

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

Fernanda Groppo Nogueira Herculano,¹ Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos,¹ Regina Maria Papais Alvarenga,¹ Fabiana dos Santos Carolino Firmo 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, alentuzumabe, 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 Natalizumabe 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 BIOCÊNCIAS 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, alentuzumabe, 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.

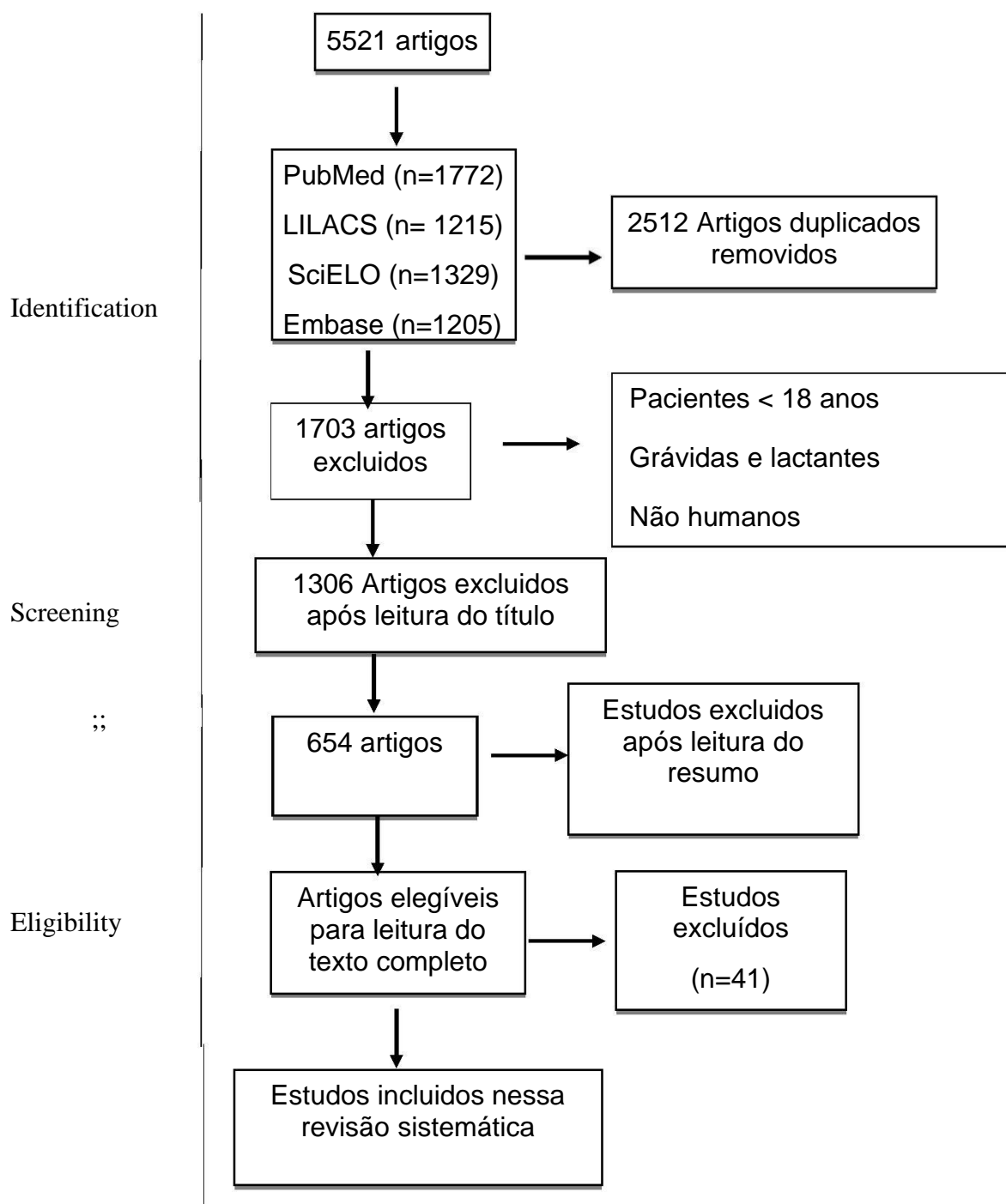


Figura 1 Diagrama de fluxo de identificação do estudo

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> |
| <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> |

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) |
| ‘1QÇ | 2016 | Fingolimode e Natalizumabe | Não disponível | Não disponível | Pelo menos 6 meses | Dengue | 15 casos |
| Yasuo Oshima | 2017 | Natalizumabe, Fingolimode, Dimetil Fumarato, Dalfampidrine, 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 | Alentuzumabe e Interferon | Não disponível | Não disponível | 1 ano | Nasofaringite, ITU, HSV, ITRS, BK disseminada, infecção dentária, infecção uterina, HAV | Nasofaringite 13% IFN E 20% ALENT, ITU 4% IFN E 17% ALENT, HSV : 2% IFN E 16% ALENT, ITRS : 13% IFN E 15% ALENT, BK disseminada <1% ALENT, infecção dentária <1% ALENT, infecção uterina <1% ALENT, HAV 1% IFN |
| Alasdair J Coles | 2012 | Alentuzumabe e Interferon | Não disponível | Não disponível | 1 ano | Nasofaringite, ITU, HSV, ITRS, sinusite, gripe | Nasofaringite 24% IFN, 29% ALENT 12MG E 32% ALENT 24MG; ITU 11% IFN, 21% ALENT 12MG E 23% ALENT 24MG, HSV 4% IFN, 16% ALENT 12MG E 16% ALENT 24MG, ITRS 12% IFN, 16% ALENT 12MG E 21% ALENT 24MG, sinusite 10% IFN, 13% ALENT 12MG E 12% ALENT 24MG, gripe 5% IFN, 9% ALENT 12MG E 11% ALENT 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 Alent12mg 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 pivotaís 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 (Swanitz 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 |
|-------------------------|------------|--|------------------------|--------------------------|
| <u>G C Ebers</u> | 1998 | <u>The lancet</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>Chris H. Polman</u> | 2006 | <u>New England</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>Alasdair J Coles</u> | 2008 | <u>New England</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>Ludwig Kappos</u> | 2010 | <u>New England</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>Gavin Giovannoni</u> | 2010 | <u>New England</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>Paul O'Connor</u> | 2011 | <u>New England</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>Jeffrey A Cohen</u> | 2012 | <u>The lancet</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Retrospectivo</u> |
| <u>Alasdair J Coles</u> | 2012 | <u>The lancet</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Retrospectivo</u> |
| <u>Robert J. Fox</u> | 2012 | <u>New England</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>Omar Khan, MD</u> | 2013 | <u>American Neurological Association</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Intervenção</u> |
| <u>S.L. Hauser</u> | 2016 | <u>New England</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Retrospectivo</u> |
| <u>Gavin Giovannoni</u> | 2018 | <u>Multiple sclerosis</u> | <u>Multicêntrico</u> | <u>Retrospectivo</u> |

DMD,