



Usos e benefícios da terapia anti-CD20+ na esclerose múltipla: uma mini revisão

Multiple sclerosis and its treatment with anti-CD20+ therapy: a brief review

Guilherme Nobre Nogueira¹, Leonardo Elias Araujo dos Santos², Leonardo José Rodrigues de Araújo Melo², Bruno Henrique Alcantara Lopes de Sousa³, Fabrício da Silva Freitas⁴, Rafaela Fernandes Gonçalves⁵, Maroan Soraia Santos Navas Ribeiro⁴, Gustavo Rassier Isolan⁵

RESUMO

Introdução: EM é doença autoimune que afeta o sistema nervoso central. Nessa condição, o sistema imunológico ataca a mielina, substância que reveste as fibras nervosas, causando danos à comunicação entre o cérebro e o corpo. Isso pode resultar em ampla gama de sintomas, incluindo fraqueza muscular, dificuldades de coordenação, fadiga, distúrbios visuais, e até mesmo problemas cognitivos.

Objetivo: Descrever os avanços no tratamento de EM com anticorpos monoclonais anti-CD20+.

Método: Revisão integrativa utilizando como banco de dados Pubmed e ScienceDirect, utilizando os termos "Antígenos CD20", "Multiple Sclerosis" e "Antibodies Monoclonal". Os critérios de inclusão dos artigos foram período de publicação de até 5 anos, idioma em inglês e texto disponibilizado gratuitamente.

Resultado: Com a descoberta da participação de linfócitos B em diversos estágios de EM, possibilitou-se o uso de tratamento farmacológico com a utilização de anticorpos monoclonais anti-CD20+. Por agirem de forma a depletar célula do sistema imune, efeitos adversos se mostraram frequentes, como reações de hipersensibilidade tipo II e aparecimento de infecções oportunistas.

Conclusão: Esta terapêutica se mostrou eficiente no tratamento de estágios iniciais, com redução da velocidade de progressão de sintomas incapacitantes nos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Anticorpo monoclonal. Células imune. Tratamento.

Mensagem Central

A eficácia e a importância do uso de anticorpos monoclonais anti-CD20 no tratamento da esclerose múltipla (EM) remittente-recorrente (EMRR), especialmente com a introdução de fármacos como o ocrelizumabe foi ressaltado. O texto destaca o papel das células B na fisiopatologia da EM e a evolução das terapias direcionadas a essas células, sublinhando a relevância do tratamento precoce para melhores desfechos clínicos e radiológicos.

Perspectiva

O uso de anticorpos anti-CD20 representa avanço significativo no manejo da EM, oferecendo uma opção mais promissora em termos de controle da progressão da doença e redução das recaídas. No entanto, também aponta para a necessidade de monitoramento cuidadoso devido ao risco de eventos adversos e complicações, enfatizando que a terapia deve ser individualizada e ajustada conforme o estágio da doença.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is an autoimmune disease that affects the central nervous system. In this condition, the immune system attacks myelin, a substance that coats nerve fibers, causing damage to communication between the brain and the body. This can result in a wide range of symptoms, including muscle weakness, coordination difficulties, fatigue, visual disturbances, and even cognitive problems.

Objective: This article aims to gather recent advances in the treatment of multiple sclerosis with anti-CD20+ monoclonal antibodies, considering the emerging understanding of the involvement of B lymphocytes in the pathogenesis of the disease.

Method: Integrative review using PubMed and ScienceDirect as databases, utilizing the terms "Antigens CD20," "Multiple Sclerosis," and "Monoclonal Antibodies." Inclusion criteria for articles were a publication period of up to 5 years, English language, and freely available text.

Result: The discovery of the involvement of B lymphocytes in various stages of multiple sclerosis has enabled the use of pharmacological treatment with the use of anti-CD20+ monoclonal antibodies. This therapy has proven effective in treating early stages, reducing the rate of progression of debilitating symptoms in patients.

Conclusion: Due to their depletion of immune system cells, adverse effects such as type II hypersensitivity reactions and the emergence of opportunistic infections have been often observed.

KEYWORDS: Monoclonal antibody. Treatment. Immune cells.

¹Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, UniveRio Grande do Sulidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

²Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

³Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil

⁵Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 27/08/2025 | Aceito em: 02/09/2025 | Data de publicação: 25/09/2025 | Correspondência: gisolan@yahoo.com.br | Editor Associado: Luiz Fernando Kubrusly

Como citar:

Nogueira GN, dos Santos LEA, Melo LJA, de Sousa BHAL, Freitas FS, Gonçalves RF, Ribeiro MSSN, Isolan GR. Usos e benefícios da terapia anti-CD20+ na esclerose múltipla: uma mini revisão BioSCIENCE. 2025;83:e00004

INTRODUÇÃO

E sclerose múltipla (EM) trata-se de doença neurológica de caráter autoimune que é manifestada tanto por meio de sintomas leves como fadiga, formigamento dos membros, alta sensibilidade ao toque e problemas de equilíbrio, quanto por sintomas mais graves como espasmos musculares, dores crônicas, problemas cognitivos, dificuldade para as atividades diárias como fala, alimentação e marcha, podendo até ter casos de perda da visão e da voz. A doença tem caráter desmielinizante e neurodegenerativa no sistema nervoso central sendo a principal causa de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens.¹

A característica patológica da EM é a formação de lesões desmielinizantes no cérebro e na medula espinhal, que podem estar associadas a danos neuroaxonais. O caráter inflamatório crônico do sistema nervoso central é causado por ativação imune aberrante, resultando em danos às bainhas de mielina no cérebro, na medula espinhal e na perda axonal.² Acredita-se que as lesões focais sejam causadas pela infiltração de células imunes, incluindo células T, células B e células mieloides, no parênquima do sistema nervoso central, com lesão associada.³

A doença é predominante em mulheres, na faixa etária entre 18 e 55 anos, sendo que no Brasil sua taxa de prevalência é próxima a 15 casos por 100.000 habitantes.⁴ O índice de internações se eleva a partir dos 15 anos em ambos os sexos e se intensifica nas faixas etárias dos 20-29 anos (22,2%), 30-39 anos (28,6%), 40-49 anos (21,8%), e 50-59 anos (13,2%). Dessa forma, 85,9% (24.986) do total de internações (29.088) ocorrem entre 20-59 anos.⁵

Aproximadamente 85% dos pacientes recém-diagnosticados apresentam o fenótipo EM remitente-recorrente (EMRR ou RRMS). Após tempo médio de aproximadamente 20 anos, a grande maioria evolui para a chamada fase de "EM secundária progressiva" (EMSP ou SPMS).⁶

O tratamento é diverso e tem evoluído ao longo dos anos desde a sua descoberta. Por ser doença crônica o tratamento é contínuo e tem o objetivo principal de controlar os ataques agudos, controlar o agravamento progressivo e remediar os sintomas incômodos ou incapacitantes.⁷ O conjunto farmacológico utilizado é diverso e configura em grupos que tem como foco a diminuição dos sintomas. Imediatamente após o diagnóstico, seguem-se 2 condutas medicamentosas: a primeira possui a finalidade de reduzir o tempo da fase aguda, e a segunda consiste na tentativa de aumentar o intervalo entre um surto e outro.

Para o primeiro caso, da redução do tempo da fase aguda, o manejo é feito como em outras doenças autoimunes: com o uso de corticosteroides. Já na segunda medida, que se aumenta o intervalo entre os surtos, o uso de imunossuppressores e imunomoduladores ajudam a expandir os episódios de recorrência e o impacto negativo que provocam na vida dos portadores de EM.

Embora os esteroides não afetem o curso da doença,

ao longo do tempo eles demonstraram reduzir os sintomas, melhorar a função motora e encurtar o tempo de recuperação de ataques agudos. Os corticosteroides podem ser administrados por via oral ou parenteral, e presume-se que seu efeito no sistema imunológico depende da dose e da duração.⁸ Embora o uso prolongado de baixas doses de corticosteroides tenha se mostrado eficaz e relativamente seguro, cursos mais curtos de altas doses são geralmente preferidos para tratar exacerbações agudas de distúrbios inflamatórios.⁸

Todavia, o grupo medicamentoso responsável pelo aumento do tempo de recorrência das manifestações clínicas são mais específicos à fisiopatologia da doença, principalmente na atuação do dano associado à inflamação causada pelo infiltrado perivenular composto por linfócitos T e B, macrófagos, anticorpos e complemento. Os DMT's (terapia modificadora da doença), assim chamados, durante a fase RRMS (Relapsing-remitting multiple sclerosis) demonstrou consistentemente impacto significativo na taxa anual de recaída (ARR) e na progressão da incapacidade em curto prazo.⁵⁻⁷

Sob o ponto de vista imunológico, a existência de infiltrados de células imunes no sistema nervoso central como motivo da existência da doença, direciona atenção ao seu manejo e na busca de novos tratamentos mais eficazes. Os linfócitos B são classificados em células B regulatórias e pró-inflamatórias, esta última com papel na regulação da polarização de células T e, conseqüentemente, da sua resposta inflamatória. As células B são identificadas por marcadores expressos em todas as suas fases de maturação, como a proteína transmembrana CD20 que exerce papel na diferenciação celular e nas respostas independentes de células T. O antígeno CD20 é majoritariamente associado às células B; porém, é possível encontrá-lo em algumas linhagens de células T.⁸

Na reação inflamatória, após o autoantígeno ser apresentado aos linfócitos T, estes induzem a diferenciação das células B em plasmoblastos, secretores de anticorpos, podendo se diferenciar em células plasmáticas e manter emissão de anticorpos por longos períodos de tempo na corrente sanguínea. Após a diferenciação em plasmoblastos, a expressão de CD20 é reduzida por downregulation mas, permanece presente em linfócitos B de memória imunológica.⁹

Tendo em vista a importância das células B na fisiopatologia da EM e, conseqüentemente do antígeno CD20, explica-se os diversos ensaios clínicos voltados para o uso de anticorpos monoclonais específicos para essa proteína.⁹ Os anticorpos monoclonais agem de forma a induzir a depleção das células B por meios como apoptose, podendo atingir células T expressoras de CD20, o que contribuiria para maior eficácia no tratamento de EM, devido o envolvimento de ambas as células.¹⁰

Inicialmente, pensava-se que a EM era doença desmielinizante mediada por células T do sistema nervoso central. As terapias modificadoras da doença dirigidas às células T demonstraram, de fato, eficácia notável em pacientes com EM remitente-recorrente

(RRMS). No entanto, essas terapias também têm como alvo as células B, e um anticorpo monoclonal depletor de células B CD20, por exemplo, o ocrelizumabe, que foi recentemente aprovado para terapia de EM e é eficaz não apenas em formas recidivantes, mas também em alguns pacientes com forma progressiva primária.¹⁰

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo descrever os avanços relatados na literatura sobre o tratamento de EM com anticorpos monoclonais anti-CD20+.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de revisão narrativa da literatura, que utilizou os descritores DeCS/MeSH "Antigens CD20", "Multiple Sclerosis" e "Antibodies Monoclonal", intercruzados com o operador booleano "AND", para a busca nas bases de dados PubMed e ScienceDirect. O período selecionado foi de 2020 a 2023. Dessa forma, foram encontrados 172 artigos, de acordo com os critérios de inclusão (idioma em inglês, período de publicação, texto disponíveis integralmente no IP da instituição onde a pesquisa foi realizada e estarem inseridos de acordo com a questão norteadora da pesquisa). Foram excluídos 98 artigos de revisão. Ao final foram analisados 27 artigos, por título e resumo, dos quais 6 foram selecionados para compor a presente revisão, pois estavam em acordo com a questão norteadora e abordavam a temática expressa pela revisão.

DISCUSSÃO

Apesar da EM tradicionalmente ser considerada doença autoimune mediada por células T, nos últimos anos, as evidências sobre a participação das células B na sua fisiopatologia acumularam-se tanto no estágio inicial quanto com a progressão da doença. As células B, portanto, emergiram como um alvo importante para várias terapias estabelecidas da EM, incluindo o uso de interferon- β (IFN- β), o de cloridrato de fingolimode e a cladribina. Contudo, depleção mais seletiva das células B pode ser obtida com o uso de anticorpos monoclonais anti-CD20 (mAbs), sendo terapia mais promissora e eficiente para o tratamento da doença.¹¹

Dos anticorpos aprovados até 2021, o ocrelizumabe, anticorpo humanizado e aplicado por via intravenosa, é considerado o melhor e, portanto, o mais indicado para uso em pacientes com formas recidivas da doença, mostrando excelente atividade anti-inflamatória via inibição das células B reguladoras e capacidade de diminuir a progressão da EM, sendo isso demonstrado em ensaios clínicos randomizados de fase III.^{12,13}

Esse anticorpo foi aprovado, em 2017, pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicine Agency (EMA) para pacientes com EMRR e EMPP. Ele pode ser utilizado em dose de 600 mg, administrada fracionada em 2 doses de 300 mg, em intervalo de 2 semanas de diferença entre a primeira infusão e a segunda. Após esse período, uma dose única de 600 mg a cada 24 semanas é indicada para manutenção dos efeitos terapêuticos do fármaco. Além disso, o

ocrelizumabe demonstrou resultados promissores em indivíduos que possuem outras doenças autoimunes, com destaque para a artrite reumatoide.¹⁴

O rituximabe é um anti-CD20 quimérico (junção de IgG1 humana com de camundongo) de segunda geração que foi aprovado em 1997 para linfoma de células B, mas está sendo usado off-label em várias doenças neurológicas, incluindo neuromielite óptica (NMOSD), miastenia grave e EM. Existem vários protocolos diferentes de dosagem de rituximabe; porém, os pacientes com EM estão sendo mais comumente tratados com 500 mg ou 1000 mg por via intravenosa a cada 6-12 meses, em alguns casos após 2 aplicações iniciais com 2 semanas de intervalo.¹⁵

Quanto ao obinutuzumabe ele apresenta certos benefícios em pacientes com nefropatia membranosa associada a receptores de fosfolipase A2. O ofatumumabe, anticorpo totalmente humanizado, é aplicado via subcutânea e foi, inicialmente, desenvolvido para tratamento de leucemia linfática crônica.¹⁶ Posteriormente, ele recebeu aprovação para o tratamento de pessoas com EMRR, processo no qual ele se liga a uma pequena alça extracelular da proteína de membrana CD20 e age estimulando a proteína c1q do sistema complemento, levando à lise celular das células B reguladoras.^{9,10}

Por fim, o ublituximabe também foi aprovado para uso na EMRR, bem como para tratamento do transtorno do espectro da neuromielite óptica. Ele é um novo anticorpo monoclonal anti-CD20 que é glicoprotejado para aumentar o direcionamento da resposta às células B por meio da citotoxicidade. Seu desenvolvimento visa permitir a redução das doses e o encurtamento dos tempos de infusão de fármacos.^{3,14}

Ficou também estabelecido a importância de um início precoce para as terapias anti-CD20+. O tratamento nos estágios iniciais, em todos os artigos, ficou relacionado à considerável melhora tanto nos resultados clínicos quanto nos radiológicos de pacientes com EM. Isso inclui redução nas recaídas (promovidas por surtos de desmielinização), bem como por progressão mais lenta dos sintomas incapacitantes do paciente.

Contudo, a presença de eventos adversos graves e variados, com certa frequência, em pacientes que fazem uso desses anticorpos monoclonais, mostra que a utilização desses fármacos ainda requer monitoramento e gerenciamento de risco adequados em longo prazo. Para o ocrelizumabe, em específico, os efeitos adversos mais comuns foram as reações relacionadas à infusão (Infusion Related Reactions - IRR), formadas possivelmente por reações de hipersensibilidade tipo II. Tais reações também são encontradas quando no uso dos demais anticorpos monoclonais. Além disso, outros problemas são advindos de infecções oportunistas do trato respiratório superior (predominantemente nasofaringite) e do trato urinário. Ocorreram, também, infecções graves em 1,3% dos doentes tratados com ocrelizumabe. Aproximadamente 30% dos pacientes também apresentaram hipogamaglobulinemia, o que também aumenta significativamente o risco de infecção.¹³⁻¹⁶

CONCLUSÃO

As condutas terapêuticas conquistadas ao longo da história, sobretudo referente à EM, foram de grande importância científica no mundo moderno. A fisiopatologia que por muito tempo foi enigmática, hoje possui melhor entendimento e assim favoreceu a evolução de tratamentos mais específicos. A utilização do anticorpo monoclonal anti-CD20 em uma doença de características autoimunes e neurológicas, evidencia essa conquista na evolução terapêutica. Os artigos mais recentes têm abordado a evolução dos pacientes, e alguns casos não só na fase EMRR, mas também em EMPP. Além disso, o próprio uso do anti-CD20 e seu acompanhamento favorecem para novas perspectivas da fisiopatologia da doença que segue ainda com algumas inconsistências, afinal, ainda assim trata-se ainda de uma doença crônica. Entretanto, é importante também salientar que apesar de todos os avanços na terapia com o anti-CD20, há ainda alguns fatores que devem ser avaliados, pois é medicação que não está isenta de causar complicações e efeitos colaterais. Por tais motivos devem ser feito o acompanhamento regular e em longo prazo. A aplicação das medicações desse grupo farmacológico também deve ser avaliada a questão da fase da doença, pois pode não se manter resultados promissores dependendo se for, por exemplo, o caso de uma SPMS, enfatizando na maioria dos casos o uso precoce.

Contribuição dos autores

Guilherme Nobre Nogueira: Validação, Escrita – revisão e edição
 Leonardo Elias Araujo dos Santos: Análise formal, Metodologia
 Leonardo José Rodrigues de Araújo Melo: Validação, Escrita – revisão e edição
 Bruno Henrique Alcantara Lopes de Sousa: Curadoria de dados, Escrita – rascunho original
 Fabrício da Silva Freitas: Validação, Escrita – revisão e edição
 Rafaela Fernandes Gonçalves: Administração do projeto
 Maroan Soraiá Santos Navas Ribeiro: Administração do projeto
 Gustavo Rassier Isolan: Administração do projeto

REFERÊNCIAS

1. Faissner S, Gold R. Efficacy and safety of multiple sclerosis drugs approved since 2018 and future developments. *CNS Drugs*. 2022;36(8):803–17. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00939-9>
2. Sellebjerg F, Blinkenberg M, Sorensen PS. Anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing and progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2020;34(3):269–80. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00704-w>
3. Wu X, Tan X, Zhang J, Wang Z, Wu W, Wang S, et al. The efficacy and safety of anti-CD20 antibody treatments in relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *CNS Drugs*. 2022;36(11):1155–70. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00961-x>
4. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, Mares J, Hartung HP. Monoclonal antibodies in the treatment of relapsing multiple sclerosis: an overview with emphasis on pregnancy, vaccination, and risk management. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):753–73. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01224-9>
5. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
6. Pieh I. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med*. 2021;289(6):771–91. <https://doi.org/10.1111/joim.13215>
7. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, Fox EJ, Cohen JA. Clinical perspectives on the molecular and pharmacological attributes of anti-CD20 therapies for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2021;35(9):985–97. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00843-8>
8. Cotchett KR, Dittel BN, Obeidat AZ. Comparison of the efficacy and safety of anti-CD20 B cells depleting drugs in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102787. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102787>
9. Florou D, Katsara M, Feehan J, Dardiotis E, Apostolopoulos V. Anti-CD20 agents for multiple sclerosis: spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. *Brain Sci*. 2020;10(10):758. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100758>
10. Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol*. 2022;269(3):1316–34. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10744-x>
11. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2022;12:788830. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.788830>
12. Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH. The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep*. 2021;11:103–11. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2021.08.003>
13. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, Mares J, Hartung HP. Monoclonal antibodies in the treatment of relapsing multiple sclerosis: an overview with emphasis on pregnancy, vaccination, and risk management. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):753–73. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01224-9>
14. Lamb YN. Ocrelizumab: a review in multiple sclerosis. *Drugs*. 2022;82(3):323–34. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01672-9>
15. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606468>
16. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):185–96. <https://doi.org/10.1002/mus.25597>