

O uso de rituximab no tratamento de esclerose múltipla: um estudo de caso*The use of rituximab in the treatment of multiple sclerosis: a case study**El uso de rituximab en el tratamiento de la esclerosis múltiple: un estudio de caso***Anna Luisa Reis Cardoso Ferraz¹**

ORCID: 0009-0006-7097-8057

Luca Gonçalves Giati¹

ORCID: 0009-0005-5234-0896

Nathally da Silva Machado¹

ORCID: 0009-0001-7823-4611

Pilar Moura Praça^{1*}

ORCID: 0009-0005-0177-7430

Guilherme Venâncio Símaro¹

ORCID: 0000-0002-2575-8163

Bianca Pires da Silva¹

ORCID: 0009-0000-4807-7080

Laura Beatriz Avelar Carvalho¹

ORCID: 0009-0001-6265-5761

Giulia Araújo Cota¹

ORCID: 0009-0008-8644-8709

Ana Beatriz Coelho Sales¹

ORCID: 0009-0009-4549-0860

Mariáh Cristine da Silva Couto**Melo¹**

ORCID: 0009-0004-2487-7525

¹Centro Universitário Atenas.
Minas Gerais, Brasil.

Como citar este artigo:

Ferraz ALRC, Giati LG, Machado NS, Praça PM, Símaro GV, Silva BP, Carvalho LBA, Cota GA, Sales ABC, Melo MCSC. O uso de rituximab no tratamento de esclerose múltipla: um estudo de caso. Glob Acad Nurs. 2024;5(3):e436.

<https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200436>

***Autor correspondente:**

pilarm.praça@hotmail.com

Submissão: 18-11-2024

Aprovação: 15-12-2024

Resumo

Objetivou-se apresentar o caso do uso de rituximab no tratamento de uma paciente com esclerose múltipla, fornecendo evidências preliminares sobre sua eficácia. Trata-se de um estudo de caso, incluindo a revisão do prontuário médico da paciente e a análise de literatura científica proveniente de bases de dados como PubMed, Google Acadêmico e SciELO. Os resultados demonstraram uma redução significativa nas exacerbações da doença e uma melhora na progressão da incapacidade funcional. Embora eventos adversos tenham sido relatados, eles foram controlados com sucesso por meio de pré-medicação. Conclui-se que o rituximab pode ser uma opção terapêutica promissora para casos refratários de esclerose múltipla, embora estudos prospectivos sejam necessários para confirmar esses resultados.

Descritores: Esclerose Múltipla; Rituximab; Trombocitopenia Idiopática; Tratamento; Neurologia.

Abstract

This study aimed to present the case of rituximab in the treatment of a patient with multiple sclerosis, providing preliminary evidence of its efficacy. This case study included a review of the patient's medical records and an analysis of scientific literature from databases such as PubMed, Google Scholar, and SciELO. The results demonstrated a significant reduction in disease exacerbations and an improvement in the progression of functional disability. Although adverse events were reported, they were successfully managed with premedication. The conclusion is that rituximab may be a promising therapeutic option for refractory cases of multiple sclerosis, although prospective studies are needed to confirm these results.

Descriptors: Multiple Sclerosis; Rituximab; Idiopathic Thrombocytopenia; Treatment; Neurology.

Resumén

Este estudio tuvo como objetivo presentar el caso de rituximab en el tratamiento de un paciente con esclerosis múltiple, aportando evidencia preliminar de su eficacia. Este estudio incluyó una revisión de la historia clínica del paciente y un análisis de la literatura científica en bases de datos como PubMed, Google Scholar y SciELO. Los resultados demostraron una reducción significativa de las exacerbaciones de la enfermedad y una mejora en la progresión de la discapacidad funcional. Si bien se reportaron eventos adversos, estos se manejaron con éxito con premedicación. La conclusión es que rituximab puede ser una opción terapéutica prometedora para casos refractarios de esclerosis múltiple, aunque se requieren estudios prospectivos para confirmar estos resultados.

Descritores: Esclerosis Múltiple; Rituximab; Trombocitopenia Idiopática; Tratamiento; Neurología.



Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma neuroinflamatória crônica caracterizada pela perda da bainha de mielina no sistema nervoso central, e em geral é causada principalmente por uma resposta autoimune envolvendo tanto células T quanto células B. Essa patologia aproximadamente 2,5 milhões de pessoas no mundo e resulta em disfunções neurológicas que podem comprometer a mobilidade, a coordenação motora e outras funções cognitivas essenciais¹. Diante da complexidade de sua patogênese e da variabilidade dos sintomas, o tratamento da EM continua a ser um desafio clínico, principalmente em casos refratários aos tratamentos de primeira linha.

A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é uma doença autoimune adquirida identificada através de quadros de plaquetopenia ocasionada por autoanticorpos contra antígenos plaquetários. Essa doença é um diagnóstico de exclusão, ou seja, é dado após a pesquisa de outras doenças que podem ser identificadas laboratorialmente, com incidência estimada de 2 a 5 por 100.000 pessoas na população geral². O tratamento de 1ª linha utilizado são corticosteroides em doses imunossupressoras, todavia em casos refratários as diretrizes permitem a ampliação do manejo, recorrendo a esplenectomia, rituximab ou agonista do receptor de trombopoietina.

Nos últimos anos, o rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que atua na depleção seletiva de células B, tem surgido como uma alternativa eficaz na terapia da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). Estudos sugerem que o rituximab atua diminuindo a neuroinflamação, diminuindo o número de surtos e lesões visíveis na ressonância magnética³. Embora o medicamento já seja amplamente utilizado no tratamento de linfomas e doenças reumatológicas, seu uso na EM ainda é considerado "off-label", ou seja, fora das indicações aprovadas, o que torna crucial a análise de seus benefícios e riscos nesse contexto.

O principal problema abordado neste trabalho é a necessidade de investigar os benefícios do uso do rituximab no tratamento de EM, considerando que ainda existem lacunas no conhecimento acerca de seus efeitos a longo prazo e sua relação com o risco de infecções^{3,4}. Essa questão é particularmente relevante não apenas pela alta prevalência da doença, mas também pela importância de terapias que aliem eficácia clínica a um perfil de segurança favorável. Tais tratamentos são cruciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a carga sobre os sistemas de saúde.

A resolução desse problema pode trazer implicações significativas para o manejo da esclerose múltipla, oferecendo uma opção terapêutica adicional para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. A utilização do rituximab pode levar à diminuição da progressão da incapacidade, prevenindo surtos recorrentes e potencialmente reduzindo os custos associados ao tratamento a longo prazo⁵.

Este trabalho tem por objetivo relatar os benefícios observados com o uso do rituximab no tratamento da

esclerose múltipla e da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), a partir um estudo de caso. A análise pretende fornecer evidências que possam contribuir para uma compreensão mais profunda sobre como o rituximab pode ser incorporado ao arsenal terapêutico da esclerose múltipla, promovendo melhores desfechos clínicos para os pacientes. Objetivou-se apresentar o caso de uma paciente com esclerose múltipla remitente recorrente, que teve benefícios clínicos significativos com o uso de rituximab como parte do tratamento farmacológico para essa condição.

Metodologia

Trata-se de um estudo de caso de uma paciente acompanhada de 2018 a 2020, em um município do Estado de Minas Gerais. As informações para este estudo foram obtidas por meio de uma entrevista de aproximadamente duas horas com a paciente, além da análise detalhada de seus prontuários médicos para coleta de dados. A identidade da paciente será mantida em sigilo absoluto na publicação dos resultados.

O referencial teórico foi fundamentado em 13 artigos científicos extraídos das bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: "Esclerose Múltipla", "Púrpura Trombocitopênica Idiopática", "Rituximab" e "Tratamento". Os critérios de exclusão envolveram publicações de revistas com fator de impacto inferior a 2. Já os critérios de inclusão abrangeram artigos que abordavam o uso de rituximab no tratamento de esclerose múltipla e púrpura trombocitopênica idiopática, além dos que discutiam o mecanismo de ação do fármaco e o desenvolvimento das referidas doenças.

Em relação aos aspectos éticos, a paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a pesquisa vou registrada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Atenas em Paracatu, Estado de Minas Gerais, através do CAAE: 82942024.1.0000.0169 e Parecer: 7.091.148.

Apresentação do Caso

Paciente M.M.O., do sexo feminino, com 20 anos e 10 meses de idade, apresenta Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) e esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) com status não ativo das doenças. Em setembro de 2013, apresentou febre alta por 3 dias, diagnosticada como amigdalite, e iniciou antibioticoterapia. Cerca de 15 dias depois, retornou ao pronto atendimento com hematomas pelo corpo, sendo diagnosticada com PTI. Realizou infusões de imunoglobulinas intravenosas (400 mg/kg) em setembro e outubro do mesmo ano e continuou tratamento com corticoides orais até setembro de 2014 para controle da plaquetopenia.

No dia 08/12/2018, acordou com turvação visual no olho esquerdo e dor à movimentação ocular, sintomas que pioraram progressivamente ao longo de duas semanas, resultando em dificuldade para enxergar cores, visualizando apenas contornos. Foi avaliada por oftalmologista, que não identificou anormalidades e a encaminhou para um



especialista em um hospital oftalmológico em Brasília. Após nova avaliação oftalmológica sem anormalidades, foi solicitada uma tomografia de coerência óptica, que diagnosticou neurite óptica no olho esquerdo. Nesse momento, a paciente foi encaminhada ao pronto atendimento (PA) de neurologia.

Em 19/12/2018, foi internada em um hospital em Minas Gerais, onde um neurologista solicitou a realização de ressonância magnética (RM) de crânio, região cervical, lombar e órbita, além de punção lombar e pulsoterapia com metilprednisolona. A RM cranioencefálica realizada no dia 20/12/2018 evidenciou lesões na substância branca supra e infratentorial sugestivas de doença desmielinizante, sem sinais inflamatórios em atividade. A RM da coluna cervical mostrou lesões focais medulares também sugestivas de doença desmielinizante, sem sinais inflamatórios em atividade. A RM da coluna torácica e lombar não apresentou alterações significativas. O líquido cefalorraquidiano coletado em 10/05/2019 mostrou a presença de bandas oligoclonais.

Para tratamento, foi prescrita pulsoterapia com metilprednisolona por 5 dias, resultando em melhora acentuada após as primeiras 48 horas da primeira infusão. Recebeu alta em 25/12/2018 com indicação de uso de 60 mg de prednisona até a consulta ambulatorial. Posteriormente, foi atendida por um neurologista que prescreveu Rebif 22® (interferon beta) três vezes por semana intramuscular, iniciando o tratamento em 21/02/2019.

No hemograma realizado em 26/03/2020, foi notada recidiva do quadro de PTI, e o médico indicou o uso de prednisona em doses imunossupressoras até setembro do mesmo ano. No entanto, o quadro mostrou-se refratário ao uso de corticoides orais, e em 08/09/2020, foi solicitada a internação da paciente, que apresentava contagem de 12 mil plaquetas, sendo infundidas imunoglobulinas intravenosas para estabilização do quadro. Posteriormente, foi encaminhada ao reumatologista, que, junto com a imunologista, decidiu pelo uso de rituximab para tratar ambas as patologias com apenas um fármaco.

A paciente fez uso de rituximab por aproximadamente 1 ano, sem documentação precisa sobre início ou término do tratamento. Não relatou efeitos adversos significativos, e o medicamento foi suspenso devido à estabilização da trombocitopenia e à preocupação da equipe médica com a contagem zerada de linfócitos B, que aumentava o risco de infecções graves. Assim, iniciou fingolimod, que não foi bem aceito pelo organismo, resultando em infecções recorrentes como faringoamigdalite e candidíase. Posteriormente, a paciente e os médicos optaram pelas infusões de natalizumabe, que permanece em uso sem maiores complicações e com controle adequado de PTI e EM.

Discussão

A esclerose múltipla apresenta sua fisiopatologia de três formas, sendo elas remitente-recorrente, progressiva primária e progressiva secundária caracterizada pela ação de células T encefalito gênicas que são capazes de cruzar a barreira hematoencefálica (BHE) e iniciar uma

O uso de rituximab no tratamento de esclerose múltipla: um estudo de caso
neuroinflamação robusta que leva a lesões no cérebro e na medula espinhal. Caracterizada como uma doença autoimune inflamatória, a EM acarreta em incapacidade progressiva e afeta a qualidade de vida dos pacientes, de modo que se torna imprescindível a busca por medicamentos que amenizem os sintomas gerados por essa condição^{6,7}.

A diretriz atualizada da Sociedade Americana de Hematologia, publicada em 2019, determina que se deve optar pelos medicamentos de 2ª linha quando o paciente se apresenta refratário ao uso de corticosteroides orais, de modo que necessitam de mais de 5mg/dia de prednisona para manter os níveis plaquetários acima de 30 X 10⁹. Se o paciente valoriza a remissão sem tratamento e deseja evitar a cirurgia, o rituximab é o tratamento preferido⁸.

O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que demonstrou eficácia na EMRR e em outras condições neurológicas, reumatológicas e hematológicas, oferecendo uma oportunidade única para investigar e identificar esses mecanismos. Sabe-se que o fármaco atua reduzindo a quantidade de células B na periferia, de modo que controla ambas as doenças, tendo em vista que células B estão presentes nas lesões de EM e atacam as plaquetas na PTI^{9,10}.

Estudos pré-clínicos e observacionais indicam que o rituximab pode ser eficaz na redução da atividade da esclerose múltipla, promovendo a depleção seletiva das células B, que são responsáveis pela apresentação de antígenos e produção de citocinas, sem comprometer a reconstituição de células B ou a imunidade humoral preexistente. A profunda depleção de células B CD20+ espera-se que modifique a apresentação de antígenos mediada por células B, a ativação subsequente de células T, a produção de anticorpos e, possivelmente, a circulação do vírus Epstein-Barr, que reside em células B e tem sido implicado como um fator potencialmente associado à patogênese da esclerose múltipla^{2,9}.

O perfil de segurança do rituximab é geralmente considerado favorável. Os efeitos colaterais mais comuns incluem reações infusionais e risco aumentado de infecções, especialmente em pacientes com comorbidades. Esses resultados indicam que o uso de rituximab em pacientes com EM é acompanhado por eventos adversos frequentes, mas não graves, que geralmente são reduzidos com infusões subsequentes. Assim, o rituximab é considerado suficientemente seguro para esses pacientes, conforme o relato da paciente que não teve reações adversas significativas^{2,11}.

Também foi realizada uma análise comparativa com outros tratamentos modificadores de doença (TMDs), tais como natalizumabe e fingolimode. Os indivíduos que começaram ou alteraram para doses baixas de rituximab off-label apresentaram um risco reduzido de recaídas e foram menos propensos a mudar de terapia em relação aos que começaram as alternativas aprovadas pela EM¹².

O uso de rituximab na esclerose múltipla tem sido respaldado por evidências crescentes de eficácia, especialmente em pacientes que não respondem a outros TMDs. O caso da paciente aqui relatado está alinhado com a



literatura, que sugere que a depleção de células B pode resultar em um controle eficaz da atividade da doença⁷⁻¹³.

Portanto, estudos bem projetados devem ser realizados para validar a eficácia terapêutica do uso de rituximab no tratamento da EM, pois isso beneficiaria os portadores dessa condição. Sabe-se que dentre os medicamentos passíveis de serem usados para o tratamento da EM, o RTX tem um dos melhores custos-benefícios, além disso é um medicamento que tem eficácia comprovada no tratamento de doenças reumatológicas e hematológicas permitindo a personalização da terapia de acordo com o quadro clínico de cada paciente. O relato feito acima elucida um exemplo promissor do uso de rituximab no tratamento da esclerose múltipla. Embora seu uso tenha sido *off-label* para essa doença e sua eficácia ainda precise ser confirmada por estudos clínicos mais amplos, sua resposta positiva ao tratamento sugere que o rituximab pode ser uma opção viável para pacientes com EM portadores de outras doenças passíveis da utilização desse fármaco.

Conclusão

O uso de rituximab no tratamento da esclerose múltipla remittente-recorrente (EMRR) mostrou-se uma

O uso de rituximab no tratamento de esclerose múltipla: um estudo de caso alternativa promissora para pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Neste relato de caso, observou-se que a administração de rituximab resultou em uma melhora significativa tanto no controle da esclerose múltipla quanto na púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) da paciente, oferecendo uma abordagem terapêutica eficaz para o manejo concomitante dessas patologias.

Embora os resultados sejam encorajadores, é importante destacar que o uso de rituximab para EMRR ainda é considerado *off-label*. Por isso, há necessidade de estudos prospectivos e controlados de maior escala para validar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo. A aplicação clínica de terapias que visam células B, como o rituximab, pode redefinir o manejo de pacientes com esclerose múltipla, especialmente aqueles com respostas inadequadas às terapias de primeira linha.

Este caso evidencia o potencial do rituximab como uma terapia viável e eficaz para a EMRR, proporcionando uma estabilização do quadro clínico da paciente. A personalização do tratamento, baseada nas características específicas de cada caso, permite uma abordagem mais eficaz e direcionada, com benefícios importantes para a qualidade de vida dos pacientes e para o sistema de saúde.

Referências

1. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? *Front Immunol.* 2021 Jul 6;12:661882. doi: 10.3389/fimmu.2021.661882
2. Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS One.* 2013 Jul 2;8(7):e66308. doi: 10.1371/journal.pone.0066308
3. Castro-Macías JI, Rodríguez-Jiménez JC, Mena-Novoa A. Rituximab in the treatment of multiple sclerosis. Experience of a tertiary care hospital in Mexico. *Gac Med Mex.* 2023;159(3):180-184. English. doi: 10.24875/GMM.M23000769
4. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, Tinelli M, Palace J. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Aug;89(8):844-850. doi: 10.1136/jnnp-2017-317509
5. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* 2022 Jan;269(1):159-183. doi: 10.1007/s00415-020-10362-z
6. Petersen-Cherubini CL, Liu Y, Deffenbaugh JL, Murphy SP, Xin M, Rau CN, Yang Y, Lovett-Racke AE. Dysregulated autotaxin expression by T cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2024 Feb 15;387:578282. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578282
7. Claverie R, Perriguet M, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, Durozard P, Hilezian F, Dubrou C, Vely F, Pelletier J, Audoin B, Maarouf A. Efficacy of Rituximab Outlasts B-Cell Repopulation in Multiple Sclerosis: Time to Rethink Dosing? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 Aug 21;10(5):e200152. doi: 10.1212/NXI.000000000200152
8. Xiao Z, Murakhovskaya I. Rituximab resistance in ITP and beyond. *Front Immunol.* 2023 Jul 28;14:1215216. doi: 10.3389/fimmu.2023.1215216
9. Zhong M, van der Walt A, Campagna MP, Stankovich J, Butzkueven H, Jokubaitis V. The Pharmacogenetics of Rituximab: Potential Implications for Anti-CD20 Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2020 Oct;17(4):1768-1784. doi: 10.1007/s13311-020-00950-2
10. Langer-Gould A, Li BH, Smith JB, Xu S. Multiple Sclerosis, Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024 May;11(3):e200211. doi: 10.1212/NXI.000000000200211
11. Godeau B. Purpura thrombopénique immunologique: physiopathologie et traitement [Immune thrombocytopenic purpura: pathophysiology and treatment]. *Transfus Clin Biol.* 2009 May;16(2):101-5. French. doi: 10.1016/j.tracli.2009.03.012
12. Piehl F, Alping P, Virtanen S, Englund S, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Mellergård J, Nilsson P, Olsson T, Salzer J, Svenningsson A, Frisell T. COMBAT-MS: A Population-Based Observational Cohort Study Addressing the Benefit-Risk Balance of Multiple Sclerosis Therapies Compared with Rituximab. *Ann Neurol.* 2024 Jun 25. doi: 10.1002/ana.27012
13. Vollmer BL, Nair K, Sillau S, Corboy JR, Vollmer T, Alvarez E. Rituximab versus natalizumab, fingolimod, and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Sep;7(9):1466-1476. doi: 10.1002/acn3.51111