

Data de publicação: 31 de Janeiro de 2020

Ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla

Antonio Silvinato; Wanderley Marques Bernardo; José Muniz Júnior; Idevaldo Floriano; João Conrado Bueno dos Reis; Mac Arthur de Almeida Lima

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante crônica do sistema nervoso central que afeta mais de 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo ⁽¹⁾. A EM caracteriza-se pela diminuição da capacidade do sistema nervoso central em se comunicar, resultando em uma série de sinais e sintomas, incluindo problemas físicos, mentais ou mesmo psiquiátricos ^(2,3).

A evolução da esclerose múltipla, a gravidade e os seus sintomas são diversos, manifestando-se em diferentes formas dependendo do padrão de progressão: remitente recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10% a 15% de todos os casos ⁽⁴⁻⁶⁾.

O diagnóstico é baseado nos critérios de McDonald revisados ⁽⁷⁾, sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Esses critérios utilizam para o diagnóstico a ressonância magnética (RM) e exames laboratoriais que visam excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. Depois de estabelecido o diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*) pode ser utilizada para o estadiamento da doença e monitorização do paciente ⁽⁸⁾.

Ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD-20. Ele atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente ⁽⁹⁾. Pode atuar por três diferentes mecanismos de ação, relacionados à depleção das células B: (1) citotoxicidade dependente do complemento, caracterizada pela formação de poros na membrana celular, causando quebra da mesma e levando à lise celular; (2) citotoxicidade

celular dependente de anticorpo, envolvendo macrófagos, células natural killer e células T citotóxicas, que agem juntos na destruição das células B; (3) indução do apoptose, por meio da reticulação da membrana CD-20 na superfície da célula alvo^(10,11).

OBJETIVO

O objetivo desta avaliação é abordar os principais aspectos da eficácia e segurança do ocrelizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla (EM) em comparação com outra ou nenhuma terapia.

MÉTODO

A dúvida clínica é: qual o benefício e eventos adversos do ocrelizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla, comparado com outro ou nenhum tratamento?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Paciente adulto com esclerose múltipla;
2. Tratamento com ocrelizumabe comparado com outra ou nenhuma terapia;
3. Desfechos clínicos;
4. Excluídos desfechos intermediários;
5. Ensaio clínico randomizado;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a estratégia de busca - Multiple sclerosis AND ocrelizumab AND Random*; e na Central / Cochrane com a estratégia de busca - Multiple sclerosis AND ocrelizumab. A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de agosto de 2019.

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, desfechos clínicos avaliados e tempo de seguimento.

Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios:

Revisão SISTEMÁTICA

randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce, presença de outros vieses. O risco de vieses dos estudos estará representado nos Forest plots (verde = baixo risco de viés, vermelho = presença de viés, amarelo = pouco claro risco de viés).

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH) e eventualmente em média com ou sem desvio padrão. O nível de confiança utilizado será de 95%.

Se possível, os resultados dos estudos incluídos serão metanalisados por meio do software RevMan 5.3⁽¹²⁾, sendo a diferença de risco global a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

Os resultados dos desfechos dos estudos não metanalisados serão expressos por meio de Forest plots. A qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE⁽¹³⁾, levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta e a presença de viés de publicação de cada desfecho avaliado.

RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 25 trabalhos, sendo selecionados pelo título e resumo dois estudos de terapia da EM com ocrelizumabe. Os dois estudos foram acessados por atenderem aos critérios de elegibilidade para análise do texto completo e foram selecionados para suportar esta avaliação^(14,15), sendo que os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências e figura 1 em anexos.

O ocrelizumabe foi avaliado em dois ensaios idênticos fase III que incluiu pacientes com EM-RR (OPERA I e II trials)⁽¹⁴⁾ e em um estudo incluindo pacientes com EM-PP (ORATORIO trial)⁽¹⁵⁾.

A população incluída é de 1.656 pacientes com EM-RR, submetidos à terapia com ocrelizumabe (N = 827) comparada a interferon beta-1a (N = 829) e 732 pacientes com EM-PP submetidos à terapia com ocrelizumabe (N = 488) comparada com placebo (N = 244). O seguimento foi de 96 semanas para pacientes com EM-RR e 120 semanas para EM-PP (Tabela 1). Nesta avaliação serão considerados apenas desfechos clínicos e eventos adversos.

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

TABELA DESCRITIVA DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS					
Estudo	População (N)	Intervenção	Comparação	Desfechos clínicos	Seguimento
Hauser SL, 2017 OPERA I e OPERA II trials (multicêntricos)	OPERA I trial 821 pacientes com EM-RR Critérios de inclusão: pacientes com idade entre 18 e 55 anos; diagnóstico de esclerose múltipla, de acordo com os critérios revisados de McDonald (2010); pelo menos 2 recidivas clínicas documentadas nos últimos 2 anos ou uma recidiva clínica nos anos anteriores (mas não nos 30 dias anteriores); estabilidade neurológica superior ou igual a 30 dias; Escala Expandida de Estado de Deficiência (EDSS) 0 a 5,5 inclusive; RM cerebral mostrando anormalidades consistentes com EM. Excluídos: pacientes com duração da doença superior a 10 anos.	N = 410 Duas infusões IV de 300mg com um intervalo de 2 semanas e após uma infusão IV de 600mg a cada 6 meses, iniciando seis meses após a primeira infusão. + Placebo subcutâneo (sc) simulando INFβ1a três vezes por semana, durante 96 semanas.	N = 411 INFβ-1a subcutâneo na dose de 44 µg, três vezes por semana, durante 96 semanas. + Infusão de placebo simulando ocrelizumabe.	* taxa anualizada de recidiva clínica. ** percentual de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 3 meses. ** percentual de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 6 meses.	96 semanas.
	OPERA II trial - (N=835). Critérios de inclusão e exclusão semelhantes.	N = 417.	N = 418.	Desfechos iguais.	96 semanas.

Revisão SISTEMÁTICA

<p>Montalban X, 2017 ORATORIO trial (multicêntrico)</p>	<p>732 pacientes com EM-PP</p> <p>Inclusão: idade entre 18 e 55 anos, diagnóstico de esclerose múltipla progressiva primária (de acordo com os critérios revisados de McDonald); com escore da EDSS entre 3,0 e 6,5 e duração dos sintomas da EM menor que 15 anos para os pacientes com EDSS >5 ou menor que 10 anos para aqueles com EDSS ≤5 no momento da triagem, além de um histórico documentado ou presença de um índice de IgG elevado no momento da triagem, ou pelo menos uma banda oligoclonal de IgG detectada no fluido cérebro-espinhal.</p>	<p>N=488</p> <p>Ocrelizumabe 600 mg por infusão intravenosa (administrada em duas infusões de 300 mg com 14 dias de intervalo) a cada 6 meses.</p>	<p>N=244</p> <p>PLACEBO</p> <p>Regime de infusão simulando o ocrelizumabe</p>	<p>% de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 3 meses.</p> <p>% de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 6 meses.</p>	<p>120 semanas</p>
---	---	--	---	---	--------------------

EM-RR = Esclerose múltipla remitente-recorrente; EM-PP = esclerose múltipla primariamente progressiva; INFβ-1a = interferon beta-1^a; T25FW = Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés; EDSS = escala expandida do estado de incapacidade; RM = ressonância magnética.

* TAS foi definida por protocolo e calculada como o número total de recidivas clínicas (surto) para todos os participantes do ocrelizumabe dividido pelo total participante-anos de exposição a esse tratamento.

**A progressão da incapacidade confirmada em 3 ou 6 meses foi definida como um aumento da escala EDSS (escala expandida do estado de incapacidade / do inglês Expanded Disability Status Scale / escala de 0 a 10, com pontuações mais altas indicando maior incapacidade) de pelo menos 1,0 ponto se o escore na linha de base foi igual ou inferior a 5,5 (ou 0,5 ponto se a pontuação EDSS na linha de base for > 5,5) que foi sustentado em visitas subsequentes regulares pelo menos 3 e 6 meses após a documentação inicial do agravamento neurológico.

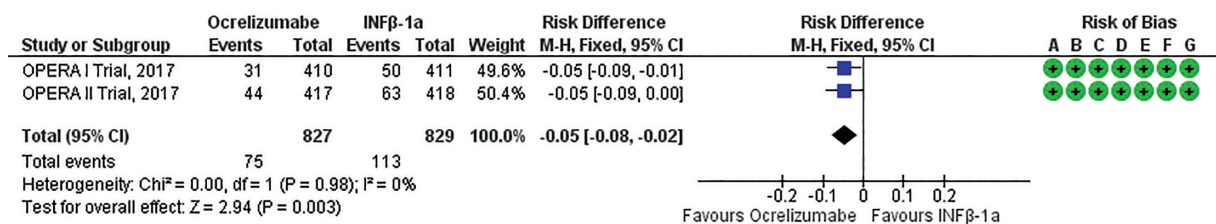
Em relação ao risco de vieses dos 3 estudos incluídos, todos apresentaram randomização e alocação adequadas, eram duplos cegos, apresentaram perdas < 20%, as características prognósticas foram semelhantes entre os dois grupos de comparação, houve cálculo da amostra e análise por intenção de tratamento, podendo o risco global de viés dos estudos ser considerado não grave.

Todos os estudos avaliaram a porcentagem de pacientes com progressão confirmada da incapacidade e sustentada por 3 ou 6 meses (tabela 1).

Os estudos OPERA I e II⁽¹⁴⁾ também avaliaram o desfecho taxa anualizada de recidiva clínica (surto), que foi calculada como o número total de surtos para todos os pacientes no grupo de tratamento dividido pelo total de pacientes-anos de exposição a esse tratamento.

Uma vez que um surto, definido pelo protocolo, requeria um estado neurológico relativamente estável ou melhorando pelo menos 30 dias, o número máximo teórico de surtos por paciente / ano é de até 12.

1. OCRELIZUMABE VERSUS INFβ-1A EM PACIENTES COM EM-RR (OPERA I E II)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 2. Forest plot of comparison: 1. Ocrelizumabe versus INFβ-1a no tratamento da EM-RR outcome: Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses.

Dois estudos⁽¹⁴⁾ permitem avaliar o desfecho progressão confirmada da incapacidade sustentada por 3 meses, durante o período de tratamento de 2 anos, comparando o ocrelizumabe com o interferon beta-1^o na EM-RR mostrando uma redução de 5% (IC95% 8 a 2%) favorecendo o uso do ocrelizumabe ($p= 0,003$), sendo necessário tratar (NNT) 22 pacientes (IC95% 13 a 69) para evitar que um tenha progressão da incapacidade sustentada por 3 meses (figura 2).

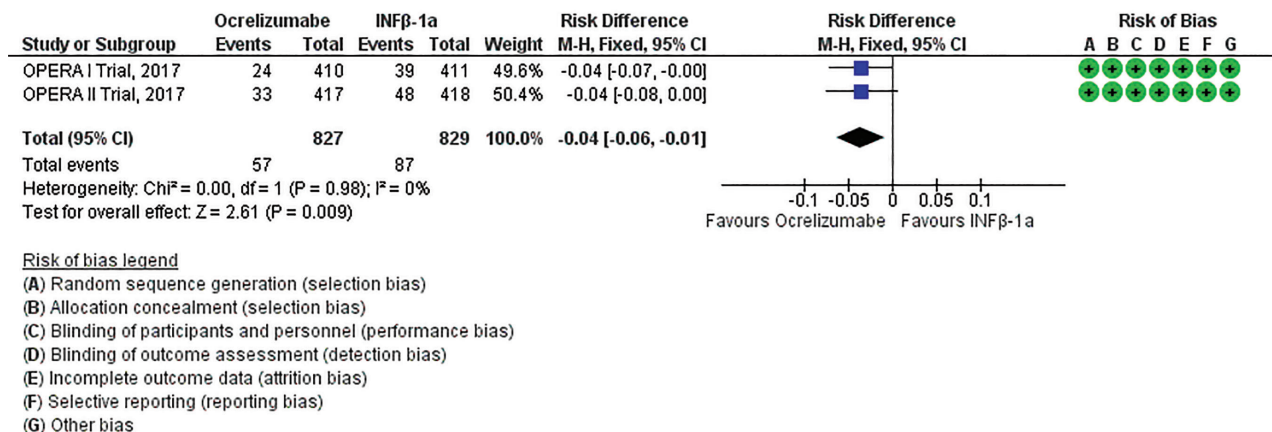


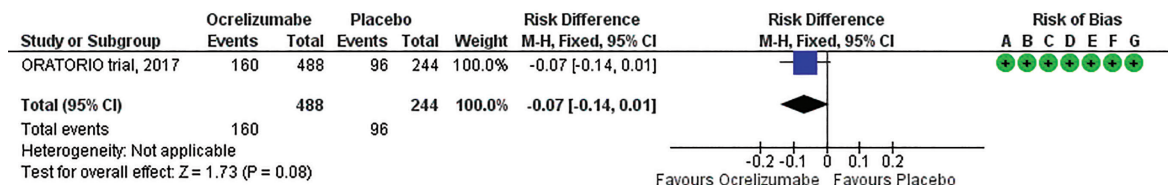
Figura 3. Forest plot of comparison: 1. Ocrelizumabe versus INFβ-1a no tratamento da EM-RR outcome: Progressão da incapacidade confirmada em 6 meses.

Esses dois⁽¹⁴⁾ estudos permitem também avaliar o desfecho progressão confirmada da incapacidade sustentada por 6 meses, durante o período de tratamento de 2 anos, comparando o ocrelizumabe com o interferon beta-1a, mostrando uma redução de 4% (IC95% 6 a 1%) favorecendo o uso do ocrelizumabe ($p= 0,009$), sendo necessário tratar (NNT) 28 pacientes (IC95% 16 a 112) para evitar que um tenha progressão da incapacidade sustentada por 6 meses (figura 3).

A taxa anualizada de surtos foi menor com ocrelizumabe do que com interferon beta-1a nos estudos OPERA I (0,16 versus 0,29; $p < 0,001$) e OPERA II (0,16 versus 0,29; $p < 0,001$), em um seguimento de 2 anos.

2. OCRELIZUMABE VS PLACEBO EM PACIENTES COM EM-PP

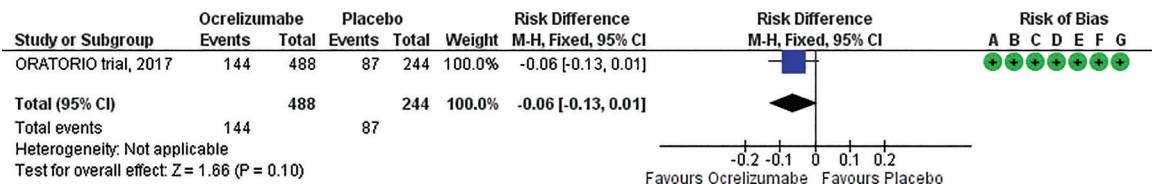
Apenas um estudo⁽¹⁵⁾ comparou o ocrelizumabe versus placebo em pacientes com EM-PP e avaliou os desfechos progressão confirmada da incapacidade sustentada por 3 e 6 meses, durante o período de tratamento comparativo de 2 anos e meio, que serão expressos por meio de forest plots.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 4. Forest plot of comparison: 2. Ocrelizumabe versus Placebo no tratamento da EM-PP, outcome: Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses.



Risk of bias legend

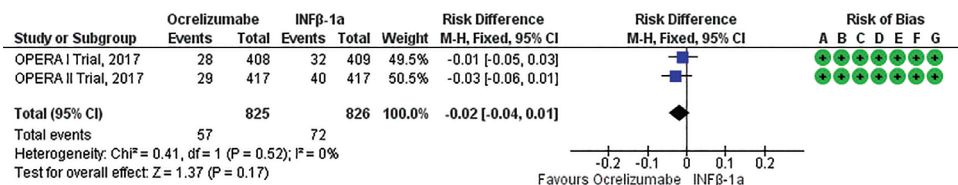
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 5. Forest plot of comparison: 2. Ocrelizumabe versus Placebo no tratamento da EM-PP, outcome: Progressão da incapacidade confirmada em 6 meses.

Em pacientes com EM-PP não houve diferença na comparação ocrelizumabe versus placebo para os desfechos progressão confirmada da incapacidade sustentada por 3 e 6 meses, em um seguimento de 2 anos e meio (sem significância estatística, figuras 4 e 5).

EVENTOS ADVERSOS

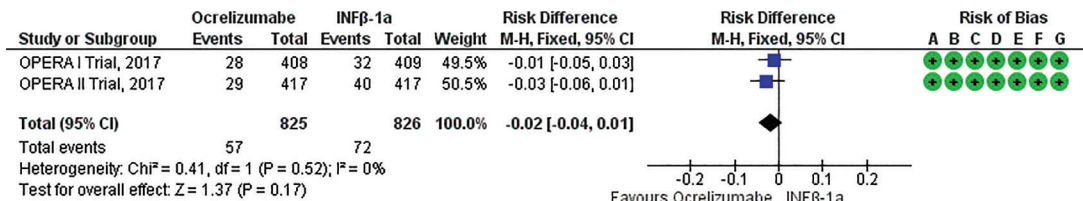
1. OCRELIZUMABE VERSUS INFβ-1A NA EM-RR



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

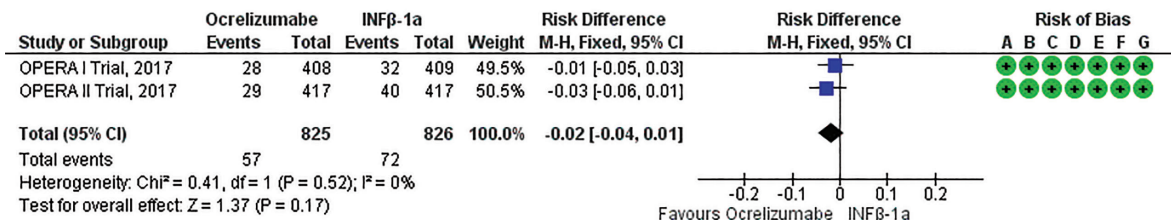
Figura 6. Forest plot of comparison: 1 Ocrelizumabe versus INFβ-1a, na EM-RR outcome: 1.1 Reações relacionadas à infusão (≥1).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 7. Forest plot of comparison: 1 Ocrelizumabe versus INFβ-1a na EM-RR, outcome: 1.3 Infecções graves.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 8. Forest plot of comparison: 1 Ocrelizumabe versus INβ-1a na EM-RR, outcome: 1.2 Eventos adversos graves.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 9. Forest plot of comparison: 1 Ocrelizumabe versus INβ-1a na EM-RR, outcome: 1.4 Neoplasias.

Em pacientes com EM-RR o ocrelizumabe aumentou em 25% o risco de reações relacionadas à infusão na comparação com o interferon beta-1a, sendo necessário tratar 5 pacientes para que um apresente uma reação (NNH = 5, IC95% 4 a 5) e reduziu o risco de infecções graves em 2% (NNT = 67, IC95% 34 a 457, figuras 6 e 7). Não houve diferença, com significância estatística, entre ocrelizumabe e o interferon beta-1a para os desfechos eventos adversos graves e neoplasias (figuras 8 e 9).

2. OCRELIZUMABE VERSUS PLACEBO NA EM-PP

Tabela 2. Eventos adversos – Ocrelizumabe vs placebo na EM-PP

DESFECHO	RAC	RAI	RRA% ou ARA %; (IC95%)	NNH ou NNH (IC95%)
Reações relacionadas à infusão (≥1)	25,5%	39,9%	ARA = 14,4% (IC95% -0,21 a -0,07)	NNH = 7 (IC95% -14 a -5)
Eventos adversos graves	22,2%	20,4%	RRA = 1,8% (IC95% -0,05 a 0,0 8)	NNT = NS
Infecções graves	5,9%	6,2	ARA = 0,3% (IC95% -0,04 a 0,034)	NNH = NS
Neoplasias	0,8%	2,3%	ARA = 1,5% (IC95% -0,03 a 0,002)	NNH = NS

RAI: risco absoluto na intervenção; RAC: risco absoluto na comparação; RRA: redução do risco absoluto; ARA: aumento do risco absoluto; NNT: número necessário para tratar; NNH: número necessário para produzir dano; IC: intervalo de confiança de 95%.

Em pacientes com EM-PP, o ocrelizumabe aumentou o risco de reações relacionadas à infusão em 14,4% na comparação com placebo (NNH = 7, IC95% 5 a 14). As neoplasias ocorreram em 2,3% dos pacientes que receberam ocrelizumabe e em 0,8% dos pacientes que receberam placebo, sem significância estatística. Não houve diferença, com significância estatística, entre os grupos nas taxas de eventos adversos graves e infecções graves (tabela 2).

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

1. EFICÁCIA

Pergunta: Ocrelizumabe comparado a Interferon beta-1a para esclerose múltipla remitente-recorrente

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ocrelizumabe	Interferon beta-1a	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desfecho: progressão confirmada da incapacidade sustentada por 12 semanas.												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	75/827 (9.1%)	13/829 (13.6%)	RR 0.62 (0.41 para 0.95)	5 menos por 100 (de 8 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desfecho: progressão confirmada da incapacidade sustentada por 24 semanas.												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	57/827 (6.9%)	87/829 (10.5%)	RR 0.66 (0.48 para 0.90)	4 menos por 100 (de 5 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: confidence interval; RR: risk ratio

2. SEGURANÇA

Pergunta: ocrelizumabe comparado a Interferon beta-1a para esclerose múltipla remitente-recorrente.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Impor- tância
Nº dos estudos	Deline- amento do estudo	Ris- co de viés	Incon- sis- tência	Evi- dên- cia indí- reta	Im- preci- são	Outras consi- dera- ções	Ocreli- zumabe	Inter- feron beta-1a	Rela- tivo (95% CI)	Abso- luto (95% CI)		
Desfecho: reações relacionadas à infusão.												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	ne- nhum	283/825 (34.3%)	80/826 (9.7%)	RR 3.54 (2.82 para 4.45)	25 mais por 100 (de 18 mais para 33 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
Desfecho: infecções graves.												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	gra- ve ^a	ne- nhum	11/825 (1.3%)	24/826 (2.9%)	RR 0.46 (0.23 para 0.93))	2 me- nos por 100 (de 2 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODE- RADA	IMPOR- TANTE

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.
explanations

a. IC relativamente amplo.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente o ocrelizumabe comparado com interferon beta-1a, até 2 anos:

- Diminui a progressão da incapacidade (4% a 5%, com um NNT de 22 a 28). A qualidade da evidência que suporta esse resultado é alta;
- Reduz o número de surtos (0,16 versus 0,29). A qualidade da evidência que suporta esse resultado é baixa;
- Aumenta em 25% o risco de reações relacionadas à infusão sendo necessário tratar 5 pacientes (NNT) para que um apresente uma reação (IC95% 4 a 5). A qualidade da evidência que suporta esse resultado é alta;
- Reduz o risco de infecções graves em 2%, sendo necessário tratar 67 pacientes para evitar uma infecção grave (IC95% 34 a 457). A qualidade da evidência que suporta esse resultado é moderada.

Em pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva o ocrelizumabe comparado com placebo, até 2 anos e meio:

- Não mostrou diferença na progressão da incapacidade. A qualidade da evidência que suporta esse resultado é moderada;
- Aumenta o risco de reações relacionadas à infusão em 14,4% (NNH = 7, IC95% 5 a 14). A qualidade da evidência que suporta esse resultado é alta.

Revisão SISTEMÁTICA

DISCUSSÃO

Esta avaliação oferece uma estrutura para comparações entre o ocrelizumabe com INF β -1a em pacientes com EMRR e ocrelizumabe com placebo em pacientes com EMPP, sob a perspectiva de eficácia e perfil de segurança.

Os resultados demonstraram o ocrelizumabe ofereceu uma eficácia mais favorável na redução de recidivas clínicas e redução da progressão da incapacidade, com perfis de segurança em comparação com INF β -1a que foram desfavoráveis ao ocrelizumabe quanto ao risco de reações relacionadas à infusão. No aspecto da eficácia o ocrelizumabe não foi superior ao placebo para pacientes com EMPP, apresentando também quanto ao perfil de segurança um aumento do risco de reações relacionadas à infusão.

Esta avaliação tem algumas limitações: em primeiro lugar, a nossa avaliação limitou-se a usar apenas desfechos clínicos como desfechos primários dos estudos incluídos e em segundo lugar, os resultados estão limitados aos primeiros 2 anos de acompanhamento, entretanto, deve ser notado que a EMRR é uma doença crônica com duração de 30 a 40 anos, ficando incerta a eficácia e a segurança do ocrelizumabe durante todo este período. Apesar dessas limitações, os achados dessa avaliação representam uma base de evidências, atualmente disponível, sobre como orientar a escolha deste fármaco no tratamento da EMRR, principalmente.

Esperamos que esses resultados ajudem na tomada de decisão compartilhada entre pacientes, cuidadores e seus médicos.

REFERÊNCIAS

1. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010;9:A387-94. PMID: 19932200
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 25;372:1502-17. PMID: 18970977
3. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016 8;388:1459-1544. PMID: 27733281
4. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
5. Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MAP. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia*. Porto Alegre: Artmed, 2008.

6. Caldano M, Raoul W, Rispens T, Bertolotto A, 2017. Drug Efficacy Monitoring in Pharmacotherapy of Multiple Sclerosis With Biological Agents. *Ther Drug Monit.* 39:350–355.
7. Thompson, Alan J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 2017.
8. Kurtzke, John F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444–1444, 1983.
9. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:44–52. PMID: 26788130
10. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature Medicine* 2000;6:443–6. doi:10.1038/74704.
11. Mease PJ. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol* 2008;35:1245–55. PMID: 18609733
12. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
13. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
14. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017 19;376:221–234. PMID: 28002679
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 19;376:209–220. PMID: 28002688

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS DESTA REVISÃO E MOTIVOS

1. Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Giovannoni G, Vermersch P, Bernasconi C, et al. Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial. *Ann Neurol* 2018;84:527–536. PMID: 30155979 - Análise post-hoc com desfecho composto
2. Fox EJ, Markowitz C, Applebee A, Montalban X, Wolinsky JS, Belachew S, et al. Ocrelizumab reduces progression of upper extremity impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Findings from the phase III randomized ORATORIO trial. *Mult Scler* 2018;24(14):1862–1870. PMID: 30415593 - Análise post-hoc e desfecho intermediário

ANEXOS

DIAGRAMA DE FLUXO (Figura 1)

A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica está detalhada no fluxograma abaixo:

