<u>Retrospectivo</u>
K. Allen-Philbey	2019	Multiple Sclerosis Journal	Inglaterra	Coorte

Tabela 2: Características dos estudos abertos selecionados

Tabela 3: Características dos estudos pivotais de fase 3 e extensão selecionados

Autor	Ano	Total de Participantes	Etnia	Forma clínica da doença	EDSS média (+- SD)
G C Ebers	1998	560 pacientes	Não disponível	EMRR	0-5
Chris H. Polman, M.D	2006	942 pacientes: 627 natalizumabe e 315 placebo	1798 brancos; 86 outros	EMRR	0-5
Alasdair J Coles	2008	107 pacientes usando Interferon Beta-1a; 108 pacientes usando Alemtuzumab 12-mg; 108 pacientes usando Alemtuzumabe 24-mg	96% Brancos em uso de IFN / 94% Brancos em uso de Alemtuzumabe	EMRR	Alemtuzumabe 2; IFN 2
Ludwig Kappos, M.D	2010	418 no grupo Placebo; 429 pacientes usando Fingolimode 1.25 mg; 425 pacientes usando Fingolimode 0.5 mg	Não disponível	EMRR	IFN: 1.9 ± 0.83 / Alemtuzumabe 12MG: 1.9 ± 0.74 / Alemtuzumabe 24MG: 2.0 ± 0.73
Gavin Giovannoni, M.B	2010	437 no grupo Placebo; 433 tomando Cladribine 3.5 mg/kg; 456 tomando Cladribina 5.25 mg/kg	1300 brancos; negros 7; outros 19	EMRR	Placebo: 2.9 ± 1.3 / Cladribine 3.5 mg/kg: 2.8 ± 1.2 / Cladribina 5.25 mg/kg: 3.0 ± 1.4
Paul O'Connor, M.D	2011	Placebo (N=363); Teriflunomida 7 mg (N=366); Teriflunomida 14 mg (N=359)	Brancos 899 / Outra:43	EMRR	Placebo: 2.68 ± 1.34 / Teriflunomida 7MG: 2.68 ± 1.34 / Teriflunomida 14MG: 2.67 ± 1.24
Jeffrey A Cohen	2012	187 pacientes usando IFN + 376 pacientes usando Alemtuzumabe	Brancos: IFN: 180 (96%) / Alemtuzumabe: 352 (94%)	EMRR + EMSP + EMPP	2
Alasdair J Coles	2012	202 pacientes usando Interferon beta 1a; 426 pacientes usando Alemtuzumab 12 mg; 170 pacientes usando Alemtuzumab 24 mg	Brancos: IFN: 187 (93%) / Alemtuzumabe 12MG 385 (90%) / Alemtuzumabe 24MG 142 (84%)	EMRR	2,7
Robert J. Fox, M.D	2012	363 pacientes no grupo Placebo; 359 pacientes usando DMF 2x/dia; 345 pacientes usando DMF 3x/dia, 350 pacientes usando Acetato de glatirâmer	Brancos: 1191; Asiáticos 107; Negros 27	EMRR	2,7
Omar Khan, MD	2013	1404	Brancos: 1371 / negros 15 / asiáticos 2 / nativos 1	EMRR	Acetato de glatirâmer: 2.8 (1.2) / Placebo 2.7 (1.2)
S.L. Hauser	2016	OPERA I Trial Ocrelizumabe (N=410); Interferon Beta-1a (N=411) / OPERA II Trial: Ocrelizumabe (N=417) Interferon Beta-1a (N=418)	Não disponível	EMRR + EMSP	OPERA I: Ocrelizumabe: 2.86 ± 1.24 , IFN: 2.75 ± 1.29 / OPERA II: Ocrelizumabe: 2.78 ± 1.30 ; IFN: 2.84 ± 1.38
Gavin Giovannoni	2018	806 pacientes	787 brancos	EMRR	2.5 em todos os grupos / 3 do grupo placebo no CLARITY seguido por cladribina 3.5mg/kg no CLARITY Extensão

Tabela 5: Características clínicas dos pacientes dos estudos pivotais fase 3 e extensão

Autor	Ano	Droga Modificadora de Doença em uso durante a ocorrência de infecção	Tempo de doença (Em anos, média (+- SD)	Uso prévio de DMD	Tempo de exposição à droga (média)	Infecção	Frequência de infecção
Ann M. Arvin	2014	Fingolimode	Não disponível	Não disponível	Nos estudos FREEDOMS, TRANSFORMS, e FREEDOMS II: 4 anos; no estudo de extensão fase 2: 7 anos	Herpes zoster	Acometimento pele: 1,7%; 0,1% disseminado; 0,1% oftálmico, 2 casos fatais (VZV primário disseminado e outro reativação de VZV)
'1QC	2016	Fingolimode e Natalizumabe	Não disponível	Não disponível	Pelo menos 6 meses	Dengue	15 casos
Yasuo Oshima	2017	Natalizumabe, Fingolimode, Dimetil Fumarato, Dalfampridrine, Rituximabe, Acetato de glatirâmer, Interferon	Não disponível	Não disponível	1463 dias para Natalizumabe e 178 para os outros	LEMP	0,78%

Zoé LE van Kempen	2017	Natalizumabe	Não disponível	Não disponível	Natalizumabe: 43 (14–76) meses e Controle: 106 (83–124) meses	LEMP	5 casos
José Maria Andreas Wijnands	2018	Interferon, Acetato de Glatirâmer, Fingolimode, Natalizumabe, Dimetil fumarato	Não disponível	Não disponível	8,5 anos	ITRS, ITU, Bronquite, Infecção de pele, Pneumonia	84,9% Infecção que buscou consulta médica e 10,7% infecções que necessitaram internação
Gustavo Luna	2019	Interferon, Acetato de Glatirâmer, Fingolimode, Natalizumabe ou Rituximabe	Interferon e Acetato de glatirâmer: 6,2 anos; Fingolimod 8,8 anos; Natalizumabe 5,8 anos; Rituximabe 8,7 anos	Interferon e Acetato de glatirâmer: 5,7% sim; Fingolimode 87,4% sim; Natalizumabe 68,4% sim; Rituximabe: 76,3% sim	IFN e copaxone: 4 anos; Fingolimod 4 anos; Natalizumabe 3 anos; RTX 2 anos	Infecções sérias (não denomina qual) e LEMP	Infecções sérias (não denomina qual): IFN e copaxone: 8,9%, Fingolimode 14,3%, Natalizumabe 11,4%, RTX 19,7%, população geral 5,2%. LEMP 2 casos
Kira Blankenbach	2019	Natalizumabe	Não disponível	Sim, em 136 pacientes	50.4 ± 2.3 (número de infusões)	LEMP	142 casos
K. Allen-Philbey	2019	Alentuzumabe	9,25 +/- 6,9 anos	Não disponível	Não disponível	ITU	19%

Tabela 6:

Autor	Ano	Droga Modificadora de Doença em uso durante a ocorrência de infecção	Tempo de doença (Em anos, média (+- SD)	Uso prévio de DMD	Tempo de exposição à droga (média)	Infecção	Frequência de infecção
Jeffrey A Cohen	2012	Alemtuzumabe e Interferon	Não disponível	Não disponível	1 ano	Nasofaringite, ITU, HSV, ITRS, BK disseminada, infecção dentária, infecção uterina, HAV	Nasofaringite 13% IFN E 20% ALEN, ITU 4% IFN E 17% ALEN, HSV: 2% IFN E 16% ALEN, ITRS: 13% IFN E 15% ALEN, BK disseminada <1% ALEN, infecção dentária <1% ALEN, infecção uterina <1% ALEN, HAV 1% IFN
Alasdair J Coles	2012	Alemtuzumabe e Interferon	Não disponível	Não disponível	1 ano	Nasofaringite, ITU, HSV, ITRS, sinusite, gripe	Nasofaringite 24% IFN, 29% ALEN 12MG E 32% ALEN 24MG; ITU 11% IFN, 21% ALEN 12MG E 23% ALEN 24MG, HSV 4% IFN, 16% ALEN 12MG E 16% ALEN 24MG, ITRS 12% IFN, 16% ALEN 12MG E 21% ALEN 24MG, sinusite 10% IFN, 13% ALEN 12MG E 12% ALEN 24MG, gripe 5% IFN, 9% ALEN 12MG E 11% ALEN 24MG
G C Ebers	1998	Interferon	Interferon 22mcg: 5,44 (3–11,2); Interferon 44mcg: 6,44 (2,9-10,3)	Placebo: 142 (32.5%); Interferon 22mcg: 113 (26.1%); Interferon 44mcg: 147 (32.2%)	2 anos	Infecções e infestações (Não denomina o tipo)	0
Chris H. Polman, M.D	2006	NATALIZUMABE	Não disponível	Não disponível	2 ANOS	ITU, ITRI, gastroenterite, vaginite, tonsilite, nasofaringite, gripe, ITRS, ITU, Faringite	ITU: Natalizumabe: 20%, Placebo: 17%, ITRI: Natalizumabe: 17%, Placebo: 16%, gastroenterite: Natalizumabe: 11%, Placebo: 9%, vaginite: Natalizumabe: 10%, Placebo: 6%, tonsilite: Natalizumabe: 7%, Placebo: 5%, nasofaringite: Natalizumabe: 32%, Placebo: 33%, gripe: Natalizumabe: 17%, Placebo: 16%, ITRS: Natalizumabe: 13%,

							Placebo: 15%, ITU: Natalizumabe: 13%, Placebo: 12%, Faringite: Natalizumabe: 12%, Placebo: 10%
Alasdair J Coles	2008	Alentuzumabe e Interferon	Não disponível	Não disponível	3 anos	Gastroenterite, bronquite, celulite, vaginite, VZV, varicela, apendicite, cervicite, meningite por listeria, meningite viral, ITU, HSV, ITRS, ITRI, vaginite, sinusite, gripe	gastroenterite: IFN: zero e Alent 12mg 0,9% e 24mg: 0,9%; bronquite: IFN zero e Alent 12mg zero e Alent 24mg 0,9%, celulite: IFN zero e Alent 12mg zero e Alent 24mg 0,9%; cervicite: IFN zero e Alent 12mg 0,9% e Alent 24mg zero; Meningite por Listeria: IFN zero e Alent 12mg zero e Alent 24mg 0,9%; Meningite viral: IFN zero e Alent 12mg zero e Alent 24mg 0,9%; Varicela: IFN zero e Alent 12mg 0,9% e Alent 24mg zero; apendicite: IFN 0,9% e Alent 12mg zero e Alent 24mg zero; ITU: IFN: 12,1% e Alent 12mg 9,3% e 24mg: 13,9%, HSV: IFN: 2,8% e Alent: 12mg 8,3% e 24mg 8,3%, ITRS: IFN: 27,1% e Alent 12mg 44,4% e 24mg: 50,9%; ITRI: IFN: 1,9% e Alent 12mg 11,1% e 24mg: 13,9%, vaginite: IFN: e Alent: 12mg 0,9% e 24mg, sinusite: IFN: e Alent: 12mg 0,9% e 24mg, gripe: IFN: 5,6% e Alent 12mg 9,3% e 24mg: 3,7%; VZV: IFN: 0,9% e Alent 12mg 1,9% e 24mg 5,6%

Ludwig Kappos, M.D	2010	Fingolimode	Fingolimode 1,25mg: 8.4±6.9 / Fingolimode 0,5mg 8.0±6.6 / Placebo: 8.1±6.4	Não disponível	2 ANOS	ITRS, nasofaringite, sinusite, faringite, gripe, ITRI, bronquite, pneumonia, HSV, ITU	ITRS: Fingolimode 1,25mg: 48% Fingolimode 0,5mg: 49,9%; Placebo: 50,5%; Nasofaringite: Fingolimode 1,25mg: 26,1% Fingolimode 0,5mg: 27,1%; Placebo: 27,5%, Sinusite: Fingolimode 1,25mg: 6,3% Fingolimode 0,5mg: 6,6%; Placebo: 4,5%; Faringite: Fingolimode 1,25mg: 5,8% Fingolimode 0,5mg: 6,4%; Placebo: 5,7%; gripe Fingolimode 1,25mg: 9,3% Fingolimode 0,5mg: 12,9%; Placebo: 9,8%; ITRI: Fingolimode 1,25mg: 11,4% Fingolimode 0,5mg: 9,6%; Placebo: 6%, bronquite: Fingolimode 1,25mg: 9,1% Fingolimode 0,5mg: 8%; Placebo: 3,6% pneumonia: Fingolimode 1,25mg: 1,9% Fingolimode 0,5mg: 0,9%; Placebo: 0,7%; HSV: Fingolimode 1,25mg: 5,8% Fingolimode 0,5mg: 8,7%; Placebo: 7,9%; ITU Fingolimode 1,25mg: 4,9% Fingolimode 0,5mg: 8% Placebo: 11,2%
Gavin Giovannoni, M.B	2010	Cladribina	Não disponível	Placebo: 142 (32.5%) / Cladribina 3,5mg: 113 (26.1%)/ Cladribina 5,25mg: 147 (32.2%)	8 anos	Nasofaringite, ITRI	Nasofaringite: Placebo: 12,9%; Cladribina 3,5mg: 14,4%; 5,25mg: 12,8%; dose combinada: 13,6%, ITRI: Placebo: 9,7%; Cladribina 3,5mg: 12,6%; 5,25mg: 11,5%; dose combinada:12 %
Paul O'Connor, M.D	2011	Teriflunomida	Placebo: 8.6±7.1 / Teriflunomida 7mg: 8.8±6.8 / Teriflunomida 14mg: 8.7±6.7	Não disponível	2,25 anos	ITU, gripe e nasofaringite	ITU: Placebo: 9,7%, Teriflunomida 7mg: 7,3%, Teriflunomida 14mg: 10,3%, gripe: Placebo: 10%, Teriflunomida 7mg: 9,2%, Teriflunomida 14mg: 12%, Nasofaringite: Placebo: 27,2%, Teriflunomida 7mg: 25,5%, Teriflunomida 14mg: 26%

Robert J. Fox, M.D	2012	Dimetil fumarato e Copaxone	Não disponível	sim	2 anos	Nasofaringite, ITU, ITRS, gastroenterite, celulite	Nasofaringite: Placebo:16 %,DMF 2x/d: 17%, DMF 3x/d: 18%, Copaxone: 15%; ITU: Placebo: 12%,DMF 2x/d: 14%, DMF 3x/d: 12%, Copaxone: 13%;, ITRS: Placebo: 9%,DMF 2x/d: 10%, DMF 3x/d: 14%, Copaxone: 8%; gastroenterite: Placebo: zero, DMF 2x/d: <1, DMF 3x/d: <1, Copaxone: zero; Celulite: Placebo: zero, DMF 2x/d: <1, DMF 3x/d: <1, Copaxone: zero
Omar Khan, MD	2013	Acetato de glatirâmer	Acetato de Glatirâmer: 7.7 (6.7) / Placebo 7.6 (6.4)	Acetato de glatirâmer: sim 128 (13,6%) / 63 placebo (13,7%)	1 ano	ITU, ITRS, nasofaringite	ITU: Copaxone: 4,9%, Placebo: 5% , ITRS: Copaxone: 4,5%, Placebo: 5,4%, nasofaringite: Copaxone: 10,6%, Placebo: 8,5%
S.L. Hauser	2016	Ocrelizumabe e Interferon	Não disponível	Não disponível	8 anos	Sepse	Um caso
Gavin Giovannoni	2018	Cladribina	Não disponível	Não disponível	2 anos	ITRS, Nasofaringite, gripe, bronquite, ITU	ITRS: 9,1%, Nasofaringite: 16%, gripe 9,6%, bronquite 5,3%, ITU: 7,4%

Tabela 7: Tipos de infecções observadas nos estudos pivotais fase 3 e extensão.

Legendas:

ITRS = Infecção do trato respiratório superior

HAV = Hepatite A

BK = Tuberculose

ITRI = Infecção do trato respiratório inferior

HSV = Infecção por herpes simples

VZV = Varicela zoster

7 DISCUSSÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica que em sua história natural invariavelmente apresenta grande risco de acúmulo de incapacidades. Uma vez instituído tratamento seu curso clínico pode ser modificado e os desfechos atenuados. Com o avanço das pesquisas e o crescente número de tratamentos disponíveis para a EM, torna-se essencial pesar o risco versus benefício na escolha da DMD. O tratamento deve ser sempre individualizado e definido pelas características do paciente, pelo seu fenótipo de doença, levando em consideração suas comorbidades, e aspectos clínicos. O objetivo é instituir um efeito benéfico pelo controle de 3 pontos: surtos, progressão e atividade radiológica. Para isso, a escolha do medicamento deve considerar a eficácia, mas também a segurança de seu uso.

Caso se suspeite de LEMP, o fingolimode deve ser imediatamente descontinuado com posterior confirmação do diagnóstico (Agency, 2015; Melorose, Perroy e Careas, 2015).

Embora os efeitos do fingolimode no sistema imunológico sejam incomparáveis às mudanças imunológicas associadas à AIDS, várias doenças definidoras de AIDS ocorreram em pacientes em fingolimode: histoplasmose (Swanson et al., 2016), casos de meningite criptocócica (Grebenciucova E et al., 2016), e casos de LEMP sem exposição ao natalizumabe. Além disso, um caso de reativação de HCV foi relatado recentemente (Tagawa A et al., 2016)

Em ensaios clínicos, além de uma taxa ligeiramente aumentada de infecções respiratórias inferiores e infecções por vírus do herpes, a incidência geral de infecções não foi significativamente diferente entre os pacientes que tomavam fingolimode e placebo (Cohen JA, 2010).

As infecções por vírus herpes foram relatadas em proporções semelhantes de pacientes nos grupos do estudo. Dois casos de infecção por herpes vírus foram classificados como eventos adversos graves: um caso de herpes genital e um caso de herpes simplex labial.

8 CONCLUSÃO

A grande maioria dos pacientes em tratamento com DMD que apresenta quadros infecciosos, esses são caracterizados como leves e benignos. Infecções graves como tuberculose disseminada, casos fatais por varicela zoster, meningite por Listeria e leucoencefalopatia multifocal progressiva, representaram a minoria dos relatos de infecção.

REFERÊNCIAS

- GREBENCIUCOVA, E.; PRUITT, A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17:88
- TYLER, KL. Fingolimod and risk of varicella-zoster virus infection: back to the future with an old infection and a new drug. *JAMA Neurology.* 2015;72(1):10-3;
- GREBENCIUCOVA, E; BERGER, JR. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(8):1.
- RIECKMANN, P et al. Haematological effects of interferon-beta-1a (Rebif) therapy in multiple sclerosis. *Drug saf.* 2004; 27(10):745-56;
- SPADARO, M et al. Biological activity of glatiramer acetate on Treg and anti-inflammatory monocytes persists for more than 10years in responder multiple sclerosis patient. *Clin Immunol.* 2017;
- COMI, G et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;5:97-104;
- BELLIZZI, A; NARDIS, C; ANZIVINO, E et al. Human polyomavirus JC reactivation and pathogenetic mechanisms of progressive multifocal leukoencephalopathy and cancer in the era of monoclonal antibody therapies. *J Neurovirol.* 2012;18:1-11;
- STÜVE, O et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006;63(10):1383-7
- ARVIN, AM et al. Varicella-zoster vírus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendation for management. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):31-9.
- COLES, A; DEANS, J; COMPSTON A. Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from bedside for the bench. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;106:270-4.

POLMAN, C.; O'CONNOR, P.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; MILLER, D.; PHILLIPS, T.; LUBLIN, F.; GIOVANNONI, G.; WAJGT, A.; TOAL, M.; LYNN, F.; PANZARA, A.; SANDROCK, W. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 354, p. 899- 910, 2006.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; BANWELL, B.; CLANET, M.; COHEN, J.A.; FILIPPI, M.; FUJIHARA, K.; HAVRDOVA, E.; HUTCHINSON, M.; KAPPOS, L.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.*, [S.l.], v. 69, n. 2, p. 292-302, 2011.

Autor	Ano	Periódico	Local do estudo	Desenho do estudo
<u>Ann M. Arvin</u>	<u>2014</u>	<u>Jama Neurology</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Yara Dadalti Fragoso</u>	<u>2016</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Brasil</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Yasuo Oshima</u>	<u>2017</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Japão</u>	<u>Observacional</u>
<u>Zoé LE van Kempen</u>	<u>2017</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Holanda</u>	<u>Coorte</u>
<u>José Maria Andreas Wijnands</u>	<u>2018</u>	<u>J Neurol Neurosurg Psychiatry</u>	<u>Canadá</u>	<u>Coorte</u>
<u>Gustavo Luna</u>	<u>2019</u>	<u>Jama Neurology</u>	<u>Suécia</u>	<u>Coorte</u>
<u>Kira Blankenbach</u>	<u>2019</u>	<u>Neurology</u>	<u>Alemanha</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>K. Allen-Philbey</u>	<u>2019</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Inglaterra</u>	<u>Coorte</u>
Autor	Ano	Periódico	Local do estudo	Desenho do estudo
<u>Ann M. Arvin</u>	<u>2014</u>	<u>Jama Neurology</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Yara Dadalti Fragoso</u>	<u>2016</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Brasil</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Yasuo Oshima</u>	<u>2017</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Japão</u>	<u>Observacional</u>
<u>Zoé LE van Kempen</u>	<u>2017</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Holanda</u>	<u>Coorte</u>
<u>José Maria Andreas Wijnands</u>	<u>2018</u>	<u>J Neurol Neurosurg Psychiatry</u>	<u>Canadá</u>	<u>Coorte</u>
<u>Gustavo Luna</u>	<u>2019</u>	<u>Jama Neurology</u>	<u>Suécia</u>	<u>Coorte</u>
<u>Kira Blankenbach</u>	<u>2019</u>	<u>Neurology</u>	<u>Alemanha</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>K. Allen-Philbey</u>	<u>2019</u>	<u>Multiple Sclerosis Journal</u>	<u>Inglaterra</u>	<u>Coorte</u>
Autor	Ano	Periódico	Local do estudo	Desenho do estudo
<u>G C Ebers</u>	<u>1998</u>	<u>The lancet</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>Chris H. Polman</u>	<u>2006</u>	<u>New England</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>Alasdair J Coles</u>	<u>2008</u>	<u>New England</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>Ludwig Kappos</u>	<u>2010</u>	<u>New England</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>Gavin Giovannoni</u>	<u>2010</u>	<u>New England</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>Paul O'Connor</u>	<u>2011</u>	<u>New England</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>Jeffrey A Cohen</u>	<u>2012</u>	<u>The lancet</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Alasdair J Coles</u>	<u>2012</u>	<u>The lancet</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Robert J. Fox</u>	<u>2012</u>	<u>New England</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>Omar Khan, MD</u>	<u>2013</u>	<u>American Neurological Association</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Intervenção</u>
<u>S.L. Hauser</u>	<u>2016</u>	<u>New England</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Retrospectivo</u>
<u>Gavin Giovannoni</u>	<u>2018</u>	<u>Multiple sclerosis</u>	<u>Multicêntrico</u>	<u>Retrospectivo</u>

Autor	Ano	Periódico	Local do estudo	Desenho do estudo
G C Ebers	1998	The lancet	Multicêntrico	Intervenção
Chris H. Polman	2006	New England	Multicêntrico	Intervenção
Alasdair J Coles	2008	New England	Multicêntrico	Intervenção
Ludwig Kappos	2010	New England	Multicêntrico	Intervenção
Gavin Giovannoni	2010	New England	Multicêntrico	Intervenção
Paul O'Connor	2011	New England	Multicêntrico	Intervenção
Jeffrey A Cohen	2012	The lancet	Multicêntrico	Retrospectivo
Alasdair J Coles	2012	The lancet	Multicêntrico	Retrospectivo
Robert J. Fox	2012	New England	Multicêntrico	Intervenção
Omar Khan, MD	2013	American Neurological Association	Multicêntrico	Intervenção
S.L. Hauser	2016	New England	Multicêntrico	Retrospectivo
Gavin Giovannoni	2018	Multiple sclerosis	Multicêntrico	Retrospectivo

DMD,