

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Doença do Espectro da Neuromielite Óptica (DENMO): Uma Revisão Sistemática

Monoclonal Antibodies in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): A Systematic Review

Paulo S. de Melo^{1*}, Camila Maria Barreto Ribeiro¹, Eduardo de Oliveira Costa¹, Lucas Silva Santos¹, Caio Fellipe Santos Correia¹, Laura Kataryne Duran Campos¹, Daniel Lordelo San Martin¹, Pedro Antônio Pereira de Jesus¹

¹Departamento de Neurologia, Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Paulo Ricardo Sampaio de Melo
melospaulo@gmail.com

Received: March 18, 2025

Revised: March 25, 2025

Accepted: May 31, 2025

Published: June 30, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introdução: A Doença do Espectro da Neuromielite Óptica (DENMO) é uma enfermidade inflamatória autoimune rara do sistema nervoso central, que acomete principalmente os nervos ópticos e a medula espinhal. Sua fisiopatologia está fortemente associada à presença de anticorpos anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG), que promovem lesão astrócitária, desmielinização e deficiência neurológica. As limitações das terapias imunossupressoras convencionais impulsionaram o desenvolvimento de tratamentos imunobiológicos direcionados, especialmente com anticorpos monoclonais. Este estudo tem como objetivo revisar sistematicamente as evidências atuais sobre a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento da DENMO. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise conforme as diretrizes PRISMA e o Cochrane Handbook. A busca foi conduzida nas bases Medline, Cochrane e LILACS, abrangendo ensaios clínicos randomizados (Fases 2 a 4) publicados entre 2005 e 21 de maio de 2025. Foram incluídos estudos que avaliaram anticorpos monoclonais no tratamento da DENMO, segundo os critérios diagnósticos de 2015, e que reportaram desfechos clínicos de eficácia e segurança. A extração dos dados e a avaliação do risco de viés (Cochrane RoB 2.0) foram realizadas por dois revisores independentes. **Resultados:** Dos 104 estudos inicialmente identificados, 8 ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão, totalizando 793 pacientes, com média de idade de 43,2 anos, sendo 89% do sexo feminino. As intervenções avaliadas incluíram rituximabe, inebilizumabe, eculizumabe, ravulizumabe, satralizumabe e tocilizumabe. Todos os estudos demonstraram redução consistente na taxa de recaídas e aumento do tempo até o primeiro surto. Entretanto, os desfechos relacionados à funcionalidade e qualidade de vida apresentaram resultados heterogêneos. A maioria dos estudos não evidenciou diferenças significativas na incidência de eventos adversos graves entre os grupos avaliados. O risco de viés global foi moderado a alto, com problemas recorrentes na randomização e na mensuração dos desfechos. **Conclusão:** Os anticorpos monoclonais mostraram-se eficazes e, em geral, seguros na redução do risco de recaídas na DENMO, representando um avanço importante em relação aos tratamentos convencionais. No entanto, o alto risco de viés nos estudos disponíveis e os elevados custos dessas terapias

reforçam a necessidade de novos estudos de maior qualidade metodológica que orientem decisões clínicas e políticas de saúde pública.

Palavras-chave: Revisão Sistemática; Doença do Espectro da Neuromielite Óptica; Anticorpos Monoclonais, Tratamento.

Introduction: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare, autoimmune inflammatory disease of the central nervous system, primarily affecting the optic nerves and spinal cord. Its pathophysiology is strongly associated with the presence of anti-aquaporin-4 antibodies (AQP4-IgG), which promote astrocytic injury, demyelination, and neurological disability. The limitations of conventional immunosuppressive therapies have led to the development of targeted immunobiologic treatments, especially monoclonal antibodies. This study aims to systematically review and synthesize the current evidence on the efficacy and safety of monoclonal antibodies in the treatment of NMOSD. **Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis following PRISMA and Cochrane Handbook guidelines. We searched Medline, Cochrane, and LILACS databases for randomized controlled trials (phases 2 to 4) published between 2005 and May 21, 2025. Studies included evaluated monoclonal antibodies for NMOSD using 2015 diagnostic criteria and reported clinical outcomes of efficacy and safety. Data extraction and risk of bias assessment (Cochrane RoB 2.0) were performed independently by two reviewers. **Results:** From 104 initial records, 8 randomized clinical trials met the inclusion criteria, comprising 793 patients with a mean age of 43.2 years, of whom 89% were female. The interventions evaluated included rituximab, inebilizumab, eculizumab, ravulizumab, satralizumab, and tocilizumab. All studies showed consistent reductions in relapse rates and increases in time to first relapse. However, results on functional and quality-of-life outcomes were heterogeneous. No significant differences in the incidence of severe adverse events were observed in most studies. The overall risk of bias was moderate to high, with frequent issues in randomization and outcome measurement. **Conclusion:** Monoclonal antibodies are effective and generally safe for reducing relapse risk in NMOSD, representing a significant advancement over conventional treatments. Nevertheless, the high risk of bias in available trials and the elevated costs of these therapies highlight the need for further high-quality, long-term studies to support evidence-based clinical decisions.

AQP4-IgG: Anticorpo Anti-Aquaporina-4; CD19: *Cluster of Differentiation* 19; CD20: *Cluster of Differentiation* 20; DENMO: Doença do Espectro da Neuromielite Óptica; DP: Desvio Padrão; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*); EQ-5D-3L: Escala EuroQol de 5 Dimensões e 3 Níveis (*EuroQol-5 Dimensions-3 Levels*); FACIT-F: Escala de Fadiga e Capacidade Funcional em Doenças Imunomediadas (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*); GFAP: Proteína Ácida Fibrilar Glial (*Glial Fibrillary Acidic Protein*); HAI: Índice de Marcha de Hauser (*Hauser Ambulation Index*); HR: *Hazard Ratio*; IC: Intervalo de Confiança; IIQ: Intervalo Interquartil; IL-6: Interleucina 6; mRS: Escala de Rankin Modificada (*Modified Rankin Scale*); NMOSD: *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder* (equivalente a DENMO em inglês); PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; QOSI: Índice de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde na Neuromielite Óptica (*Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*); RNM: Ressonância Magnética; RoB: *Risk of Bias*; SNC: Sistema Nervoso Central.

A doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO) é uma enfermidade inflamatória autoimune rara do sistema nervoso central, caracterizada principalmente por surtos recorrentes de neurite óptica e mielite transversa.¹ Ocorre mais frequentemente em mulheres, com idade média de início dos sintomas entre aproximadamente 35 e 40 anos.²

A condição é predominantemente mediada pelo anticorpo anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG), que atua sobre canais de água expressos nos astrócitos, resultando em desmielinização e lesão neuronal.² Essa doença pode levar a sequelas significativas, como perda visual e tetraparesia, e tem um perfil patológico distinto

de outras doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla.¹

O manejo terapêutico da DENMO visa a prevenção de novos surtos e a minimização de sequelas neurológicas. Tradicionalmente, o tratamento envolve imunossupressores como azatioprina e micofenolato de mofetila, além de corticosteroides para manejo agudo e crônico.³ Entretanto, os avanços no entendimento da fisiopatologia da doença e a constatação da eficácia limitada das terapias convencionais impulsionaram o desenvolvimento de terapias imunobiológicas.⁴ Assim, os anticorpos monoclonais emergiram como alternativas promissoras e mais específicas para o controle

da doença. Esses agentes são moléculas que reconhecem alvos específicos do sistema imune, como linfócitos B (no caso do rituximabe e do inebilizumabe), citocinas pró-inflamatórias (como a interleucina-6, inibida pelo tocilizumabe e satralizumabe), ou a cascata de complemento (como o ravulizumabe e eculizumabe).⁵ Diversos estudos clínicos randomizados têm demonstrado a eficácia dos anticorpos monoclonais na redução da taxa de recaídas e na melhora da qualidade de vida dos pacientes com DENMO.

No entanto, há escassez na literatura de sínteses críticas e sistematizadas das evidências mais recentes sobre a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento da DENMO. Dado o impacto clínico da doença e o custo elevado dessas terapias, torna-se essencial dispor de revisões de qualidade que orientem a prática clínica baseada em evidências. Neste contexto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar e analisar criticamente as principais evidências disponíveis sobre o uso de anticorpos monoclonais no tratamento da DENMO, com vistas à compreensão dessas terapias e à busca por decisões terapêuticas mais precisas e seguras.

Métodos

Revisão da Literatura

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática e metanálise, conduzida conforme as diretrizes da "*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA"⁶ e do "*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*".⁷ Buscamos artigos publicados na literatura de 2005 até 21 de maio de 2025 nas bases de dados da Medline, Cochrane e Lilacs, usando os seguintes termos:

((("Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder") OR ("Neuromyelitis Optica"))) AND ((treatment) OR (therapy) OR (management)) AND ((("biologic therapy") OR ("biological agents")

OR ("monoclonal antibodies") OR ("monoclonal antibody") OR ("monoclonal antibodies") OR ("immunobiologic*") OR ("immune checkpoint inhibitors") OR ("targeted therapy") OR ("immunotherapy")) AND (("clinical trial"[pt]) OR ("randomized controlled trial"[pt])).

Os dados foram extraídos utilizando o software Endnote (versão 20.0); estudos duplicados foram excluídos, e os artigos restantes foram exportados para uma planilha do Excel.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos neste trabalho artigos publicados em inglês, espanhol ou português, referentes a ensaios clínicos randomizados (Fases 2, 3 ou 4) que avaliaram o tratamento imunobiológico da DENMO, conforme os critérios diagnósticos de 2015, em comparação com outra medicação ou placebo, e que reportaram desfechos clínicos de eficácia e segurança.

Foram excluídos estudos não originais, estudos que reportaram dados de outras publicações, ensaios clínicos sem grupo controle, trabalhos que não analisaram desfechos clínicos, ensaios clínicos de Fase I e estudos com outros desenhos metodológicos.

Extração e Coleta dos Dados

Os dados provenientes da busca foram importados do Endnote (versão 20.0) para uma planilha do Excel. Dois revisores independentes (E.C. e C.R.) realizaram a triagem por título, resumo e, quando necessário, texto completo, conforme os critérios de elegibilidade, no período de 10 a 21 de maio de 2025). Em casos de discordância entre os dois avaliadores, um terceiro revisor (P.S.D.M.) foi consultado para resolução dos conflitos. Dos 103 artigos triados, 8 estudos foram incluídos. Posteriormente, os dados foram extraídos por meio de um modelo pré-definido em planilha Excel. O *checklist* estruturado contemplou os seguintes dados:

ano de publicação, país sede do estudo, fase do ensaio clínico, características da população, número de participantes, média de idade e desvio padrão, proporção de participantes do sexo feminino, intervenções aplicadas em ambos os grupos, esquema de administração, tempo de seguimento, dose utilizada, tipos dos principais desfechos analisados pelos estudos, resultados obtidos e a frequência de eventos adversos considerados severos ou graves em cada grupo.

Análise de Risco de Viés

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi estimado através da ferramenta da *Cochrane Risk of Bias (RoB) Tool 2.0.8*. A análise foi baseada de acordo com domínios específicos referentes ao processo de randomização (D1), desvio da intervenção planejada (D2), dados faltantes (D3), mensuração do desfecho (D4) e seleção dos resultados reportados (D5). Cada estudo individualmente é classificado em baixo risco de viés, preocupações quanto ao risco de viés ou alto risco de viés.

Análise Quantitativa

Estatística Descritiva

Medidas de tendência central foram padronizadas em média e desvio padrão (DP) para variáveis numéricas com distribuição normal. Nos estudos que reportaram mediana e intervalo interquartil (IIQ), considerou-se a mediana como equivalente à média, e os IIQ foram estimados como sendo o desvio padrão multiplicado por 1,35.⁷ Frequências e percentuais foram utilizados para variáveis categóricas.

Resultados

Estudos Elegíveis e Características Principais

A busca inicial com as palavras-chave resultou em 104 estudos, dos quais apenas um

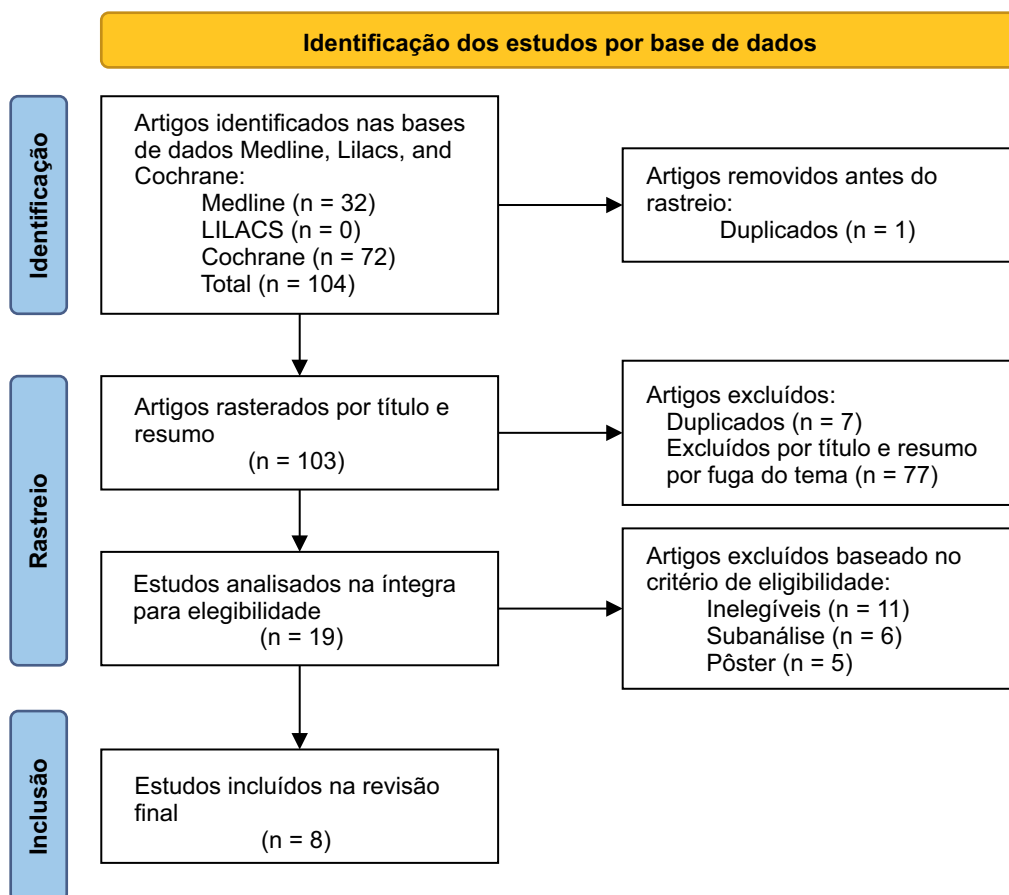
foi identificado como duplicado pelo software Endnote. Os 103 estudos remanescentes foram avaliados com base no título e, quando necessário, no resumo, conforme os critérios de elegibilidade. Após essa triagem, 7 estudos foram identificados como duplicatas adicionais e 77 foram excluídos por não atenderem aos critérios. Os 19 estudos restantes foram avaliados na íntegra, dos quais 11 foram considerados inelegíveis. Destes, 6 eram subanálises de outros estudos e 5 eram pôsteres. Restaram 8 estudos, que foram incluídos em nossa revisão (Figura 1).

Dos 8 estudos incluídos, todos foram publicados entre 2017 e 2023; 5 eram multicêntricos ou internacionais e 5 eram ensaios clínicos de Fase 3. Seis dos estudos incluíram pacientes independentemente da sorologia para o anticorpo anti-aquaporina-4. O número total de participantes foi de 793, com média de 113 por estudo. A média de idade foi de 43,2 anos, sendo 709 (89%) do sexo feminino (Tabela 1).

Quanto às terapias avaliadas, dois estudos analisaram o rituximabe, dois o satralizumabe, e os demais investigaram o ravulizumabe, inebilizumabe, eculizumabe e tocilizumabe. Os tratamentos, em geral, consistiram em uma fase inicial de indução seguida por uma fase de manutenção. Na maioria dos estudos, a duração do tratamento variava conforme a ocorrência dos desfechos clínicos. Em média, o período de tratamento e acompanhamento teve duração de 725 dias. As doses administradas seguiram os protocolos específicos de cada intervenção terapêutica (Tabela 2).

Risco de Viés

De modo geral, todos os estudos apresentaram algum grau de viés, cinco foram classificados como tendo preocupações quanto ao risco de viés e três como de alto risco de viés. O domínio mais comprometido foi o da randomização (D1), seguido pelo domínio de mensuração dos desfechos (D4). Nenhum dos estudos foi classificado como de baixo risco de viés na avaliação global (Figura 2).

Figura 1. Fluxograma de inclusão dos estudos.

Desfechos

Foram extraídos dados referentes aos desfechos primários e secundários principais, conforme definidos pelos autores de cada estudo. Entre os desfechos analisados destacam-se: tempo até o primeiro surto e incidência de novos surtos após a randomização, avaliados por todos os estudos, com exceção de Nikoo e colaboradores, que teve como desfecho primário a taxa anual de recaídas. Outros desfechos avaliados incluíram funcionalidade, mensurada por escalas como a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS), a Escala de Rankin Modificada (mRS), o Índice de Marcha de Hauser (HAI) e a Escala de Fadiga e Capacidade Funcional em Doenças Imunomediadas (FACIT-F), taxa anual de recaídas, escala

analógica de dor e qualidade de vida, esta última avaliada principalmente pela Escala EuroQol de 5 Dimensões e 3 Níveis (EQ-5D-3L) e o Índice de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde na Neuromielite Óptica (QOSI). Outros desfechos, menos frequentemente abordados, incluíram piora da acuidade visual ao contraste, número de lesões cumulativas à ressonância magnética (RM), número de hospitalizações, redução no uso de corticosteroides e variações nos títulos séricos de AQP4-IgG).

Em termos gerais, todos os estudos demonstraram que as terapias imunobiológicas reduziram a ocorrência de novos surtos, aumentaram o tempo até a recorrência e diminuíram a taxa anual de recaídas. Outros desfechos, como funcionalidade e qualidade de vida, apresentaram resultados inconsistentes

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos na revisão.

				Intervenção			Controle				
Estudo	País	Fase	População	Tempo do Diagnóstico – Anos (DP)	N	Idade (DP)	Sexo Feminino (%)	Tempo do Diagnóstico – Anos (DP)	N	Idade (DP)	Sexo Feminino (%)
Cree 2019	Internacional	3	NMOSD independente de sorologia	2,5 (3,4)	174	43 (11,6)	159 (91%)	2,9 (3,5)	56	42,6 (13,9)	50 (89%)
Nikoo 2017	Iran	2	NMOSD independente de sorologia	5,86 (4,1)	40	34,33 (9,04)	34 (85%)	5,98 (5,4)	46	32,11 (9,36)	38 (83%)
Pittock 2019	Internacional	3	NMOSD soropositivos	8,1 (2,0)*	96	43,9 (13,32)	88 (92%)	6,5 (2,9)*	47	45 (13,29)	42 (89%)
Pittock 2023	Internacional	3	NMOSD soropositivos	5,1 (2,7)*	58	47,4 (13,8)	52 (90%)	6,5 (2,9)*	47	45 (13,3)	42 (89%)
Tahara 2020	Japão	2	NMOSD independente de sorologia	9,9 (7,9)	19	53 (21,6)	17 (89%)	6,7 (9,8)	19	47 (37,8)	19 (100%)
Traboulsee 2020	Internacional	3	NMOSD independente de sorologia	8,9 (2,0)*	63	45,3 (12)	46 (73%)	1,2 (3,0)*	32	40,5 (10,5)	31 (97%)
Yamamura 2019	Internacional	3	NMOSD independente de sorologia	5,4 (3,7)*	41	40,8 (16,1)	37 (90%)	4,6 (2,6)*	42	43,4 (12)	40 (95%)
Zhang 2020	China	2	NMOSD altamente relapsante independente de sorologia	6,0 (2,9)	59	48,1 (13,4)	55 (93%)	6,2 (3,1)	59	45,3	53 (90%)

*Utilizado erro padrão.

Figura 2. Risco de viés de acordo com a ferramenta da Cochrane Risk of Bias (RoB) Tool 2.0.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Cree 2019	!	+	+	+	+	!	+ Low risk
Nikoo 2017	-	!	-	-	+	-	! Some concerns
Pittock 2019	-	+	+	+	+	!	- High risk
Pittock 2023	-	-	+	-	+	-	D1 Randomisation process
Tahara 2020	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
Trouboulsee 2020	!	+	+	+	+	!	D3 Missing outcome data
Yamamura 2019	!	!	!	!	!	!	D4 Measurement of the outcome
Zhang 2020	!	-	!	-	!	-	D5 Selection of the reported result

entre os estudos, havendo tanto achados com diferença significativa entre os grupos quanto resultados sem significância estatística.

A maioria dos estudos não evidenciou diferença significativa na incidência de eventos adversos graves entre os grupos avaliados. Exceções foram os estudos de Nikoo e colaboradores e Zhang e colaboradores, que relataram maior incidência de eventos no grupo controle (em uso de azatioprina), e Trouboulsee e colaboradores, que apontaram maior incidência no grupo intervenção. A Tabela 3 descreve os detalhes dos desfechos, seus resultados e eventos adversos.

Discussão

Os anticorpos monoclonais são proteínas projetadas com precisão para atingir componentes específicos do sistema imunológico que se encontram desregulados na DENMO. Essa especificidade possibilita uma modulação mais direcionada da resposta imune, em contraste com a ação inespecífica dos imunossuppressores de amplo espectro. Diferentes anticorpos monoclonais têm como alvo aspectos distintos do processo patogênico na DENMO.

Os principais mecanismos de ação e alvos específicos identificados nesta revisão foram: depleção de células B por meio do

direcionamento à proteína CD20 (rituximabe) e CD19 (inebilizumabe), levando à eliminação de células produtoras de anticorpos, incluindo o AQP4-IgG.^{9,10} Bloqueio do receptor da interleucina-6 (IL-6), por satralizumabe e tocilizumabe, inibindo sua sinalização e, consequentemente, a sobrevivência de plasmoblastos, o que reduz a produção de AQP4-IgG. A IL-6 é uma citocina importante na cascata inflamatória da DENMO, promovendo a sobrevivência dos plasmoblastos, o que contribui para a produção de anticorpos AQP4-IgG.^{11,12} Por fim, a inibição da fração C5 do sistema complemento, realizada por eculizumabe e ravulizumabe, que impede a ativação terminal dessa cascata, reduzindo os danos inflamatórios no sistema nervoso central (SNC) em pacientes soropositivos para AQP4-IgG.^{13,14}

Principais Resultados

Esta revisão representa uma das primeiras iniciativas a reunir e analisar, de forma sistemática, atualizada e abrangente, as principais evidências qualitativas sobre o uso de todos os anticorpos monoclonais estudados na DENMO, sendo a primeira a incluir exclusivamente ensaios clínicos randomizados.

Tabela 2. Características gerais dos tratamentos realizados.

Estudo	Tratamento	Controle	Forma de Administração	Tempo de Seguimento (dias)	Dose
Cree 2019	Inebilizumab (Anti-CD19)	Placebo	Dia 1 e dia 15	197	300mg
Nikoo 2017	Rituximab (Anti-CD20)	Azatioprina	Dia 1, dia 15 e 1 dose a cada 6 meses	365	1000mg
Pittock 2019	Eculizumab (Anti-C5)	Placebo	Semanal por 4 semanas, depois bisemanal	1477	900mg + 1200mg
Pittock 2023	Ravalizumab (Anti-C5)	Placebo	Dia, 1, 15 e depois a cada 8 semanas	824	2400-3000mg + 3000-3600mg
Tahara 2020	Rituximab (Anti-CD20)	Placebo	Semanal por 4 semanas, mais infusões adicionais de 1000mg na visita 8 e 14 a cada 2 semanas	504	375mg/m ² + 1000mg
Traboulsee 2020	Satralizumab (Anti-IL-6)	Placebo	Bisemanal no primeiro mês, depois a cada 4 semanas	1008	120mg
Yamamura 2019	Satralizumab (Anti-IL-6)	Placebo	Bisemanal no primeiro mês, depois a cada 4 semanas	1008	120mg
Zhang 2020	Tocilizumab (Anti-IL-6)	Azatioprina	A cada 4 semanas	420	8mg/kg

Os desfechos principais avaliados incluíram o tempo até o primeiro surto, a incidência de novos surtos após a randomização, a funcionalidade e a qualidade de vida, mensuradas por diferentes escalas. De forma consistente, todos os estudos demonstraram redução da incidência e aumento do tempo até a ocorrência de um novo surto — exceto o de Nikoo e colaboradores que observaram redução na taxa anual de recaídas. Quanto aos demais desfechos, os achados relacionados à funcionalidade e à qualidade de vida foram inconsistentes entre os estudos. Além disso, apenas dois estudos identificaram diferença significativa na incidência de eventos adversos graves entre os grupos, sendo um a favor do grupo intervenção e o outro do grupo

controle. Esses achados estão em consonância com revisões anteriores da literatura.^{1,15,16}

Limitações da Literatura

A avaliação do risco metodológico, realizada por meio da ferramenta Cochrane RoB 2.0, revelou que nenhum dos ensaios foi isento de viés. Três estudos apresentaram alto risco de viés, principalmente em decorrência de falhas na ocultação da alocação, desvios na implementação da intervenção e seleção inadequada de desfechos. Essas limitações se devem, em parte, à raridade da doença, o que dificulta o recrutamento, a randomização e o cegamento adequados. Isso ressalta a necessidade de cautela na interpretação

dos resultados e de estudos futuros com maior rigor metodológico.

Outro aspecto relevante é o alto custo dessas terapias, o que pode restringir sua adoção em larga escala, sobretudo em sistemas públicos de saúde. O eculizumabe, por exemplo, figura entre os imunobiológicos de maior custo, o que compromete sua relação custo-efetividade.¹⁷ Avaliações econômicas de custo-benefício e a estratificação de pacientes com maior potencial de resposta terapêutica são fundamentais para subsidiar decisões em políticas públicas de saúde.

Perspectivas Futuras

As terapias com anticorpos monoclonais já são aprovadas para diversas doenças autoimunológicas devido a sua comprovada eficácia e segurança.^{1,18} Estudos futuros, com amostras maiores e maior rigor metodológico — especialmente ensaios clínicos de Fase 4 —, são essenciais para consolidar essas terapias na prática clínica. Biomarcadores emergentes, como a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e os neurofilamentos — indicadores de lesão glial e neuronal, respectivamente — podem ser úteis na identificação da atividade inflamatória, na previsão de recaídas e na avaliação da resposta ao tratamento.¹⁹⁻²² O desenvolvimento e validação desses biomarcadores visam aprimorar a compreensão da fisiopatologia da DENMO, permitir a identificação de fenótipos mais responsivos e possibilitar a avaliação mais precisa da resposta terapêutica.

Conclusão

Este estudo reúne, de forma sistemática e atualizada, as principais evidências disponíveis sobre o tratamento da DENMO com anticorpos monoclonais. De modo geral, os estudos demonstram de forma robusta a eficácia e segurança dessas terapias na redução do risco de novos surtos, sem aumento na incidência de

eventos adversos graves ou severos, quando comparadas ao placebo ou a tratamentos convencionais. Entretanto, a análise qualitativa evidenciou que a maioria dos ensaios clínicos avaliados apresenta algum grau de viés.

O tratamento da DENMO com anticorpos monoclonais já se encontra incorporado à prática clínica, sendo necessárias metanálises atualizadas para avaliar com maior precisão sua eficácia e magnitude de efeito, bem como estudos adicionais com maior amostragem e rigor metodológico, que possibilitem compreender o impacto dessas intervenções a longo prazo sobre a evolução da doença.

Referências

1. Yin Z, Qiu Y, Duan A, Fang T, Chen Z, Wu J, et al. Different monoclonal antibodies and immunosuppressants administration in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a Bayesian network meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270(6):2950-63.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
3. Abboud H, Zheng C, Kar I, Chen CK, Sau C, Serra A. Current and emerging therapeutics for neuromyelitis optica spectrum disorder: Relevance to the COVID-19 pandemic. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102249.
4. Xu X, Xie L, Wei L, Li M, Wang H, Zhou H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: A survival meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ophthalmol Pract Res*. 2022;2(3):100064.
5. Kharel S, Shrestha S, Ojha R, Guragain N, Ghimire R. Safety and efficacy of interleukin-6-receptor inhibitors in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):458.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Cochrane; 2024.
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.

Tabela 3. Principais desfechos e eventos adversos graves ou severos em cada estudo.

Estudo	Desfechos Avaliados	Resultados	Eventos Adversos Graves ou Severos
Cree 2019	1. Tempo até o primeiro ataque e incidência de novos ataques 2. Piora na EDSS 3. Piora no escore de baixo contraste visual de atividade binocular 4. Número total de lesões cumulativas na RNM 5. Número de hospitalizações	1. Aumento do tempo e redução de novos ataques 2. Menos pacientes com piora no EDSS 3. Não houve diferença no escores de baixo contraste visual 4. Menor número de lesões em RNM 5. Menor número de hospitalizações	Não houve diferença significativa entre os grupos
Nikoo 2017	1. Taxa anual de relapso 2. Piora na EDSS	1. Redução da taxa anual de relapso nos dois grupos, maior no grupo intervenção 2. Redução da EDSS nos dois grupos, maior no grupo intervenção	Maior frequência de eventos adversos no grupo controle
Pittock 2019	1. Tempo até o primeiro ataque e incidência de novos ataques 2. Taxa anual de relapso 3. Mudanças na funcionalidade (EDSS, mRS, HAI) 4. Qualidade de vida (EQ-5D-3L)	1. Aumento do tempo e redução de novos ataques 2. Redução da taxa anual de relapso 3. Não houve diferença estatisticamente significante nos demais desfechos	Não houve diferença significativa entre os grupos
Pittock 2023	1. Tempo até o primeiro ataque e incidência de novos ataques 2. Taxa anual de relapso 3. Mudanças na funcionalidade (EDSS, HAI) 4. Qualidade de vida (EQ-5D-3L)	1. Aumento do tempo e redução de novos ataques 2. Redução da taxa anual de relapso 3. Redução na HAI, sem redução na EDSS 4. Ausência de diferença significativa na qualidade de vida	9 pacientes desenvolveram eventos adversos graves no grupo intervenção (não comparado com grupo controle)
Tahara 2020	1. Tempo até o primeiro ataque e incidência de novos ataques 2. Mudanças na funcionalidade (EDSS, QOSI) 3. Taxa de redução de corticoide	1. Aumento do tempo e redução de novos ataques 2. Ausência de diferença na EDSS e mudança significativa na escala QOSI 3. Ausência de diferença significativa na taxa de redução de corticoide	Não houve diferença significativa entre os grupos
Traboulsee 2020	1. Tempo até o primeiro ataque e incidência de novos ataques 2. Mudança na escala analógica de dor 3. Mudança no escore FACIT 4. Taxa anual de relapso	1. Aumento do tempo e redução de novos ataques 2. Ausência de diferença escala analógica de dor 3. Ausência de diferença no FACIT 4. Redução da taxa anual de relapso	Maior frequência de eventos adversos no grupo intervenção
Yamamura 2019	1. Tempo até o primeiro ataque e incidência de novos ataques 2. Mudança na escala analógica de dor 3. Mudança no escore FACIT-F	1. Aumento do tempo e redução de novos ataques 2. Ausência de diferença escala analógica de dor 3. Ausência de diferença no FACIT-F	Não houve diferença significativa entre os grupos
Zhang 2020	1. Tempo até o primeiro ataque e incidência de novos ataques 2. Progressão da doença pela EDSS 3. Títulos séricos do anticorpo anti-AQP4	1. Aumento do tempo e redução de novos ataques 2. Menor proporção de indivíduos com progressão de doença 3. Redução de títulos do anticorpo anti-AQP4	Maior frequência de eventos adversos no grupo controle

9. Ip VH, Lau AY, Au LW, Fan FS, Chan AY, Mok VC, et al. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci.* 2013;324(1-2):38-9.
10. Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. *Drugs.* 2019;79(2):125-42.
11. Jiao L, Guo S. Anti-IL-6 therapies in central nervous system inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol.* 2022;13:966766.
12. Xue T, Yu J, Chen S, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol.* 2020;11:604445.
13. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol.* 1996;33(17-18):1389-401.
14. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):294.
15. Huang W, Wang L, Zhang B, Zhou L, Zhang T, Quan C. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;35:246-52.
16. Xue T, Yang Y, Lu Q, Gao B, Chen Z, Wang Z. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102166.
17. Canadian Agency for D, Technologies in H. Pharmacoeconomic Report: Eculizumab (Soliris): Alexion Pharma Canada Corp. Indication: Neuromyelitis optica spectrum disorder. Internet. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020/10.
18. Zhang Z, Xu Q, Huang L. B cell depletion therapies in autoimmune diseases: Monoclonal antibodies or chimeric antigen receptor-based therapy? *Frontiers in Immunology.* 2023;Volume 14 - 2023.
19. Wingerchuk D, Bennett J, Berthele A, Clardy S, Kim HJ, Nakahara J, et al. Evaluation of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) and Neurofilament Light Chain (NfL) Levels During Eculizumab and Ravulizumab Treatments in Aquaporin-4-Positive (AQP4+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) (S32.004). *Neurology.* 2024;102(7_supplement_1):2303.
20. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue JK, D'Anna L, Huss A, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nature Reviews Neurology.* 2022;18(3):158-72.
21. Schindler P, Grittner U, Oechtering J, Leppert D, Siebert N, Duchow AS, et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Neuroinflammation.* 2021;18(1):105.
22. Aktas O, Smith MA, Rees WA, Bennett JL, She D, Katz E, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. *Ann Neurol.* 2021;89(5):895-910.