

20
26

Revisão sistemática

RITUXIMABE PARA DOENÇA DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

Revisão Sistemática

Título: Rituximabe para doença do espectro da neuromielite óptica

Local e data: São Paulo, 19 de maio de 2026.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências
- Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv -HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não financeiro para a elaboração desta Revisão Sistemática.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.¹

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICO, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia.

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.²

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma

tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.³

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde, a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
SUMÁRIO	5
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE QUADROS	10
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	12
2. RESUMO EXECUTIVO	15
3. OBJETIVO	18
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	18
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	18
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde	20
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	22
5.1 Descrição técnica	22
5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar	24
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)	24
5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).	24
6. MÉTODOS	25
6.1 Pergunta estruturada	26
6.2 Critérios de elegibilidade	27
6.3 Desfechos de interesse	27
6.4 Busca por estudos	28
6.5 Seleção dos estudos	29
6.6 Extração de dados	29
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	30
6.8 Unidade de análise	30
6.9 Apresentação dos estudos	30
6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados	30
6.11 Investigação da heterogeneidade	31
6.12 Análises adicionais	31
6.13 Investigação de viés de publicação	31

6.14 Dados faltantes	31
6.15 Avaliação da certeza da evidência	31
7. RESULTADOS	31
7.1 Resultados da busca	31
7.2 Características dos estudos incluídos	33
7.3 Risco de viés dos ECR incluídos	38
7.4 Resultados dos ECR e avaliação da certeza da evidência	39
8. DISCUSSÃO	58
9. CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS	61
ANEXOS	68

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

ADL	Activities of Daily Living
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQP4-IgG	Anticorpo anti-aquaporina 4
AZA	Azatioprina
BAFF	Fator de ativação de linfócitos B
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
Chi²	Qui-quadrado
CD20	<i>Cluster of Differentiation 20</i> (proteína expressa na superfície dos linfócitos)
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CFA	Ciclofosfamida
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DANS	Data Archiving and Networked Services
DENMO	Doença do Espectro da Neuromielite Óptica
DM	Diferença de Médias
DMP	Diferença de Médias Padronizada
DP	Desvio Padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ETDRS	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
I²	I-quadrado (teste de verificação da extensão da inconsistência)
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina 6
IL-27	Interleucina 27
IV	Intravenoso
LCLA	<i>Sloan low-contrast letter acuity cards</i>

LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
logMAR	<i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMP-9	Metaloproteinase da matriz 9
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OPM	Órteses, Próteses e Meios Auxiliares
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), <i>study design</i> (tipo de estudo)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QOSI	Quantification of nerve and spinal cord impairment
RevMan	Review Manager (software)
RoB	Risk of Bias
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
RTX	Rituximabe
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SF-36	Short-Form Health Survey de 36 itens
SUS	Sistema Único de Saúde
TAS	Taxa anualizada de surtos
VO	Via oral
WHO-ICTRP	World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.	33
Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos com resultados disponíveis (RoB Cochrane).	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descrição dos registros ativos do rituximabe na Anvisa	22
Quadro 2. Custos das tecnologias disponíveis no SUS	25
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS	26
Quadro 4. Características dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (n = 5)	35
Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe versus nenhum tratamento	41
Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe versus azatioprina	45
Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe versus azatioprina+ corticosteroide	48
Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe + corticosteroide versus placebo + corticosteroide	52
Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe versus ciclofosfamida	54

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse em pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO).	68
Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos.	70
Anexo III. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=8).	73
Anexo IV. Características dos estudos em andamento (n= 4 registros, 4 referências).	75
Anexo V. Risco de viés dos ECR incluídos (RoB Cochrane)	78
Anexo VI. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão	89

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de investigação

Quais são os efeitos (benefícios e riscos) do medicamento rituximabe para tratar pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica? Em outras palavras, a pergunta quer saber se o medicamento rituximabe traz benefícios, como a redução de surtos da doença e a melhora da capacidade de enxergar, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

Mensagens-chave

Os benefícios e riscos do rituximabe ainda não estão claros e ainda não se sabe se ele ajuda as pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica ou se causa efeitos negativos.

O que é a doença do espectro da neuromielite óptica?

A doença do espectro da neuromielite óptica é uma doença inflamatória rara na qual o sistema de defesa do organismo ataca partes do próprio sistema nervoso. Esse ataque é dirigido principalmente ao nervo óptico, responsável pela visão, e à medula espinhal, que transmite informações entre o cérebro e o resto do corpo. A doença pode causar perda de visão e fraqueza nos membros, sendo mais comum em mulheres.

Entre 10 pessoas com a doença, sete a oito apresentam um anticorpo (célula de defesa) chamado anti-AQP4; duas a três não apresentam este anticorpo. Por isso, o diagnóstico é feito combinando exame clínico, exames de sangue (incluindo a pesquisa do anti-AQP4) e de imagem (como ressonância magnética).

Como a neuromielite óptica é tratada?

O tratamento da neuromielite óptica é organizado em:

- Controle imediato dos surtos agudos: são usadas injeções de corticosteroides e, em casos mais graves, a plasmaférese (troca do plasma sanguíneo para interromper o ataque imunológico).
- Prevenção de novos surtos: são utilizados medicamentos que diminuem a atividade do sistema imunológico ou terapias biológicas (tipo de tratamento que usa substâncias

derivadas de organismos vivos, como células e proteínas) que atuam de forma mais direcionada sobre a resposta imunológica.

- Reabilitação com fisioterapia, terapia ocupacional e apoio psicológico.

Objetivo da revisão sistemática

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar como o rituximabe funciona no tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica, avaliando se este medicamento:

- pode diminuir recidivas (novos surtos da doença);
- pode reduzir o número de pessoas com incapacidade;
- tem efeito na acuidade visual (visão);
- tem efeito na qualidade de vida;
- pode reduzir o número de hospitalizações devido à doença;
- pode ter efeitos colaterais leves ou graves (reações ou sintomas indesejados que podem acontecer quando alguém toma um medicamento, faz um tratamento ou usa alguma substância) .

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações científicas disponíveis para investigar os efeitos do rituximabe, comparado a um placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira) ou a outro tratamento, em pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica.

Os pesquisadores analisaram os resultados de diversos estudos, resumiram todas as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade das evidências. Ou seja, verificaram se os dados eram sólidos o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e os riscos do uso do rituximabe no tratamento desta condição.

O que foi identificado?

Cinco estudos clínicos avaliaram o uso do rituximabe em 230 pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica. Os estudos apresentaram tempos de acompanhamento variados, quando informados, entre 12 e 36 meses, havendo um estudo em que esse período não foi relatado.

Em cada estudo, os participantes foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu rituximabe e o outro recebeu outro medicamento, placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira) ou nenhum tratamento. Os grupos comparados nos estudos foram:

- Rituximabe *versus* nenhuma intervenção;
- Rituximabe *versus* azatioprina;
- Rituximabe *versus* azatioprina + corticosteroide;
- Rituximabe + corticosteroide *versus* placebo + corticosteroide
- Rituximabe *versus* ciclofosfamida.

Os resultados destes estudos mostraram que, para todas as comparações, há incertezas sobre os efeitos do rituximabe em novos surtos da doença, na incapacidade e na visão. Também há incertezas sobre seus efeitos colaterais (leves ou graves).

Quais são as limitações?

Os estudos analisados têm algumas falhas que afetam a confiabilidade dos seus resultados. As principais limitações são:

- Estudos com número pequeno de participantes.
- Em alguns estudos, não ficou claro como os participantes foram escolhidos ou distribuídos entre os grupos.
- Em alguns estudos, os participantes, profissionais e avaliadores sabiam quem estava recebendo o tratamento, o que pode ter influenciado os resultados.
- Em alguns estudos, houve abandono de participantes durante o acompanhamento e alguns resultados importantes não foram apresentados.
- Os efeitos do rituximabe na qualidade de vida dos participantes e no risco de hospitalizações pela doença não foram avaliados pelos estudos.

O quão atualizada está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 19 de fevereiro de 2026.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança do rituximabe no tratamento da doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO)?

Contextualização sobre a condição: DENMO é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central que acomete principalmente nervos ópticos e medula espinhal, caracterizando-se por surtos recorrentes. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, sorológicos e de imagem, sendo que aproximadamente 70% a 80% dos pacientes apresentam positividade para o anticorpo anti-aquaporina 4 (AQP4-IgG). É uma doença rara cuja prevalência estimada no Brasil é de 4,52 casos por 100.000 habitantes.

Caracterização da tecnologia: o rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano, produzido por engenharia genética, que provoca a depleção de células B ao se ligar ao antígeno CD20 dos linfócitos B e aos receptores Fc, resultando na redução de secreção de anticorpos, apresentação de antígeno e mediadores inflamatórios.

Comparadores: o manejo farmacológico pode englobar o uso de corticosteroides intravenosos para surtos e imunossupressores para prevenção de recaídas, tais como corticosteroides orais, azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, mitoxantrone, ciclofosfamida, eculizumabe, ravulizumabe, satralizumabe, tocilizumabe e inebilizumabe.

Avaliações prévias da tecnologia: até o momento da elaboração desta revisão sistemática, o uso de rituximabe para DENMO não havia sido avaliado pela Conitec. Adicionalmente, o rituximabe não se encontra incluído no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da saúde

suplementar para o tratamento específico da DENMO. A DENMO não consta entre as indicações de uso do rituximabe aprovadas pela Anvisa, caracterizando seu uso nessa condição como *off-label*.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas em 19 de fevereiro de 2026, nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Estudos incluídos: foram incluídos nove ECR - destes, cinco estavam concluídos e tinham resultados disponíveis. Estes cinco ECR avaliaram 230 participantes com DENMO e compararam os efeitos do rituximabe *versus* azatioprina, azatioprina+corticosteroide, ciclofosfamida, placebo e nenhum tratamento.

Resultados:

Rituximabe versus nenhum tratamento (tempo de seguimento não relatado) - os efeitos do rituximabe são incertos (certeza da evidência muito baixa) para os seguintes desfechos:

- recorrência de sintomas ou de surtos (diferença de médias [DM] para a taxa anual de surtos -0,22; intervalo de confiança [IC] 95% -0,30 a -0,14; 1 ECR, n=40)
- incapacidade (DM -4,73; IC 95% -5,75 a -3,71; 1 ECR; n=40)
- acuidade visual (DM 0,01; IC 95% -0,24 a 0,26; 1 ECR; n=40)

Rituximabe versus azatioprina - os efeitos do rituximabe são incertos (certeza da evidência muito baixa) para os seguintes desfechos:

- recorrência de sintomas ou de surtos, após 36 meses (diferença de medianas [DMd] - 0,33; IC não calculável; 1 ECR; n=20)
- incapacidade, após 12 meses (DM -0,7 ; IC não reportado; 1 ECR; n=20)

Rituximabe versus azatioprina+corticosteroide - os efeitos do rituximabe (após 12 meses) são incertos (certeza da evidência muito baixa) para os seguintes desfechos:

- recorrência de sintomas ou de surtos (DM -0,30; IC 95% -0,53 a -0,07; 1 ECR; n=68);
- eventos adversos graves (risco relativo [RR] 1,15; IC 95% 0,07 a 17,80; 1 ECR; n=86);

- incapacidade (DM 0,61; IC 95% -0,17 a 1,39; 1 ECR; n=68);
- quaisquer eventos adversos (RR 1,73; IC 95% 0,30 a 9,81; 1 ECR; n=86).

Rituximabe+corticosteroide versus placebo+corticosteroide os efeitos do rituximabe (após 17 meses) são incertos (certeza da evidência muito baixa) para os seguintes desfechos:

- tempo até recorrência de sintomas ou de surtos (diferença de *hazard* 36,8%; IC 95% 12,3 a 65,5; 1 ECR; n=38)
- recorrência de sintomas ou de surtos (zero eventos em 24,1 pessoas-ano no grupo rituximabe *versus* sete eventos em 21,8 pessoas-ano no grupo placebo; 1 ECR; n=38)
- eventos adversos graves (RR 1,50; IC 95% 0,28 a 7,99; 1 ECR, n=38);
- incapacidade (DM -0,06; IC 95% -0,61 a 0,49; 1 ECR; n=38);
- quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,80 a 1,24; 1 ECR; n= 38).

Rituximabe versus ciclofosfamida - os efeitos do rituximabe são incertos (certeza da evidência muito baixa) para os seguintes desfechos:

- recorrência de sintomas ou de surtos, após 12 meses (RR 0,56; IC 95% 0,23 a 1,37; 1 ECR; n=40)
- incapacidade, após um mês (DM -0,48; IC 95% -1,22 a 0,26; 1 ECR; n=40);
- quaisquer eventos adversos, após 12 meses (RR 0,50; IC 95% 0,14 a 1,73; 1 ECR; n=40).

Os desfechos de qualidade de vida e hospitalizações relacionadas à DENMO não foram avaliados pelos ECR incluídos.

Conclusão: o uso do rituximabe para DENMO é *off-label* e seus efeitos sobre a recorrência de sintomas ou de surtos, incapacidade, acuidade visual, quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves são incertos (evidência de certeza muito baixa). Ensaio clínico randomizado futuros poderão aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção e subsidiar decisões sobre a indicação, regulamentação e comercialização do rituximabe na linha de cuidado das pessoas com DENMO.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do rituximabe para o tratamento de pessoas com DENMO.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

Por muitos anos, a DENMO foi considerada uma forma grave de esclerose múltipla, visto que tais condições apresentam características clínicas semelhantes.⁴ Ambas são doenças autoimunes desmielinizantes nas quais ocorrem surtos de neurite óptica e mielite, porém a forma como tais episódios se manifestam e sua gravidade diferem entre as doenças. Desse modo, considerando particularidades clínicas, laboratoriais e de neuroimagem, atualmente, a DENMO é reconhecida como entidade clínica distinta. Trata-se de uma doença inflamatória do sistema nervoso central, caracterizada por desmielinização grave mediada pelo sistema imunológico e dano axonal, com acometimento predominante dos nervos ópticos e da medula espinhal.⁴

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A DENMO é uma doença rara, com prevalência global variando de 0,7 a 10 casos por 100.000 pessoas⁵, e aproximadamente 90% dos casos soropositivos ocorrem no sexo feminino.^{5,6} No Brasil, um estudo realizado em Belo Horizonte estimou uma prevalência de 4,52 casos por 100.000 habitantes, mas este dado pode não refletir de forma adequada a realidade nacional, dada a escassez de investigações de base populacional em larga escala no país.⁷

4.1.3 Quadro clínico

A DENMO caracteriza-se por um curso clínico marcado por surtos agudos, em contraste com a evolução progressiva observada em outras doenças desmielinizantes.⁸ Embora as definições de surtos na DENMO possam variar, elas geralmente envolvem o surgimento de novos sintomas neurológicos e/ou a exacerbação de sintomas preexistentes que persistem por mais de

24 horas, podendo estar associados ou não a lesões novas, em crescimento ou com realce à ressonância magnética.⁹

As manifestações clínicas incluem: neurite óptica bilateral simultânea ou com envolvimento do quiasma óptico, defeito altitudinal no campo visual ou perda visual grave residual; síndrome medular completa (em oposição à incompleta), especialmente quando associada a espasmos tônicos paroxísticos; e a síndrome da área postrema, caracterizada por soluços, náuseas e vômitos intratáveis.⁸

4.1.4 Fatores causais

A DENMO costuma ocorrer de forma esporádica, embora casos familiares já tenham sido descritos.¹⁰ Dados limitados indicam que variantes genéticas na região do complexo principal de histocompatibilidade podem estar associadas à doença.¹¹ Pessoas com condições autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e miastenia gravis, podem ter maior risco de desenvolver DENMO.^{12,13}

4.1.5 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da DENMO é complexo e requer a integração de dados clínicos, sorológicos e imagem neurológica.⁸

A descoberta do autoanticorpo patogênico contra a proteína de canal de água aquaporina 4 (AQP4-IgG), também conhecido como imunoglobulina G (IgG) para neuromielite óptica (NMO), revolucionou a abordagem diagnóstica e terapêutica da doença, permitindo sua diferenciação de outras condições desmielinizantes, como a esclerose múltipla. Esse anticorpo tem como alvo a aquaporina 4, uma proteína fundamental para a regulação do equilíbrio hídrico no sistema nervoso central.⁸ Em maio de 2025, a Conitec, no Relatório de Recomendação nº. 1008, recomendou a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) do teste de detecção para pessoas com apresentação clínico-radiológica da DENMO.¹⁴

Além do teste para detecção do anti-AQP4, a ressonância magnética do encéfalo e da medula espinhal, com e sem contraste, é indicada. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), embora não obrigatória, auxilia na exclusão de outras doenças, como a esclerose múltipla.^{6,8}

Apesar da alta sensibilidade do teste sorológico para AQP4-IgG, nem todos os pacientes com manifestações clínicas típicas têm o anticorpo detectável. Por isso, os indivíduos são classificados em DENMO anti-AQP4 positivo e DENMO anti-AQP4 negativo.⁸

Para os pacientes com anti-AQP4 positivo, o diagnóstico envolve também a apresentação de pelo menos uma destas características centrais: neurite óptica, mielite aguda, síndrome da área postrema (episódios de soluços ou náuseas/vômitos inexplicáveis), síndrome de tronco encefálico aguda, narcolepsia sintomática ou síndrome diencefálica com lesões típicas comprovadas por ressonância magnética, síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas do transtorno.^{6,8}

Para os pacientes com anti-AQP4 negativo, o diagnóstico é realizado por meio de duas ou mais características clínicas principais, incluindo obrigatoriamente neurite óptica, mielite aguda ou síndrome da área postrema, e envolvimento de duas ou mais regiões neuroanatômicas diferentes.⁸

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A abordagem terapêutica da DENMO é multidisciplinar, contemplando abordagens farmacológicas e não farmacológicas, com o objetivo de reduzir a frequência e a gravidade dos surtos e prevenir a progressão da incapacidade.¹⁵

4.2.1 Tratamento farmacológico

De acordo com as diretrizes brasileiras, publicadas em 2025 pela Academia Brasileira de Neurologia, para o manejo da DENMO em adultos e crianças, o tratamento para os surtos consiste na administração de corticosteroides intravenosos em altas doses (geralmente pulsoterapia com metilprednisolona). Nos casos mais graves, ou quando não há resposta satisfatória ao tratamento inicial, a plasmaférese é recomendada como terapia de resgate.¹⁶

Para a prevenção de novas recidivas, são utilizados imunossupressores ou imunomoduladores. O uso de imunossupressores como azatioprina, rituximabe e micofenolato de mofetila, é *off-label* e as evidências para sua utilização derivam predominantemente de estudos observacionais.^{17,18} As terapias específicas para a DENMO incluem eculizumabe, ravulizumabe, satralizumabe e inebilizumabe.

No Brasil, as terapias específicas para DENMO atualmente aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme consulta realizada em 5 de maio de 2026, são:

- ravulizumabe (Ultomiris®)¹⁹ – aprovado em 02/09/2019 para adultos com DENMO anti-AQP4 positivo.
- satralizumabe (Enspryng®)²⁰ – aprovado em 21/12/2020 como monoterapia ou em combinação com imunossuppressores para adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade com DENMO anti-AQP4 positivo.
- inebilizumabe (Uplizna®)²¹ – aprovado em 19/12/2022 como monoterapia para adultos com DENMO anti-AQP4 positivo.

As opções terapêuticas supracitadas não se encontram disponíveis no SUS para o tratamento da DENMO. Não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou tratamentos específicos para a DENMO no SUS.²² Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são os corticosteroides intravenosos e a plasmaférese, utilizados no manejo de surtos agudos da doença, e os corticosteroides orais, utilizados para prevenção de novos surtos.

4.2.2 Tratamento não farmacológico

O Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium publicou em 2021 recomendações sobre o manejo não farmacológico da DENMO.²³ O documento informa que algumas abordagens não farmacológicas, como exercício aeróbico moderado, estimulação elétrica nervosa transcutânea e terapia cognitivo-comportamental, têm sido exploradas no manejo sintomático, especialmente no controle da dor neuropática, embora as evidências disponíveis ainda sejam limitadas e de resultados variáveis.

Nota: para manter o padrão editorial, e, por se tratar de conteúdo técnico comum à condição clínica abordada, as seções introdutórias desta revisão sistemática, relacionadas à descrição clínica, diagnóstico e ao tratamento da DENMO, são semelhantes às seções da revisão sistemática sobre inebilizumabe para DENMO, desenvolvida pela mesma equipe de pesquisa e disponibilizada no sistema e-NatJus (<https://www.pje.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=2e8754fde6b55f4b2cf6370ec7452c8af9981ec6>).

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

O rituximabe (anti-CD20) é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao antígeno CD20, expresso na superfície dos linfócitos B maduros. Essa ligação promove a depleção de células B por meio de mecanismos como citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose. Embora o mecanismo completo de ação ainda não esteja totalmente elucidado, acredita-se que seus efeitos terapêuticos estejam relacionados principalmente à redução da população de células B, levando à diminuição da produção de autoanticorpos, à modulação da apresentação de antígenos e à redução da ativação inflamatória mediada pelo sistema imune.^{24,25,26}

No Brasil, além do medicamento original, de nome comercial MabThera®, há cinco biossimilares aprovados e um medicamento clone. Rixymio®, Truxima® e Vivaxxia® foram aprovados em 2019, Ruxience® em 2020 e Bio-manguinhos rituximabe em 2021. O Tuxyn® foi registrado em 2025 por procedimento simplificado (clone). O medicamento possui registro para diversas indicações, incluindo linfoma não Hodgkin, leucemia linfóide crônica, artrite reumatoide, granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica e pênfigo vulgar.²⁷

No contexto da DENMO, o rituximabe tem sido utilizado *off-label* (a bula deste medicamento não possui a DENMO como indicação clínica de uso) e é recomendado por diretrizes brasileiras como terapia, podendo ser iniciado após o diagnóstico, após o primeiro ataque ou em casos de falha terapêutica prévia, com o objetivo de prevenir recaídas e progressão da incapacidade.¹⁶

O **Quadro 1** apresenta as informações dos registros ativos na Anvisa dos medicamentos em que rituximabe é o princípio ativo.

Quadro 1. Descrição dos registros ativos do rituximabe na Anvisa

Nome do produto	Categoria do registro	Número do registro	Data do registro/vencimento	Apresentação	Detentor do registro
Mabthera®	Registro de medicamento novo	101000548	Registro: 29/06/1998 Vencimento: 06/2028	Solução diluível para infusão, 10 mg/mL, frasco-ampola com 10 ou 50 mL Solução para injeção subcutânea, 1400 mg, 11,7 mL	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Ruxience [®]	Desenvolvimento por comparabilidade (biossimilar)	121100478	Registro: 04/05/2020 Vencimento: 05/2030	Solução diluível para infusão, 10 mg/mL, frasco-ampola com 10 ou 50 mL	Pfizer Brasil Ltda
Rixymio [®]	Desenvolvimento por comparabilidade (biossimilar)	100470618	Registro: 01/04/2019 Vencimento: 04/2029	Solução diluível para infusão, 10 mg/mL, frasco-ampola com 10 ou 50 mL	Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda
Tuxyn [®]	Registro clone (Rixymio [®])	145310005	Registro: 01/12/2025 Vencimento: 12/2035	Solução diluível para infusão, 10 mg/mL, frasco-ampola com 10 ou 50 mL	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira De Biotecnologia Farmacêutica
Truxima [®]	Desenvolvimento por comparabilidade (biossimilar)	192160003	Registro: 07/10/2019 Vencimento: 10/2029	Solução diluível para infusão, 10 mg/mL, frasco-ampola com 10 ou 50 mL	Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda
Vivaxxia [®]	Desenvolvimento por comparabilidade (biossimilar)	100330205	Registro: 10/06/2019 Vencimento: 06/2029	Solução diluível para infusão, 10 mg/mL, frasco-ampola com 10 ou 50 mL	Libbs Farmacêutica Ltda
Bio-manguinhos rituximabe	Desenvolvimento por comparabilidade (biossimilar)	110630157	Registro: 22/03/2021 Vencimento: 03/2031	Solução diluível para infusão, 10 mg/mL, frasco-ampola com 10 ou 50 mL	Fundação Oswaldo Cruz

**informações obtidas em 5 de maio de 2026 no sítio eletrônico Consultas Anvisa²⁷.*

Disponibilidade no SUS

O rituximabe não está disponível no SUS para tratamento da DENMO.

Disponibilidade na saúde suplementar

O rituximabe não está incluído no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento específico da DENMO.

Segurança da tecnologia

Os eventos adversos frequentemente observados nos registros do rituximabe na Anvisa são reações relacionadas à infusão, distúrbios cardíacos, toxicidades hematológicas e infecções. Foram relatados casos muito raros de leucoencefalopatia multifocal progressiva.²⁷

As contraindicações em bula referem-se a pessoas com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe, a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes, infecções ativas e graves, estado gravemente imunocomprometido, insuficiência cardíaca grave ou cardiopatia não controlada grave.²⁷

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar

Estão disponíveis no SUS e na saúde suplementar os corticosteroides orais para a prevenção de novos surtos em pessoas com DENMO. Não há outros comparadores com aprovação regulatória para essa indicação. Embora outros imunossuppressores como azatioprina e micofenolato de mofetila estejam disponíveis no SUS, seu uso nesta condição ocorre de forma *off-label*.

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar)

Corticosteroides orais são utilizados na prática clínica para a prevenção de novos surtos, embora não haja alternativa terapêutica específica incorporada ao SUS para essa finalidade na DENMO. Seu uso é suportado por evidências limitadas, predominantemente de estudos observacionais. Além disso, o uso contínuo está associado a efeitos adversos decorrentes do uso crônico, como alterações metabólicas.

O rituximabe, por sua vez, atua por mecanismo de ação direcionado ao esgotamento de células B CD20+, podendo representar uma alternativa com perfil terapêutico distinto no manejo preventivo de longo prazo de pessoas com DENMO. Como possíveis desvantagens, destacam-se a necessidade de administração em ambiente especializado por infusão intravenosa e o risco de reações infusionais.

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).

De acordo com a lista de preços de medicamentos regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando preço de fábrica e o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, o preço da caixa do rituximabe com cartucho com 2 frascos-ampola, contendo 10 mL de solução para diluição para infusão, na

concentração de 10 mg/mL cada é de R\$ 4.613,41 (consulta realizada em 5 de maio de 2026 em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>).

Como pontuado anteriormente, não há comparadores disponíveis no SUS para a prevenção de novos surtos em pessoas com DENMO. Corticosteroides são indicados para o manejo dos surtos, e estão disponíveis no SUS. No entanto, na prática, acabam sendo utilizados para a prevenção de novos surtos, uma vez que não há alternativa terapêutica específica disponível no SUS. Assim, os custos dos corticosteroides mais utilizados são aqui apresentados de acordo com a CMED, considerando preço de fábrica e ICMS de 18% (Quadro 2).

Quadro 2. Custos das tecnologias disponíveis no SUS

Tecnologia	Dose recomendada	Dispensação disponível e custo
Medicamentos		
Metilprednisolona intravenosa (manejo agudo)	1g/dia por 3-5 dias	125 mg, frasco-ampola: R\$ 14,59 500 mg, frasco-ampola: R\$ 41,41
Prednisona oral (prevenção de novos ataques)	0,5-1 mg/kg/dia	5 mg, 20 comprimidos: R\$ 7,20 20 mg, 20 comprimidos: R\$ 24,54
Prednisolona oral (prevenção de novos ataques)	0,5-1 mg/kg/dia	5 mg, 20 comprimidos: R\$ 13,10 20 mg, 10 comprimidos: R\$ 17,11 40 mg, 7 comprimidos: R\$ 33,20
Procedimentos		
Plasmaférese (manejo agudo)	1 a 1,5 vezes o volume plasmático por sessão (39-55 mL/kg), 5-7 sessões.	Serviço ambulatorial: R\$ 180,00 Serviço hospitalar: R\$ 17,04

Fontes: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Consulta realizada em 5 de maio de 2026

6. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions²⁸, e as recomendações de relato de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).²⁹ O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD420261307806, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261307806>).

O protocolo completo está disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/b14fc67b0c4c8d6514dab045a39fd873.pdf>.

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança do rituximabe no tratamento de pessoas com DENMO?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO)
I (intervenção)	Rituximabe
C (comparador(es))	• Placebo • Cuidados usuais; ou • Qualquer tratamento ativo ou não farmacológico
O (desfechos – <i>outcomes</i>)	Desfechos primários • Recorrência de sintomas ou de surtos • Eventos adversos graves Desfechos secundários • Incapacidade • Acuidade visual • Qualidade de vida • Hospitalizações relacionadas à DENMO • Quaisquer eventos adversos
S (tipo de estudo – <i>study design</i>)	Ensaio clínico randomizado (ECR).

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com DENMO, com qualquer idade, com diagnóstico confirmado de acordo com critérios adotados pelos autores dos estudos primários incluídos;
- **Intervenção:** rituximabe, em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento;
- **Comparador (es):** placebo, cuidados usuais, ou qualquer tratamento ativo ou não farmacológico. A combinação foi considerada somente nos casos em que a mesma cointervenção foi igualmente administrada ao grupo de intervenção.
- **Tipo de estudo incluído:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos *crossover*, apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Recorrência de sintomas ou de surtos, medida pelo tempo até o agravamento dos sintomas ou pelo surgimento de novos sintomas (surtos), conforme definição de surto adotada pelos autores dos ensaios clínicos incluídos.
2. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes que apresentaram pelo menos um evento adverso grave. Conforme definido pela U.S. Food and Drug Administration (FDA)³⁰, eventos adversos graves são aqueles que, em qualquer dose, resultam em morte, representam risco de vida para o indivíduo, exigem hospitalização ou prolongam uma hospitalização já em curso, causam incapacidade ou deficiência permanente ou significativa, exigem intervenção para prevenir comprometimento ou dano permanente ou causam anomalia congênita ou malformação.

Desfechos secundários

1. Incapacidade, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) score.
2. Acuidade visual, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Sloan low-contrast letter acuity cards (LCLA) e Low-Contrast Landolt C Broken Rings Chart.

3. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Short-Form Health Survey de 36 itens (SF-36).
4. Hospitalizações relacionadas à DENMO, avaliadas pela frequência de participantes com hospitalizações superiores a um dia relacionadas à DENMO.
5. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação da incapacidade e consideradas pelos ensaios clínicos randomizados incluídos estão apresentadas no **Anexo I**. A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca ampla da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas em 19 de fevereiro de 2026, com estratégias sensíveis elaboradas a partir do vocabulário controlado de cada base, incluindo sinônimos, termos da árvore hierárquica e termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação (resumo ou texto completo). As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados, bem como os respectivos números de resultados, estão apresentados no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.³¹ A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados no **Anexo III**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes usando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- a) Informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento e conflitos de interesses.
- b) Participantes: número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.
- c) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.
- d) Desfechos: nome, definição, ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, e o *time point* (momento de avaliação) de avaliação.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)³² foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.

6.9 Apresentação dos estudos

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa, incluindo o número de participantes, braços dos estudos, desfechos avaliados, tempo de seguimento, desfechos avaliados e seus resultados. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (*odds ratio* (OR), se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito. Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.²⁹

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

6.11 Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste χ^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).²⁹

6.12 Análises adicionais

Não foram planejadas análises adicionais.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.²⁹

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos foram contatados para obter os dados ausentes quando necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).² As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados, seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (<https://www.grade.pro/>).

7. RESULTADOS

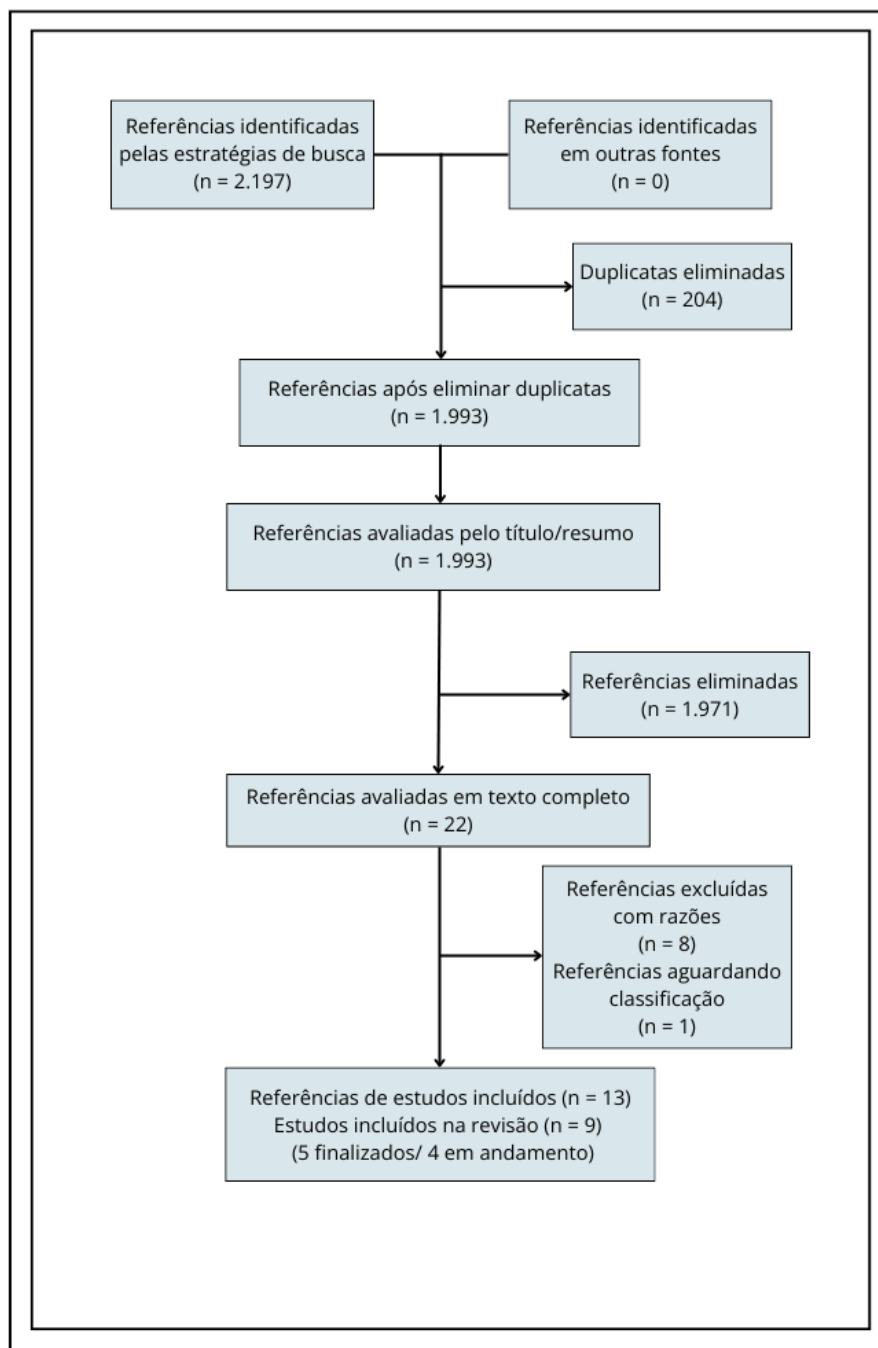
7.1 Resultados da busca

As buscas recuperaram 2.197 referências, das quais 204 duplicatas foram identificadas e, portanto, restando 1.993 referências para serem analisadas pelo título e resumo. Destas, 1.971 foram eliminadas por não preencherem os critérios de elegibilidade e 22 referências foram classificadas como potencialmente elegíveis e foram avaliadas em texto completo. Após essa avaliação, oito referências foram excluídas com razões e uma referência está aguardando classificação quanto à elegibilidade. Foi realizado contato com os autores do estudo relatado por esta referência, e não houve retorno até o momento da finalização desta revisão. Ao final, treze referências³³⁻⁴⁵ relatando nove ECR foram incluídas nesta revisão sistemática.

Entre os nove ECR incluídos, cinco estão concluídos e possuem resultados disponíveis (relatados em nove referências) e quatro ECR ainda estão em andamento (e foram relatados em

quatro referências). Os ECR excluídos e as justificativas para exclusão encontram-se no **Anexo III**. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



7.2 Características dos estudos incluídos

Os cinco ECR finalizados incluíram um total de 230 participantes (amostras variando entre 26 e 86 participantes), apresentaram tempos de seguimento variados, quando informados, entre 12

e 36 meses, havendo um estudo em que esse período não foi relatado. Foram publicados entre 2017 e 2025. As comparações avaliadas foram:

- rituximabe (RTX) *versus* nenhum tratamento;
- RTX *versus* azatioprina (AZA);
- RTX *versus* AZA + corticosteroide;
- RTX + corticosteroide *versus* placebo + corticosteroide;
- RTX *versus* ciclofosfamida (CFA).

As principais características dos ECR incluídos e finalizados estão apresentadas no **Quadro 4**. Os ECR em andamento e suas características estão apresentados no **Anexo IV**.

Quadro 4. Características dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (n = 5)

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> (momento) de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
Ding, 2025 ³³	ECR, paralelo, centro único	Não identificado	China Março/2020 a junho/2022	• Diagnóstico de neurite óptica e mielite. • Achados anormais na ressonância magnética da medula espinhal estendendo-se a três ou mais segmentos vertebrais acima • AQP4-IgG positivo • Amostra: 40 participantes	RTX (n=20) 100 mg por semana durante 4 semanas consecutivas, com aplicações repetidas entre 6 e 12 meses Na fase aguda todos os participantes receberam metilprednisolona IV + imunoglobulina IV em alta dose de 0,4 g/kg 1 vez ao dia durante 5 dias	Nenhum tratamento (n=20) Na fase aguda todos os participantes receberam metilprednisolona IV + imunoglobulina IV em alta dose de 0,4 g/kg 1 vez ao dia durante 5 dias	<i>Primários</i> • Incapacidade (EDSS); • Correção da acuidade visual <i>Secundários</i> • BAFF no líquido • Níveis de AQP4-IgG sérica • Recorrência de sintomas ou de surtos (taxa anualizada de surtos) • Eventos adversos <i>Time point (momento) de avaliação: não relatado</i>	Nenhum	Nenhum
Mishra, 2025 ³⁴	ECR, paralelo, aberto, centro único	Não identificado	Índia 2018 a 2020	• Diagnóstico de DENMO • AQP4-IgG positivo (Consenso internacional de 2015) • Amostra: 26 participantes	RTX (n=14) Dose não relatada, administrado a cada 6 meses	AZA (n=12) Dose não relatada	• Incapacidade (EDSS) após 3, 6 e 12 meses • Recorrência de sintomas ou de surtos (taxa anualizada de surtos) após 36 meses	Nenhum	Nenhum

Nikoo, 2017 ³⁵⁻³⁷	ECR, paralelo, aberto, centro único	NCT03002038	Irã Setembro/2015 a dezembro/2016	• Diagnóstico de DENMO (Consenso internacional de 2015) • Idade entre 18 e 50 anos • EDSS ≤ 7 • Amostra: 86 participantes	RTX (n=40) 1 g (dois frascos de 500 mg/50 ml) em 500 cc de cloreto de sódio a 0,9% IV, com dose repetida duas semanas após a primeira administração e, posteriormente, a cada seis meses.	AZA + corticosteroide (n=46) AZA VO 50 mg 2x/dia, com titulação progressiva até 2–3 mg/kg/dia (alvo: linfócitos $<1500/\mu\text{L}$). Prednisolona VO 1 mg/kg/dia por 3–5 meses, seguida de redução gradual por 6 meses até 10–20 mg/dia	<i>Primário</i> • Recorrência de sintomas ou de surtos (taxa anualizada de surtos) <i>Secundários</i> • Incapacidade (EDSS) • Frequência de participantes livres de recaída • Eventos adversos <i>Time point (momento) de avaliação: 12 meses</i>	Nenhum	Universidade de Ciências Médicas de Isfahan (Número do financiamento: 395275)
Tahara 2020 ³⁸⁻⁴⁰	ECR, paralelo, multicêntrico	UMIN00013453	Japão Maio/2014 a agosto/2017	• História de neurite óptica ou mielite, recebendo corticosteroides orais (5–30 mg/dia) • Idade entre 16–80 anos • AQP4-IgG positivo • EDSS ≤ 7 • Estabilidade neurológica • Amostra: 38 participantes	RTX (n=19) 375 mg/m ² IV 1 vez por semana por 4 semanas Manutenção com RTX 1000 mg IV em duas doses (intervalo de 2 semanas) aos 6 e 12 meses após randomização	Placebo (n=19)	<i>Primário</i> • Tempo até recorrência de sintomas ou de surtos <i>Secundários</i> • Incapacidade (EDSS) • Comprometimento do nervo óptico e da medula espinhal (QOSI) • Taxa de redução do uso de corticosteroides orais • Eventos adversos <i>Time point (momento) de avaliação: 17 meses</i>	Os autores declararam recebimento de bolsas da fonte financiadora e honorários da fonte financiadora e da fabricante do medicamento.	Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão, Agência Japonesa de Pesquisa e Desenvolvimento Médico e Zenyaku Kogyo
Yuan, 2022 ⁴¹	ECR, paralelo, centro único	Não identificado	China	• Diagnóstico de DENMO (Consenso	RTX (n=20)	CFA (n=20) 200 mg, IV semanal	<i>Primários</i> • Incapacidade (EDSS) • Taxa efetiva total*	Nenhum	Fundação de Ciências Naturais da

			Maio/ 2018 a setembro/ 2019	internacional de 2015) • Idade ≥ 16 anos • Duração da doença > 1 ano • AQP4-IgG positivo • Amostra: 40 participantes	375 mg/m ² IV, infusão semanal por 4 semanas		após 4 semanas <i>Secundários</i> • Impacto nas atividades de vida diária (ADL) • Eventos adversos • Níveis de AQP4-IgG, IL-6, IL-27 e MMP-9; • Recorrência de sintomas ou de surtos após 6 e 12 meses		Província de Heilongjiang, China (Número: LH2020H077)
--	--	--	--------------------------------------	---	---	--	---	--	---

ADL: Activities of daily living; AQP4-IgG: anticorpos aquaporina-4; AZA: azatioprina; BAFF: Fator de ativação de linfócitos B, do inglês B-cell Activating Factor; CFA: ciclofosfamida; DENMO: Doença do Espectro da Neuromielite Óptica; ECR: Ensaio clínico randomizado; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IL-6: Interleucina 6; IL-27: Interleucina 27; IV: intravenoso; MMP-9: Metaloproteinase da matriz 9; QOSI: quantification of nerve and spinal cord impairment; RTX: rituximabe; VO: via oral

*Taxa efetiva total: foi definida como a frequência de participantes que alcançaram os desfechos "marcadamente efetivo" ou "efetivo". Definiu-se "marcadamente efetivo" como desaparecimento completo dos sinais e sintomas; e "efetivo" como melhora parcial, sem resolução completa dos sinais e sintomas.

7.3 Risco de viés dos ECR incluídos

O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.³² Os julgamentos por desfechos estão representados na **Figura 2** e detalhados no **Anexo V**. Todos os ECR avaliados apresentaram risco de viés alto ou incerto para um número importante de julgamentos da ferramenta.

Figura 2. Risco de viés dos ECR incluídos e com resultados disponíveis (RoB Cochrane).

	Geração da sequência de alocação (viés de seleção)																											
	Sigilo de alocação (viés de seleção)																											
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Recorrência de sintomas																											
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Eventos adversos graves																											
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Incapacidade																											
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Acuidade visual																											
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Qualidade de vida																											
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Hospitalizações relacionadas à DENMO																											
	Mascaramento de participantes e equipe (viés de performance): Qualquer evento adverso																											
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Recorrência de sintomas																											
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Eventos adversos graves																											
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Incapacidade																											
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Acuidade visual																											
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualidade de vida																											
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Hospitalizações relacionadas à DENMO																											
	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção): Qualquer evento adverso																											
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Recorrência de sintomas																											
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Eventos adversos graves																											
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Incapacidade																											
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Acuidade visual																											
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Qualidade de vida																											
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Hospitalizações relacionadas à DENMO																											
	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito): Qualquer evento adverso																											
	Relato seletivo dos desfechos (viés de relato)																											
	Outros vieses																											
Ding, 2025	+	+	?																									
Mishra, 2025	?	?	?	-																								
Nikoo, 2017	+	?	?	?	-																							
Tahara, 2020	+	+	+	+	+																							
Yuan, 2022	?	?	?																									

Legenda: cor verde: baixo risco de viés; cor vermelha: alto risco de viés; cor amarela: risco incerto; sem cor: desfecho não avaliado pelo ECR.

7.4 Resultados dos ECR e avaliação da certeza da evidência

Os resultados dos ECR estão apresentados de forma narrativa e gráfica, de acordo com as comparações avaliadas e com os desfechos considerados por esta revisão sistemática. Os resultados dos estudos individuais, por desfecho, foram disponibilizados no **Anexo VI**. A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE² para todos os desfechos de cada comparação e para isso foram considerados os *time-points* mais longos de acompanhamento nos ECR.

Os cinco ECR finalizados e com resultados disponíveis avaliaram cinco comparações:

- 1) RTX *versus* nenhum tratamento³³;
- 2) RTX *versus* azatioprina³⁴;
- 3) RTX *versus* azatioprina associada a corticosteroide³⁵⁻³⁷;
- 4) RTX+corticosteroide *versus* placebo+corticosteroide³⁸⁻⁴⁰;
- 5) RTX *versus* ciclofosfamida⁴¹.

Não foi possível realizar sínteses quantitativas (metanálises), visto que cada comparação foi avaliada por um ECR.

7.4.1 Rituximabe *versus* nenhum tratamento

Recorrência de sintomas ou de surtos

A recorrência de sintomas ou de surtos foi avaliada por meio da taxa anualizada de surtos (TAS), calculada pelo número médio de recorrências por ano. Os efeitos do rituximabe foram incertos (DM -0,22; IC 95% -0,30 a -0,14; 1 ECR, n=40; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão. O estudo não relatou o período de acompanhamento.³³

Eventos adversos graves

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³³

Incapacidade

A incapacidade foi avaliada por meio da ferramenta *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (0 a 10 pontos, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade. **Anexo I**). Os efeitos do rituximabe foram incertos (DM -4,73; IC 95% -5,75 a -3,71; 1 ECR; n=40; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão. O estudo não relatou o período de acompanhamento.³³

Acuidade visual

A acuidade visual foi avaliada por meio do Logaritmo do Ângulo Mínimo de Resolução (escala logMAR). Cada aumento de 0,1 no logMAR representa a perda de uma linha de letras na tabela optométrica. Os efeitos do rituximabe foram incertos (DM 0,01; IC 95% -0,24 a 0,26; 1 ECR; n=40; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 5 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão. O estudo não relatou o período de acompanhamento.³³

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³³

Hospitalizações relacionadas à DENMO

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³³

Quaisquer eventos adversos

O ECR relatou o número de eventos adversos, não a frequência de participantes com evento adverso. Foram observados três eventos no grupo rituximabe e nove eventos no grupo de comparação.³³

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe *versus* nenhum tratamento

Problema de saúde ou população: pessoas com DENMO Contexto: ambulatorial Intervenção: rituximabe 100mg Comparação: nenhum tratamento							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Nenhum tratamento	Rituximabe	Diferença				
Recorrência de sintomas ou de surtos Avaliada por meio da TAS, calculada pelo número médio de recorrências por ano. <i>Estudo não relatou o tempo de acompanhamento.</i>	-	-	DM -0,22 (-0,30 a -0,14)	-	40 (1 ECR ³³)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na recorrência de sintomas ou de surtos são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave.	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Incapacidade Escore EDSS <i>(EDSS, 0 a 10 pontos; quanto maior a pontuação, maior a incapacidade)</i> <i>Estudo não relatou o tempo de acompanhamento.</i>	-	-	DM -4,73 (-5,75 a -3,71)	-	40 (1 ECR ³³)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe no grau de incapacidade são incertos.

Acuidade visual Logaritmo do ângulo mínimo de resolução (logMAR) <i>Cada aumento de 0,1 no logMAR representa a perda de uma linha de letras na tabela optométrica. Estudo não relatou o tempo de acompanhamento.</i>	-	-	DM 0,01 (-0,24 a 0,26)	-	40 (1 ECR ³³)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Os efeitos do rituximabe na acuidade visual são incertos.
Hospitalizações relacionadas à DENMO	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Quaisquer eventos adversos	-	-	-	-	-	-	Não avaliado. <i>O ECR relatou o número de eventos adversos, não a frequência de participantes com evento adverso. Foram observados três eventos no grupo rituximabe e nove eventos no grupo de comparação.</i>
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, ECR: ensaio clínico randomizado; DM: Diferença de Médias; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança e TAS: taxa anualizada de surtos . Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito. Explicações do julgamento: a. Risco de viés: o ECR Ding, 2025 apresentou risco incerto de viés de condução e de detecção e alto risco de viés de relato (redução em dois níveis). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em dois níveis). c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco, variando de um ganho de 0,24 a uma perda de 0,26 em acuidade visual (redução em três níveis).							

7.4.2 Rituximabe versus azatioprina

Recorrência de sintomas ou de surtos

A recorrência de sintomas ou de surtos foi avaliada pela TAS, calculada pela mediana do número de recorrências por ano. Após 36 meses de acompanhamento, observou-se uma diferença absoluta de -0,33 entre as medianas dos grupos. O ECR não relatou dados suficientes para avaliar o intervalo de confiança. Os efeitos do rituximabe foram incertos (1 ECR; n=20; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 6 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.³⁴

Eventos adversos graves

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁴

Incapacidade

A incapacidade foi avaliada pela ferramenta EDSS (0 a 10 pontos, quanto maior, pior). O estudo apresentou as médias finais do escore EDSS para o grupo rituximabe (4,3) e para o grupo azatioprina (5,0), com uma DM de -0,7 após 12 meses de acompanhamento. O desvio padrão não foi relatado. Os efeitos do rituximabe foram incertos (1 ECR; n=20; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 6 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.³⁴

Acuidade visual

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁴

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁴

Hospitalizações relacionadas à DENMO

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁴

Quaisquer eventos adversos

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁴

Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe *versus* azatioprina

Problema de saúde ou população: pessoas com DENMO Contexto: ambulatorial Intervenção: rituximabe (dose não relatada) Comparação: azatioprina (dose não relatada)							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Azatioprina	Rituximabe	Diferença				
Recorrência de sintomas ou de surtos Avaliada por meio da TAS, calculada pela mediana do número de recorrências por ano <i>Após 36 meses de acompanhamento</i>	-	-	DM -0,33 (diferença entre as medianas: rituximabe menos azatioprina. Dados adicionais não reportados)	-	20 (1 ECR ³⁴)	⊕⊕○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na recorrência de sintomas ou de surtos são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave.	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Incapacidade Escore EDSS (EDSS, 0 a 10 pontos, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade). <i>Após 12 meses de acompanhamento.</i>	-	-	DM -0,7 (desvio padrão não informado, não sendo possível calcular o IC)	-	20 (1 ECR ³⁴)	⊕⊕○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na incapacidade são incertos.
Acuidade Visual	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Hospitalizações relacionadas à DENMO	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.

Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; IC: intervalo de confiança e TAS: taxa anualizada de surtos.							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações do julgamento: a. Risco de viés: o ECR Mishra, 2025 apresentou alto risco de viés de condução, de detecção, de atrito e risco incerto de viés de seleção e de relato (redução em dois níveis). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em dois níveis).							

7.4.3 Rituximabe versus azatioprina + corticosteroide

Recorrência de sintomas ou de surtos

A recorrência de sintomas ou de surtos foi avaliada por meio da TAS, calculada pelo número médio de recorrências por ano, mensurada após 12 meses da intervenção. Os efeitos do rituximabe foram incertos (DM -0,30; IC 95% -0,53 a -0,07; 1 ECR; n=68; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 7 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.³⁵⁻³⁷

Eventos adversos graves

Os efeitos do rituximabe são incertos (RR 1,15; IC 95% 0,07 a 17,80; 1 ECR; n=86; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 7 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e por imprecisão.³⁵⁻³⁷

Incapacidade

A incapacidade foi avaliada pela ferramenta EDSS (0 a 10 pontos, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade. **Anexo I**). Os efeitos do rituximabe após 12 meses foram incertos (DM 0,61; IC 95% -0,17 a 1,39; 1 ECR; n=68; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 7 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e por imprecisão.³⁵⁻³⁷

Acuidade visual

Este desfecho não foi considerado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁵⁻³⁷

Qualidade de vida

Este desfecho não foi considerado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁵⁻³⁷

Hospitalizações relacionadas à DENMO

Este desfecho não foi considerado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁵⁻³⁷

Quaisquer eventos adversos

Os efeitos do rituximabe foram incertos (RR 1,73; IC 95% 0,30 a 9,81; 1 ECR; n=86; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 7 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e por imprecisão.³⁵⁻³⁷

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe *versus* azatioprina+ corticosteroide

Problema de saúde ou população: pessoas com DENMO Contexto: ambulatorial Intervenção: rituximabe 1g Comparação: azatioprina associada a corticosteroide							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Azatioprina+ corticosteroide	Rituximabe	Diferença				
Recorrência de sintomas ou de surtos TAS, calculada pelo número médio de recorrências por ano. <i>Mensurada 12 meses após intervenção.</i>	-	-	DM -0,30 (-0,53 a -0,07)	-	68 (1 ECR ³⁵⁻³⁷)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na recorrência de sintomas ou de surtos são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave	22 a cada 1.000	25 a cada 1.000 (de 2 a 387)	3 a mais a cada 1.000 (de 20 a menos a 365 a mais)	RR 1,15 (0,07 a 17,80)	86 (1 ECR ³⁵⁻³⁷)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Os efeitos do rituximabe no risco de eventos adversos graves são incertos.
Incapacidade Escore EDSS (EDSS, 0 a 10 pontos; quanto maior a pontuação, maior a incapacidade) <i>Mensurado 12 meses após intervenção</i>	-	-	DM 0,61 (-0,17 a 1,39)	-	68 (1 ECR ³⁵⁻³⁷)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,d}	Os efeitos do rituximabe no grau de incapacidade são incertos.
Acuidade Visual	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.

Hospitalizações relacionadas à DENMO	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso	43 a cada 1.000	75 a cada 1.000 (de 13 a 427)	32 a mais a cada 1.000 (de 30 a menos a 383 a mais)	RR 1,73 (0,30 a 9,81)	86 (1 ECR ³⁵⁻³⁷)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Os efeitos do rituximabe em relação a quaisquer eventos adversos são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, DM: Diferença de Médias, ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança, RR: risco relativo e TAS: taxa anualizada de surtos. Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito. Explicações do julgamento: a. Risco de viés: O ECR de Nikoo, 2017 apresentou alto risco de viés de condução, de detecção, de atrito e risco incerto de viés de seleção (redução em dois níveis). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e tamanho ótimo da informação < 50% (redução de dois níveis). c. Imprecisão: pequeno número de eventos e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em três níveis). d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em três níveis).							

7.4.4 Rituximabe+corticosteroide versus placebo+corticosteroide

Recorrência de sintomas ou de surtos

A recorrência de sintomas ou de surtos foi avaliada, no período de 17 meses, de duas formas: pelo tempo até a primeira recorrência e pela TAS, calculada pelo número de recorrências por pessoas-ano. Quanto ao tempo até a primeira recorrência, o estudo relatou a diferença entre os grupos, sendo 36,8% (IC 95% 12,3 a 65,5). Foram observadas sete recorrências no grupo placebo e nenhuma recorrência no grupo rituximabe. Quanto à TAS, esta foi de zero no grupo rituximabe (zero eventos em 24,1 pessoas-ano) e de 0,32 no grupo placebo (sete eventos em 21,8 pessoas-ano).

Observou-se efeito incerto do rituximabe em comparação ao placebo quanto à recorrência em 17 meses e à TAS (1 ECR; n=38; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VI**).³⁸⁻

40

Eventos adversos graves

Os efeitos do rituximabe foram incertos (RR 1,50; IC 95% 0,28 a 7,99; 1 ECR, n=38; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.³⁸⁻⁴⁰

Incapacidade

A incapacidade foi avaliada pela ferramenta EDSS (0 a 10 pontos, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade. **Anexo I**) após 17 meses de acompanhamento. Os efeitos do rituximabe foram incertos (DM -0,06; IC 95% -0,61 a 0,49; 1 ECR; n=38; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.³⁸⁻⁴⁰

Acuidade visual

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁸⁻⁴⁰

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.³⁸⁻⁴⁰

Hospitalizações relacionadas à DENMO

Este desfecho não foi avaliado no ECR incluído nesta comparação.³⁸⁻⁴⁰

Quaisquer eventos adversos

Os efeitos do rituximabe foram incertos (RR 1,00; IC 95% 0,80 a 1,24; 1 ECR; n= 38; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.³⁸⁻⁴⁰

Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe + corticosteroide *versus* placebo + corticosteroide

Problema de saúde ou população: pessoas com DENMO							
Contexto: ambulatorial							
Intervenção: rituximabe 375 mg/m² + corticosteroide							
Comparação: placebo + corticosteroide							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Rituximabe	Diferença				
Recorrência de sintomas ou de surtos Tempo até a primeira recorrência Após 17 meses	Relatada a diferença entre os grupos de 36,8% (12,3 a 65,5)				38 (1 ECR ³⁸⁻⁴⁰)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na recorrência de sintomas ou de surtos são incertos.
Recorrência de sintomas ou de surtos TAS, calculada pelo número de recorrências por pessoas-ano. Após 17 meses	Houve 0 eventos em 24,1 pessoas-ano no no grupo rituximabe e 7 eventos em 21,8 pessoas-ano no grupo placebo				38 (1 ECR ³⁸⁻⁴⁰)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na recorrência de sintomas ou de surtos são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave	158 a cada 1.000	237 a cada 1.000 (de 44 a 1.000)	79 a mais a cada 1.000 (de 114 a menos a 1.000 a mais)	RR 1,50 (0,28 a 7,99)	38 (1 ECR ³⁸⁻⁴⁰)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na ocorrência de eventos adversos graves são incertos.

Incapacidade Escore EDSS (EDSS, 0 a 10 pontos, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade). Após 17 meses	-	-	DM -0,06 (-0,61 a 0,49)	-	38 (1 ECR ³⁸⁻⁴⁰)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe no grau de incapacidade são incertos.
Acuidade visual	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Hospitalizações relacionadas à DENMO	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.	895 a cada 1.000	895 a cada 1.000 (de 716 a 1.000)	0 menos a cada 1.000 (de 179 a menos a 215 a mais)	RR 1,00 (0,80 a 1,24)	38 (1 ECR ³⁸⁻⁴⁰)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Os efeitos do rituximabe em relação a quaisquer eventos adversos são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança e RR: risco relativo							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações do julgamento: a. Risco de viés: o ECR Tahara, 2022 apresentou alto risco de viés de atrito e de relato (redução em dois níveis). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% e o IC 95% é amplo o suficiente para incluir tanto benefício, quanto a ausência de efeito clínico relevante ou risco (redução em dois níveis). c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em dois níveis).							

7.4.5 Rituximabe versus ciclofosfamida

Recorrência de sintomas ou de surtos

A recorrência de sintomas ou de surtos foi avaliada por meio da frequência de eventos em cada grupo após 12 meses. Os efeitos do rituximabe foram incertos (RR 0,56; IC 95% 0,23 a 1,37; 1 ECR; n=40; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e por imprecisão.⁴¹

Eventos adversos graves

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.⁴¹

Incapacidade

A incapacidade foi avaliada pela ferramenta EDSS (0 a 10 pontos, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade. **Anexo I**) após o término do tratamento (4 semanas), não havendo relato de avaliação desse desfecho no seguimento de longo prazo realizado pelo estudo. Os efeitos do rituximabe foram incertos (DM -0,48; IC 95% -1,22 a 0,26; 1 ECR; n=40; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e por imprecisão.⁴¹

Acuidade visual

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.⁴¹

Qualidade de vida

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.⁴¹

Hospitalizações relacionadas à DENMO

Este desfecho não foi avaliado pelo ECR incluído nesta comparação.⁴¹

Quaisquer eventos adversos

Os efeitos do rituximabe foram incertos (RR 0,50; IC 95% 0,14 a 1,73; 1 ECR; n=40; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VI**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e por imprecisão.⁴¹

Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto de evidências (GRADE). Comparação: rituximabe *versus* ciclofosfamida

Problema de saúde ou população: pessoas com DENMO Contexto: ambulatorial Intervenção: rituximabe 375 mg/m ² Comparação: ciclofosfamida							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Ciclofosfamida	Rituximabe	Diferença				
Recorrência de sintomas ou de surtos Número de eventos por grupo no período de 12 meses.	450 a cada 1.000	252 a cada 1.000 (de 104 a 617)	198 a menos a cada 1.000 (de 347 a menos a 167 a mais)	RR 0,56 (0,23 a 1,37)	40 (1 ECR ⁴¹)	⊕⊕○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na recorrência de sintomas ou de surtos são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave.	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Incapacidade Escore EDSS (EDSS, 0 a 10 pontos, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade) Avaliado após o término do tratamento em 4 semanas	-	-	DM -0,48 (-1,22 a 0,26)	-	40 (1 ECR ⁴¹)	⊕⊕○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe na incapacidade são incertos.
Acuidade Visual	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Hospitalizações relacionadas à DENMO	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Não avaliado.

Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso.	300 a cada 1.000	150 a cada 1.000 (de 42 a 519)	150 a menos a cada 1.000 (de 258 a menos a 219 a mais)	RR 0,50 (0,14 a 1,73)	40 (1 ECR ⁴¹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do rituximabe em relação a quaisquer eventos adversos são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção. DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica, ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, IC: intervalo de confiança, e RR: risco relativo Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito. Explicações do julgamento: a. Risco de viés: O ECR de Yuan, 2022 apresentou risco incerto de viés de seleção, condução, detecção, atrito e relato (redução em dois níveis). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, tamanho ótimo da informação < 50% (redução em dois níveis).							

8. DISCUSSÃO

Os efeitos do rituximabe em pessoas com DENMO foram avaliados em cinco ECR que avaliaram cinco comparações distintas, totalizando 230 participantes, com resultados apresentados para desfechos mensurados entre um e 36 meses. Os achados desta revisão indicam incertezas quanto aos efeitos do rituximabe sobre a recorrência de sintomas ou de surtos, a incapacidade, acuidade visual, os eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa), independentemente do momento da avaliação e da comparação.

Além das comparações distintas, os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade nas doses de rituximabe avaliadas, o que limitou a comparabilidade entre eles e inviabilizou a condução de metanálises. Os ECR de Ding³³ e Nikoo³⁵⁻³⁷ avaliaram rituximabe em dose de 100mg e 1000mg, respectivamente. Os ECR de Tahara³⁸⁻⁴⁰ e Yuan⁴¹ utilizaram a dose de 375 mg/m². O ECR de Mishra não relatou a dose avaliada.³⁴

Todos os ECR incluídos apresentaram limitações metodológicas, e as principais envolveram risco incerto de viés de seleção, falta de mascaramento dos participantes e equipe (viés de condução), falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção), perda de seguimento dos participantes (viés de atrito) e risco incerto de viés de relato, relacionado à não identificação do protocolo do ECR. A certeza da evidência foi adicionalmente reduzida por imprecisão, sobretudo devido aos tamanhos amostrais pequenos, com tamanho ótimo da informação menor que 50%.

Uma limitação importante dos ECR incluídos foi a ausência de avaliação da qualidade de vida dos participantes e da frequência de hospitalizações por DENMO, desfechos considerados clinicamente relevantes.

Outras revisões sistemáticas publicadas anteriormente avaliaram o uso de rituximabe em pacientes com DENMO.⁴⁶⁻⁵⁴ Contudo, tais revisões não abrangem a totalidade dos ECR disponíveis até o momento, incluindo apenas um ou dois dos ECR identificados na presente revisão. Além disso, essas revisões apresentam limitações metodológicas importantes, incluindo baixa qualidade segundo *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2)⁵⁴, falta de avaliação da certeza da evidência por meio da abordagem GRADE, e heterogeneidade metodológica, visto que incluem estudos observacionais na síntese quantitativa.

Diante dessas lacunas, a presente revisão sistemática registrou previamente o protocolo com planejamento metodológico, conduziu buscas abrangentes e avaliou a certeza das evidências por meio da abordagem GRADE, visando garantir robustez metodológica e viabilizar análise da confiança nas estimativas disponíveis.

A aprovação regulatória do rituximabe para DENMO ocorreu inicialmente no Japão, em 2022.^{9,55} Embora a tecnologia seja aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) para várias indicações, até a data de publicação desta revisão (maio de 2026) não havia aprovação específica para seu uso em pacientes com DENMO por nenhuma dessas agências regulatórias.^{56,57} Consequentemente, sua utilização nessa condição ocorre de forma off-label em diversos países, incluindo o Brasil. Da mesma forma, até a publicação desta revisão, os registros do rituximabe na Anvisa contemplam indicações clínicas como linfoma não Hodgkin, leucemia linfóide crônica, artrite reumatóide, granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica e pênfigo vulgar.

No que se refere à incorporação do rituximabe em sistemas de saúde para o tratamento da DENMO, não há registros de recomendações formais por parte de agências avaliadoras de tecnologias em saúde, como Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC, Canadá) ou National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido). No SUS, não foi identificada avaliação ou recomendação do rituximabe para DENMO pela Conitec.

Cabe destacar que a aprovação regulatória para DENMO em outros países, ou mesmo sua incorporação por sistemas de saúde, não implica aprovação desta indicação pela Anvisa ou sua incorporação ao SUS, pois se tratam de processos distintos e independentes.

Os ECR em andamento têm potencial para contribuir com novas evidências.⁴²⁻⁴⁵ Entretanto, a heterogeneidade em relação às intervenções pode trazer desafios para a avaliação do conjunto de evidências e condução de metanálises que teriam o potencial de aumentar o poder amostral.

9. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática mapeou as melhores evidências disponíveis sobre o uso do rituximabe, comparado a diferentes intervenções, no tratamento de pessoas com DENMO. Com base em

cinco ECR finalizados, observou-se incerteza quanto aos efeitos do rituximabe, comparado a nenhum tratamento, à azatioprina, à azatioprina associada a corticosteroide, ao placebo e à ciclofosfamida, sobre a recorrência de sintomas ou de surtos, incapacidade, acuidade visual, quaisquer eventos adversos e eventos adversos graves. Destaca-se que a ausência de avaliação de qualidade de vida e hospitalizações constitui uma lacuna, dada a relevância clínica desses desfechos na DENMO.

Ensaio clínico randomizado futuro poderá aprofundar a compreensão sobre a eficácia e a segurança dessa intervenção e subsidiar decisões sobre o uso do rituximabe na linha de cuidado das pessoas com DENMO.

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 [Internet]. Cochrane; 2024 [citado 2026 Mai 8]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: <https://htaglossary.net/health+technology>. Acessado em 8 de maio de 2026.
4. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):663-679. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
5. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira JI, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepulveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Neurology*. 2021;96(2):59-77. doi: 10.1212/WNL.0000000000011153.
6. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2022;387(7):631–639. doi: 10.1056/NEJMr1904655
7. Lana-Peixoto MA, Talim NC, Pedrosa D, Macedo JM, Santiago-Amaral J. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Belo Horizonte, Southeast Brazil. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;50:102807. doi: 10.1016/j.msard.2021.102807
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
9. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Jarius S, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Trebst C, Tumani H, Warnke C, Wildemann B, Berthele A; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the

Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2024;271(1):141-76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z.

10. Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury DJ, Plant GT, Adoni T, Weinshenker BG. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;75(4):310-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea9f15.

11. Estrada K, Whelan CW, Zhao F, Bronson P, Handsaker RE, Sun C, Carulli JP, Harris T, Ransohoff RM, McCarroll SA, Day-Williams AG, Greenberg BM, MacArthur DG. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. *Nat Commun*. 2018;9(1):1929. doi: 10.1038/s41467-018-04332-3.

12. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, Harirchian MH, Asgari N, Naser Moghadasi A. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:350-63. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.008.

13. Jarius S, Paul F, Franciotta D, de Seze J, Münch C, Salvetti M, Ruprecht K, Liebetrau M, Wandinger KP, Akman-Demir G, Melms A, Kristoferitsch W, Wildemann B. Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. *Mult Scler*. 2012;18(8):1135-43. doi: 10.1177/1352458511431728.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação- Procedimentos. Teste de detecção de anticorpos anti-aquaporina 4 em CBA para o diagnóstico do distúrbio do espectro da neuromielite óptica (DENMO). Brasília (DF): Conitec; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1008-teste-antiaqp4-denmo>). Acessado em 8 de maio de 2026.

15. National Multiple Sclerosis Society. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) 2022. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/understanding-ms/what-is-ms/related-conditions/nmosd>. Acessado em 8 de maio de 2026.

16. Apóstolos-Pereira SL, Damasceno A, Piccolo AC, Mendes MF, Brito ML, Alvarenga R, Costa BK, Sato DK, Brum DG, Mello E, von Glehn F, Passos G, Diogo G, Soares Neto H, Campos L, Fragomeni M, Pitombeira MS, Paterno R, Vassão R, Paolilo RB, et al. 2025 Brazilian guidelines for the management of neuromyelitis optica spectrum disorder in adults and children. *Arq Neuropsiquiatr*. 2025;83(11):1-21. doi: 10.1055/s-0045-1812471.

17. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Daccach Marques V, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, Carlos N, Papais-Alvarenga R, Sato DK, Soto de Castillo I, Correale J. Latin American

consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice[Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct;45:102428]. Mult Scler Relat Disord. 2021 Jul;52:103026. doi: 10.1016/j.msard.2021.103026. Epub 2021 May 25. Erratum for: Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428.

18. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Aug;33:22-32. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.011. Epub 2019 May 22.

19. Ravulizumabe (Ultomiris®). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ULTOMIRIS>. Acessado em 8 de maio de 2026.

20. Satralizumabe (Enspryng®). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Enspryng>. Acessado em 8 de maio de 2026.

21. Inebilizumabe (Uplizna®). Bula do medicamento [Internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Uplizna>. Acessado em 8 de maio de 2026.

22. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Inebilizumabe para o tratamento de pacientes com distúrbio do espectro da neuromielite óptica positivos para o anticorpo anti-aquaporina-4. Brasília (DF): Conitec; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/inebilizumabe-para-o-tratamento-de-pacientes-com-disturbio-do-espectro-da-neuromielite-optica-positivos-para-o-anticorpo-anti-aquaporina-4>. Acessado em 8 de maio de 2026.

23. Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, Planchon SM, Matiello M, Mealy MA, Goodman A; On-behalf of the Guthy-Jackson Foundation NMO International Clinical Consortium. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol. 2022;269(4):1786-801. doi: 10.1007/s00415-021-10783-4.

24. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, Clark EA, Ledbetter JA. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. EMBO J. 1988;7(3):711-7. doi: 10.1002/j.1460-2075.1988.tb02867.x.

25. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*. 1984;63(6):1424-33.
26. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(6):2188-95.
27. Rituximabe. Consultas. Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8052>. Acessado em 8 de maio de 2026.
28. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (atualizado em agosto 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook. Acessado em 8 de maio de 2026.
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
30. U.S. Food and Drug Administration. What is a serious adverse event? MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [citado 2026 Mai 5]. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. Acessado em 8 de maio de 2026.
31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
32. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
33. Ding C, Zheng L, Xiong M, Zhang D, Chen Z, Wang L, Luo Z, Qiao H. Clinical and biochemical evaluation of rituximab as add on therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Neurosci*. 2025;135(8):880-5. doi: 10.1080/00207454.2024.2338255.

34. Mishra S, Satapathy A, Mallick AK. Rituximab versus azathioprine in prophylaxis of seropositive neuromyelitis optica spectrum disease (NMOSD): a prospective study from Eastern India. *Int J Acad Med Pharm.* 2025;7(2):1063–1065.
35. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* 2017;264:2003–2009. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0
36. Badihian S, Nikoo Z, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial [abstract]. *Mult Scler J.* 2017;23(S3):976–1023. 7th JointECTRIMS/ACTRIMS Conference (MSParis 2017).
37. NCT03002038. Comparison of clinical effects of azathioprine and rituximab NMO-SD patients [Internet]. 2020 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03002038>. Acessado em 8 de maio de 2026.
38. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Mori M, Nakashima I, Misu T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):298-306. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30066-1.
39. Tahara M, Oeda T, Sawada H. Rituximab for neuromyelitis optica relapses: RIN-1 Study [abstract]. *J Neurol Sci.* 2017;381(Suppl):945–1128. World Congress of Neurology (WCN 2017).
40. JPRN-UMIN000013453. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy of rituximab against a relapse of neuromyelitis optica spectrum disorders with anti-aquaporin 4 antibody [Internet]. [citado 2026 mar 27]. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015709. Acessado em 8 de maio de 2026.
41. Yuan C, Liu Y, Hao Y, Yan L, Liang J, Jin H. Mechanism of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica. *Farmacia.* 2022;70(4). doi: 10.31925/farmacia.2022.4.8
42. ChiCTR2100043013. Efficacy difference between low dose rituximab and mycophenolate mofetil in preventing recurrence of NMOSD [Internet]. 2021 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=120740>

43. ChiCTR-ICR-15007177. A prospective study on the efficacy and safety of rituximab in treatment for neuromyelitis optica associated optic neuritis [Internet]. 2014 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=12044>. Acessado em 8 de maio de 2026.
44. NCT05545384. Immediate versus delayed treatment with azathioprine or rituximab in anti-MOG antibodies associated acute demyelinating syndromes in children: a randomized controlled clinical trial (IDAR) [Internet]. 2025 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05545384>. Acessado em 8 de maio de 2026.
45. NCT07010302. Rituximab versus ravulizumab, inebilizumab, satralizumab, and eculizumab in NMOSD (BEST-NMOSD) [Internet]. 2026 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07010302>. Acessado em 8 de maio de 2026.
46. Menegaz de Almeida A, Martinez-Lemus JD, Cavalcanti ME, de Moraes FCA, Filho FW, Lopes PRM, et al. Immunosuppression in neuromyelitis optica spectrum disorder: a trial sequential analysis and updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2025;103:106705. doi: 10.1016/j.msard.2025.106705.
47. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990.
48. Wang Y, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: an update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102843. doi: 10.1016/j.msard.2021.102843
49. Gao F, Chai B, Gu C, Wu R, Dong T, Yao Y, Zhang Y. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019;19(1):36. doi: 10.1186/s12883-019-1261-2.
50. Dong GY, Meng YH, Xiao XJ. A meta-analysis on efficacy and safety of rituximab for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(36):e30347. doi: 10.1097/MD.00000000000030347
51. Wei K, Nie Q, Zhu Y, Lu H, Xue Q, Chen G. Different doses of rituximab for the therapy of neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104127. doi: 10.1016/j.msard.2022.104127

52. 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. doi: 10.1016/j.msard.2019.08.009.
53. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(11):1342-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.
54. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
55. Pharmaceutical Evaluation Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the Deliberation Results: Rituxan Intravenous Infusion 100 mg and 500 mg [Internet]. Tokyo; 2022 Jun 8. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/files/000265591.pdf> . Acessado em 03 de maio de 2026.
56. U.S. Food and Drug Administration. Rituxan (rituximab) injection for intravenous use: highlights of prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2012 [cited 2026 Jun 3]. 20 p. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881bl.pdf . Acessado em 03 de maio de 2026.
57. European Medicines Agency. MabThera (rituximab): EPAR – medicine overview [Internet]. Amsterdam: EMA; 1998 [cited 2026 Jun 3]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera> . Acessado em 03 de maio de 2026.

ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse em pessoas com doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO).

Ferramenta de avaliação	Desfecho	Descrição	Escala/mensuração	Referência
Expanded Disability Status Scale (EDSS) score	Incapacidade	A escala pontua a função de oito sistemas funcionais, que incluem: funções visuais, motoras, sensoriais, de coordenação, cerebelares, de tronco cerebral, intestinais/urinárias e estado mental. Estudos prévios (Burt 2019; Healy 2013; Goodkin 1991) sugerem que uma diferença mínima clinicamente importante corresponde a um aumento na pontuação EDSS de pelo menos 0,5 pontos em pacientes com pontuações elevadas de incapacidade (pontuação EDSS > 6,0), enquanto um aumento de pelo menos 1,0 é geralmente utilizado para níveis moderados de incapacidade (pontuação EDSS 2–6). Tais estudos foram focados em esclerose múltipla. Não foram identificados estudos que definissem uma diferença clinicamente mínima relevante para a população com DENMO.	A pontuação é de 0 a 10, quanto maior a pontuação, maior a incapacidade.	Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). <i>Neurology</i>. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444 Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i>. 2019;321(2):165-74. doi: 10.1001/jama.2018.18743. Healy BC, Engler D, Glanz B, Musallam A, Chitnis T. Assessment of definitions of sustained disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis International</i>. 2013;2013(1):189624. Goodkin DE. EDSS reliability. <i>Neurology</i>. 1991 Feb;41(2):332.

logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)	Acuidade visual	Medida da acuidade visual baseada no logaritmo do ângulo mínimo de resolução. A avaliação é realizada por meio de tabelas padronizadas, nas quais o paciente identifica letras ou optotipos dispostos em linhas com progressão logarítmica de tamanho. Cada linha corresponde a 0,1 logMAR (5 letras na tabela ETDRS). Estudos sugerem que a diferença mínima clinicamente importante (DMCI) corresponde a uma variação de 0,1 logMAR (5 letras / 1 linha), sendo esta especialmente relevante em pacientes com acuidade visual gravemente comprometida (Beck 2007). Uma variação de 0,2 logMAR (10 letras / 2 linhas) é considerada uma mudança moderada e frequentemente utilizada como desfecho em ensaios clínicos de doenças retinianas (Fortin 2012). Para fins regulatórios (FDA), uma variação de $\geq 0,3$ logMAR (15 letras / 3 linhas) é utilizada como DMCI em ensaios clínicos de edema macular e outros distúrbios visuais (FDA 2011). Não foram identificados estudos que definissem especificamente uma diferença clinicamente mínima relevante para a população com DENMO.	A pontuação varia de forma contínua; valores menores indicam melhor acuidade visual. O valor 0,0 logMAR corresponde à visão normal (equivalente a 20/20 em Snellen). Valores positivos indicam piora da acuidade visual (exemplo: 1,0 logMAR = 20/200).	Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, Glassman AR, Lindblad AS, Ferris FL. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. <i>Ophthalmology</i>. 2007;114(10):1804-9. doi:10.1016/j.ophtha.2007.06.047 Fortin P, Mintzes B, Innes M. A systematic review of intravitreal bevacizumab for the treatment of diabetic macular edema [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Mai [citado 2026 Mai 12]. Appendix 2, Glossary of selected terms. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169468/. Acessado em 12 de maio de 2026. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Ozurdex (dexamethasone implant). Company: Allergan, Inc. Application No. 22-315. Approval date 6/17/2009. Statistical review(s) [Internet]. (FDA drug approval package). Silver Spring (MD): The Center; 2011 [citado 2012 Abr 16]. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022315s000_StatR.pdf. Acessado em 12 de maio de 2026.
---	-----------------	---	--	---

Legenda: EDSS: Expanded Disability Status Scale; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; DENMO: doença do espectro da neuromielite óptica. DMCI: diferença mínima clinicamente importante; ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study; FDA: U.S. Food and Drug Administration.

Anexo II. Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos.

Fonte de informação	Estratégia de busca	Resultado 19/02/2026
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees #2 "Devic's Syndrome" OR "Neuromyelitis Optica, Devic" OR "Devics Disease" OR "Syndrome, Devic" OR "Disease, Devic's" OR "Neuromyelitis Optica (NMO)" OR "Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Opticas, Devic" OR "Disease, Devic" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devics Syndrome" OR "Devic Disease" OR "Neuromyelitis Optica, Devic's" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "Devic's Disease" OR "Syndrome, Devic's" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "Devic Neuromyelitis Opticas" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "Devic Syndrome" OR "NMOsD" OR "NMO-SD" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disease" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees #5 "Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013" #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 In trials	66
Embase	#1 'myelo optic neuropathy'/exp OR 'devic disease' OR 'devic syndrome' OR 'devic`s disease' OR 'devic`s myelitis optica' OR 'devic`s nmo' OR 'devic`s opticomyelitis' OR 'devic`s syndrome' OR 'myelo optic neuropathy' OR 'myelo opticoneuropathy' OR 'myelo optic neuropathy' OR 'myelo opticoneuropathy' OR 'neuro myelitis optica' OR 'neuro-optic myelitis' OR 'neuro-opticomyelitis' OR 'neuromyelitis optica' OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR 'neuro opticomyelitis' OR 'neuro optic myelitis' OR 'neuro opticomyelitis' OR 'neuro opticomyelitis' OR 'nmo (neuromyelitis optica)' OR 'nmo spectrum disorder' OR 'ophthalmoneuromyelitis' OR 'optic neuromyelitis' OR 'optical neuromyelitis' OR 'myelo optic neuropathy'	1.411

	#2 'rituximab'/exp OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halprya' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' OR 'rituximab' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
LILACS via BVS	#1 mh:"Neuromielite Óptica" OR mh:"Neuromielitis Óptica" OR mh:"Neuromyelitis Optica" OR "Doença de Devic" OR "Neuromielite Óptica de Devic" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR "Devic Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devic's Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR mh:C10.114.375.600.500\$ OR mh:C10.114.375.800\$ OR mh:C10.292.700.550.500\$ OR mh:C10.314.350.600.500\$ OR mh:C10.314.350.800\$ OR mh:C11.640.576.69\$ OR mh:C20.111.258.250.550.500\$ OR mh:C20.111.258.250.775\$ #2 mh:"Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013"	3

	mh:D12.776.124.486.485.114.224.075.785\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.075.785\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.284.785\$ Coleção Completa BVS – Resultados SEM MEDLINE	
MEDLINE via Pubmed	#1 ("Neuromyelitis Optica"[Mesh] OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder) OR (NMO Spectrum Disorder) OR (NMO Spectrum Disorders) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder) OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders) OR (Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders) OR (Devic's Disease) OR (Devics Disease) OR (Devic Disease) OR (Devic Syndrome) OR (Devic's Syndrome) OR (Devics Syndrome) OR (Devic's Neuromyelitis Optica) OR (Devics Neuromyelitis Optica) OR (Devic Neuromyelitis Optica) OR (Devic Neuromyelitis Opticas) OR (NMOSD) OR (NMO-SD) OR (Neuromyelitis Optica Spectrum Disease)) #2 ("Rituximab"[Mesh] OR (Rituximab) OR (Rituximab CD20 Antibody) OR (Rituxan) OR (IDEC-C2B8 Antibody) OR (IDEC C2B8 Antibody) OR (IDEC-C2B8) OR (IDEC C2B8) OR (Mabthera) OR (GP2013)) #3 #1 AND #2	688
ClinicalTrials.gov	Condition: "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR "Devic Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devic's Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "NMOSD" OR "NMO-SD" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disease" Intervention: "Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013"	14
ICTRP-WHO	Condition: "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorder" OR "NMO Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorder"	15

	OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders" OR "Neuromyelitis Optica (NMO) Spectrum Disorders" OR "Devic's Disease" OR "Devics Disease" OR "Devic Disease" OR "Devic Syndrome" OR "Devic's Syndrome" OR "Devics Syndrome" OR "Devic's Neuromyelitis Optica" OR "Devics Neuromyelitis Optica" OR "Devic Neuromyelitis Optica" OR "NMOSD" OR "NMO-SD" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disease"	
	Intervention: "Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013"	
	Recruitment status: ALL	
DANS	("Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder") AND ("Rituximab" OR "Rituximab CD20 Antibody" OR "Rituxan" OR "IDEC-C2B8 Antibody" OR "IDEC C2B8 Antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR "Mabthera" OR "GP2013")	0

Legenda: BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Anexo III. Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=8).

Delineamento
<i>Não randomizado</i>
ChiCTR1900025744. Clinical effectiveness and safety of Rituximab (Henlius) for optic neuritis secondary to neuromyelitis optica spectrum disorder: a pilot clinical trial [Internet]. 2019 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=43058 . Acessado em 12 de maio de 2026.
JPRN-UMIN000009421. Efficacy and safety of rituximab for intractable immunogenic neurological disorder in children [Internet]. 2016 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009223 . Acessado em 12 de maio de 2026.
Sarkar P, Dubey S, Ray BK, Pandit A. Standardization of rituximab therapy schedule in patients with NMOSD, ACTRIMS Forum 2025. Mult Scler J. 2025. doi:10.1177/13524585251333228
Zhang M, Zhang C, Bai P, Xue H, Wang G. Effectiveness of low dose of rituximab compared with azathioprine in Chinese patients with neuromyelitis optica: an over 2-year follow-up study. Acta Neurol Belg. 2017;117(3):695-702. doi:10.1007/s13760-017-0795-6
<i>Sem grupo comparador</i>
NCT00501748. Safety and Tolerability of Rituximab in Neuromyelitis Optica [Internet]. 2011 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00501748 . Acessado em 12 de maio de 2026.

NCT04256252. Rituximab at Low dose for neuromyelitis optica spectrum disorder (RESCUE) 2020 [citado 2026 mar 27]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256252>. Acessado em 12 de maio de 2026.

Ensaio clínico aberto, extensão (fase observacional)

Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;60:103730. doi:10.1016/j.msard.2022.103730

Editorial

Tobin WO, Pittock SJ. Rituximab therapy in neuromyelitis optica: Moving toward a personalized medicine approach. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):974-7. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1421

Anexo IV. Características dos estudos em andamento (n= 4 registros, 4 referências).

N	Número de registro	Tipo de ECR/ Status	Título	Data do registro	População	Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário	Financiamento
1	ChiCTR2100043013 ⁴²	Ensaio clínico randomizado, paralelo, fase IV Recrutamento pendente	<i>Efficacy difference between low dose rituximab and mycophenolate mofetil in preventing recurrence of NMOSD</i>	04/02/2021	Pessoas de 18-70 anos com EDSS ≤ 7 e que preenchem critérios diagnósticos de DENMO com AQP4-IgG positivo conforme consenso internacional de 2015	RTX em baixa dose n = 30 (alvo)	Micofenolato mofetil n = 30 (alvo)	Visão; Campo visual; Fundo do olho; Ressonância magnética cerebral; Ressonância magnética da medula espinhal; Ressonância magnética do nervo óptico; Exame físico; Escala EDSS.	Autofinanciado
2	ChiCTR-ICR-15007177 ⁴³	Ensaio clínico randomizado, paralelo Recrutando	<i>A Prospective Study on the Efficacy and Safety of Rituximab in Treatment for Neuromyelitis Optica associated Optic Neuritis</i>	30/05/2014	Pessoas de 18-70 anos que preenchem critérios diagnósticos para NMO conforme Wingerchuk 2006 ou que apresentam neurite óptica (NO) recorrente ou primeiro episódio de NO bilateral simultâneo que atenda aos critérios	RTX 100 mg, IV, 1 vez por semana n = 30 (alvo)	AZA 2.5-3 mg/kg de peso corporal/dia, oral ou Micofenolato mofetil 1000-1500mg/dia n = 30 (alvo)	Escore EDSS; Melhor acuidade visual corrigida; Taxa anualizada de surtos.	The National High Technology Research and Development Program (Número: 2015AA020511)

					diagnósticos do The Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) para NO e com AQP4-IgG positivo no sangue e/ou no líquido cefalorraquidiano.				
3	NCT05545384 ⁴⁴	Ensaio clínico randomizado Recrutando	<i>Immediate Versus Delayed Treatment With Azathioprine or Rituximab in Anti-MOG Antibodies Associated Acute Demyelinating Syndromes in Children: a Randomized Controlled Clinical Trial (IDAR)</i>	14/09/2022	Crianças com idade < 18 anos e ≥ 6 anos no início do estudo, peso ≥ 20 kg, Síndrome desmielinizante adquirida com anticorpos anti-MOG confirmados no início, incluindo qualquer sintoma neurológico agudo com duração superior a 24 horas de causas inflamatórias (incluindo neurite óptica, mielite transversa, rombencefalite, ADEM,	RTX ou AZA Grupo RTX: 375mg/m ² IV no D1 e D15, repetindo a cada 6 meses por 2 anos	Tratamento padrão com metilprednisolona	Taxa anualizada de surtos (24 meses)	Assistência e Publique, Hôpitaux de Paris

					DENMO) Sem qualquer tratamento prévio além de corticosteroides, EDSS < 5,5				
4	NCT07010302 ⁴⁵	Ensaio clínico randomizado multicêntrico Recrutamento não iniciado	<i>Rituximab Versus Ravulizumab, Inebilizumab, Satralizumab, and Eculizumab in NMOSD (BEST-NMOSD)</i>	29/05/2025	Pessoas com idade ≥18 anos e diagnóstico de DENMO de acordo com os critérios do consenso de 2015 e soropositividade para AQP4-IgG	RTX 1000 mg na semana 0 e semana 2 seguido por 1000 mg a cada 6 meses	Ravulizumabe, Inebilizumabe, Satralizumabe ou Eculizumabe	Tempo até a falha confirmada de segurança ou tolerabilidade (avaliado por até 48 meses) Tempo até a recorrência confirmada (avaliado por até 48 meses)	Massachusetts General Hospital

ECR: ensaio clínico randomizado, AQP4-IgG: anticorpos aquaporina-4; ADEM: Encefalomielite disseminada aguda, AZA: azatioprina, D: Dia, DENMO: Doença do Espectro da Neuromielite Óptica. EDSS: Expanded Disability Status Scale; IV: intravenoso, NMO: Neuromielite óptica; RTX: rituximabe.

Anexo V. Risco de viés dos ECR incluídos (RoB Cochrane)

Ding, 2025		
Domínio		Risco de viés
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: “<i>A computer-generated random allocation sequence was created using a statistical software</i>” Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: “<i>The allocation sequence was concealed from the researchers enrolling and assessing participants to ensure they could not predict or influence group assignment. This was achieved using sequentially numbered, opaque, sealed envelopes conducted by an independent statistician.</i>” Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Recorrência de sintomas ou de surtos	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para garantir o mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Incapacidade	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Recorrência de sintomas ou de surtos	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para garantir o mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Incapacidade	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”

	Acuidade visual	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”
Dados incompletos dos desfechos	Recorrência de sintomas ou de surtos	BAIXO RISCO Citação: “Baseline data and clinically relevant indicators were collected for all patients, and the efficacy was compared between the two groups.” Entre os 20 participantes randomizados, todos seguiram até o fim do estudo.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Incapacidade	BAIXO RISCO Citação: “Baseline data and clinically relevant indicators were collected for all patients, and the efficacy was compared between the two groups.” Entre os 20 participantes randomizados, todos seguiram até o fim do estudo.
	Acuidade visual	BAIXO RISCO Citação: “Baseline data and clinically relevant indicators were collected for all patients, and the efficacy was compared between the two groups.” Entre os 20 participantes randomizados, todos seguiram até o fim do estudo.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Citação: “Baseline data and clinically relevant indicators were collected for all patients, and the efficacy was compared between the two groups.” Justificativa: Entre os 20 participantes randomizados, todos seguiram até o fim do estudo.
Relato seletivo dos desfechos		ALTO RISCO Justificativa: O estudo não relatou o tempo de acompanhamento dos participantes. Protocolo não relatado e não identificado.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Mishra, 2025		
Domínio		Risco de viés
Geração da sequência de alocação		RISCO INCERTO Citação: “were randomly divided into two groups of AZA and RTX by simple randomisation using a lottery.” Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito de forma insuficiente.
Sigilo de alocação		RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Recorrência de sintomas ou de surtos	ALTO RISCO Citação: “The study was not blinded”; “This open-label randomised clinical study was conducted between 2018 and 2020 in the Department of Neurology of the S.C.B Medical College and Hospital, Odisha, India.” Justificativa: o estudo foi aberto e a ausência de mascaramento dos participantes e da equipe pode alterar o que é considerado recorrência. Definição não apresentada no estudo e protocolo não encontrado.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Incapacidade	ALTO RISCO Citação: “The study was not blinded”; “This open-label randomised clinical study was conducted between 2018 and 2020 in the Department of Neurology of the S.C.B Medical College and Hospital, Odisha, India.” Justificativa: a ausência de mascaramento dos participantes e da equipe pode acarretar em relatos e percepções que podem alterar os parâmetros avaliados na escala EDSS.
	Acuidade visual	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	Desfecho não avaliado.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Recorrência de sintomas ou de surtos	ALTO RISCO Citação: “The study was not blinded”; “This open-label randomised clinical study was conducted between 2018 and 2020 in the Department of Neurology of the S.C.B Medical College and Hospital, Odisha, India.”

		Justificativa: o estudo foi aberto e a ausência de mascaramento dos avaliadores dos desfechos pode acarretar diferenças na avaliação da recorrência.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Incapacidade	ALTO RISCO Citação: “ <i>The study was not blinded</i> ”; “ <i>This open-label randomised clinical study was conducted between 2018 and 2020 in the Department of Neurology of the S.C.B Medical College and Hospital, Odisha, India.</i> ” Justificativa: a ausência de mascaramento dos avaliadores dos desfechos pode acarretar distorções na aplicação da escala EDSS.
	Acuidade visual	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	Desfecho não avaliado.
Dados incompletos dos desfechos	Recorrência de sintomas ou de surtos	ALTO RISCO Justificativa: houve 14,3% (2/14) de perda de seguimento no grupo RTX e 33,3% (4/12) no grupo AZA. As razões para desistência não foram apresentadas. Foi realizada análise por protocolo.
	Eventos adversos graves	Desfecho não avaliado.
	Incapacidade	ALTO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	Desfecho não avaliado.
Relato seletivo dos desfechos		RISCO INCERTO Justificativa: protocolo não relatado e não identificado.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Nikoo, 2017		
Domínio	Risco de viés	
Geração da sequência de alocação	BAIXO RISCO Citação: “In order to randomize patients, we assigned a random number to each participant using Microsoft Excel function to generate random numbers.” Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito e parece adequado.	
Sigilo de alocação	RISCO INCERTO Citação: “Then, patients with even numbers were allocated to AZA group and those with odd numbers were allocated to RIT group.” Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.	
Mascaramento (participantes e equipe)	Recorrência de sintomas ou de surtos	ALTO RISCO Citação: “The study was not blinded”; “This is an open-label randomized clinical trial conducted between September 2015 and December 2016 in the Department of Neurology of the Kashani hospital, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.” Justificativa: o estudo é aberto e a ausência de mascaramento dos participantes e da equipe pode alterar o que é considerado recorrência. Definição de recorrência não apresentada no estudo.
	Eventos adversos graves	RISCO INCERTO Justificativa: o estudo não apresentou a definição de eventos adversos graves, não sendo possível avaliar o potencial impacto do não mascaramento nesse desfecho.
	Incapacidade	ALTO RISCO Citação: “The study was not blinded”. “This is an open-label randomized clinical trial conducted between September 2015 and December 2016 in the Department of Neurology of the Kashani hospital, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.” Justificativa: o estudo é aberto e a ausência de mascaramento dos participantes e da equipe pode acarretar em relatos e percepções que podem alterar os parâmetros avaliados na escala EDSS.
	Acuidade visual	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.

	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Citação: “<i>The study was not blinded</i>”; “<i>This is an open-label randomized clinical trial conducted between September 2015 and December 2016 in the Department of Neurology of the Kashani hospital, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.</i>” Justificativa: o estudo é aberto e a ausência de mascaramento dos participantes e da equipe pode acarretar em relatos e percepções que podem alterar o que é considerado evento adverso.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Recorrência de sintomas ou de surtos	ALTO RISCO Citação: “<i>The study was not blinded</i>”. “<i>This is an open-label randomized clinical trial conducted between September 2015 and December 2016 in the Department of Neurology of the Kashani hospital, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.</i>” Justificativa: o estudo é aberto e a ausência de mascaramento dos avaliadores dos desfechos pode acarretar diferenças na avaliação da recorrência.
	Eventos adversos graves	RISCO INCERTO Justificativa: o estudo não apresentou a definição de eventos adversos graves, não sendo possível avaliar o potencial impacto do não mascaramento nesse desfecho.
	Incapacidade	ALTO RISCO Citação: “<i>The study was not blinded</i>”. “<i>This is an open-label randomized clinical trial conducted between September 2015 and December 2016 in the Department of Neurology of the Kashani hospital, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.</i>” Justificativa: o estudo é aberto e a ausência de mascaramento dos avaliadores dos desfechos pode acarretar distorções na aplicação da escala EDSS.
	Acuidade visual	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Citação: “<i>The study was not blinded</i>”; “<i>This is an open-label randomized clinical trial conducted between September 2015 and December 2016 in the Department of Neurology of the Kashani hospital, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.</i>” Justificativa: o estudo é aberto e a ausência de mascaramento dos participantes e da equipe pode acarretar em relatos e percepções que podem alterar o que é considerado evento adverso.
Dados incompletos dos desfechos	Recorrência de sintomas ou de surtos	ALTO RISCO Citação: “<i>We lost to follow-up 11 patients in AZA group. Three patients (all female) experienced side effects, and eight patients decided to leave the study due to personal reasons. In the RIT group seven patients did</i>

		<i>not finalize the study. One patient (female) experienced severe side effects; two patients immigrated to another region; and four patients left the study due to personal reasons.</i> Justificativa: houve 17,5% (7/40) de perdas no grupo RTX e 23,9% (11/46) no grupo AZA. Foi realizada análise por protocolo.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Incapacidade	ALTO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	Desfecho não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Desfecho não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Justificativa: o protocolo foi registrado prospectivamente (NCT03002038), e todos os desfechos previstos foram avaliados e relatados.
Outros vieses		ALTO RISCO Citação: <i>“Patients in the RIT group were more clinically active at the baseline, considering the highest mean (SD) ARR [1.30 (0.68) compared to 1 (0.38), P value = 0.022] and the more severe mean (SD) EDSS [3.55 (1.95) compared to 2.40 (1.24), P value = 0.006], compared to the AZA group.”</i> Justificativa: houve desbalanço entre os grupos.

Tahara, 2020	
Domínio	Risco de viés
Geração da sequência de alocação	BAIXO RISCO Citação: <i>“The random allocation was implemented using a computer-aided system (VIEDOC); the key code was generated by a computer [...]”</i> Justificativa: o método de geração da sequência aleatória foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação	BAIXO RISCO Citação: <i>“[...] and concealed by a key code holder. The key code holder</i>

		also did the test for drug distinguishability. For confidentiality, participants were allocated a consecutive registration number at each site.” Justificativa: o método de manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Recorrência de sintomas ou de surtos	BAIXO RISCO <i>“All study participants, people giving interventions, individuals assessing outcomes, and those analysing data were unaware of group assignments. [...] Rituximab and placebo were stored in vials that were indistinguishable to mask treatment allocation”</i> Justificativa: o mascaramento dos participantes e equipe foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Incapacidade	BAIXO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Recorrência de sintomas ou de surtos	BAIXO RISCO <i>“All study participants, people giving interventions, individuals assessing outcomes, and those analysing data were unaware of group assignments. [...] Rituximab and placebo were stored in vials that were indistinguishable to mask treatment allocation”</i> Justificativa: o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Incapacidade	BAIXO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Não avaliado.

	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Dados incompletos dos desfechos	Recorrência de sintomas ou de surtos	ALTO RISCO Citação: “Three participants assigned rituximab discontinued (one withdrew consent, one used a contraindicated drug, and one had an adverse event [prurigo]). Median follow-up was 72.1 weeks (IQR 64.6–73.0). Seven patients with relapse and three discontinued cases were treated as censored cases.” “Three participants who discontinued were included in the primary endpoint analysis.” Justificativa: houve 15,8% (3/19) de perdas no grupo RTX. As razões para descontinuidade do tratamento foram relatadas. Foi realizada análise por intenção de tratar.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Incapacidade	ALTO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Relato seletivo dos desfechos		ALTO RISCO Citação: “As post-hoc analyses, we measured changes in AQP4 antibody titres, HACA and JCV antibodies (in case of progressive multifocal leukoencephalopathy), and lymphocyte subsets of CD19 and CD20, and we calculated the annualised relapse rate (ARR; number of relapses per person-year). Justificativa: a análise da taxa anualizada de surtos não foi planejada em protocolo (UMIN000013453).
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Yuan, 2022	
Domínio	Risco de viés
Geração da sequência de alocação	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para geração da sequência aleatória.

Sigilo de alocação		RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Recorrência de sintomas ou de surtos	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para garantir o mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Incapacidade	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Recorrência de sintomas ou de surtos	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre o método utilizado para garantir o mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Incapacidade	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Dados incompletos dos desfechos	Recorrência de sintomas ou de surtos	RISCO INCERTO Justificativa: não há informações sobre a ocorrência ou não de perdas durante o estudo.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.

	Incapacidade	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
	Acuidade visual	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Não avaliado.
	Quaisquer eventos adversos	RISCO INCERTO Justificativa: idem “recorrência de sintomas ou de surtos”.
Relato seletivo dos desfechos		RISCO INCERTO Justificativa: protocolo não relatado e não identificado.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VI. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão

Autor, ano	Tecnologia	Comparador	Recorrência de sintomas ou de surtos	Eventos adversos graves	Incapacidade	Acuidade visual	Qualidade de vida	Hospitalizações relacionadas à DENMO	Quaisquer eventos adversos
Ding 2025	RTX 100 mg por semana durante 4 semanas consecutivas, com aplicações repetidas entre 6 e 12 meses Na fase aguda, os participantes receberam metilpredniso lona IV + imunoglobuli na IV em alta dose de 0,4 g/kg 1 vez ao	Nenhum tratamento Na fase aguda, os participantes receberam metilprednisolo na IV + imunoglobulina IV em alta dose de 0,4 g/kg 1 vez ao dia durante 5 dias	• Ferramenta: TAS • RTX (n=20): média final 0,02 (DP 0,07) • Nenhum tratamento (n=20): média final 0,24 (DP 0,18) • DM -0,22 (IC 95% -0,30 a -0,14)	Não avaliado	• Ferramenta: EDSS • RTX (n=20): média final 2,88 (DP 1,94) • Nenhum tratamento: (n=20): média final 7,61 (DP 1,29) • DM -4,73 (IC 95% -5,75 a -3,71)	• RTX (n=20): diferença logMAR 0,24 (DP 0,40) • Nenhum tratamento (n=20): diferença logMAR 0,23 (DP 0,42) • DM 0,01 (IC 95% -0,24 a 0,26)	Não avaliado	Não avaliado	• RTX (n=20): 3 eventos • Nenhum tratamento (n=20): 9 eventos O estudo relata número de eventos adversos, não a frequência de participantes com evento adverso

	dia durante 5 dias								
Mishra 2025	RTX Dose não relatada, administrado a cada 6 meses	AZA Dose e frequência não relatadas	• Ferramenta: TAS • RTX (n=12): mediana final 0,04 • AZA (n=8): mediana final 0,37 • Diferença de medianas: - 0,33	Não avaliado	• Ferramenta: EDSS • RTX (n=12): média final 4,3 (DP não relatado) • AZA (n=8) : média final 5,0 (DP não relatado) • DM -0,7	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Nikoo 2017	RTX 1 g IV no D0 e D14, ciclo repetido a cada 6 meses	AZA+ corticosteroide AZA VO 50 mg 2x/dia, com titulação	• Ferramenta: TAS • RTX (n=33): média final 0,21 (DP 0,42) • AZA (n=35): média final: 0,51 (0,55)	• RTX: 1/40* • AZA: 1/46* • RR 1,15 (IC 95% 0,07 a 17,80)	• Ferramenta: EDSS • RTX (n=33): média final: 2,56 (DP 1,99)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	• RTX (n=40): 3/40* • AZA (n=46): 2/46*

		progressiva até 2–3 mg/kg/dia (alvo: linfócitos <1500/μL). Prednisolona VO 1 mg/kg/dia por 3–5 meses, seguida de redução gradual por 6 meses até 10–20 mg/dia	• DM -0,30 (IC 95% -0,53 a -0,07)	<i>*Dado relatado no registro</i>	• AZA (n=35): média final: 1,95 (DP 1,13) • DM 0,61 (IC 95% -0,17 a 1,39)				• RR 1,73 (IC 95% 0,30 a 9,81) <i>*Dado relatado no registro</i>
Tahara 2020	RTX (375 mg/m ²) IV, 1 vez por semana por 4 semanas. Repetido após 6 meses Participantes estavam em uso concomitante de corticosteroid	Placebo Participantes estavam em uso concomitante de corticosteroides VO, entre 5 a 30 mg/dia	• Ferramenta: tempo até recorrência de sintomas ou de surtos (72 semanas) • Diferença entre os grupos: 36,8%, IC 95% 12,3 a 65,5; log-rank p = 0,0058 • Ferramenta: Frequência de recorrência de sintomas ou de surtos (72 semanas) • RTX (n=19): 0/19 • Placebo (n=19): 7/19 • Ferramenta: TAS**	• RTX (n=19): 3/19 • Placebo (n=19): 2/19 • RR 1,50 (0,28 a 7,99)	• Ferramenta: EDSS • RTX (n=19): diferença entre valor final e inicial: -0,32 (IC 95% -0,62 a 0,01) • Placebo (n=19): diferença entre valor final e inicial: -0,26 (IC 95% -0,77 a 0,25)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	• RTX (n=19): 17/19 • Placebo (n=19): 17/19 • RR 1,00 (IC 95% 0,80 a 1,24)

	es VO, entre 5 a 30 mg/dia		• RTX (n=19): 0 / 24,1 pessoas-ano (0,00) • Placebo (n=19): 7 / 21,8 pessoas-ano (0,32)		• DM -0,06 (IC 95% -0,61 a 0,49)				
Yuan 2022	RTX 375 mg/m ² IV 1 vez por semana por 4 semanas	CFA 200mg IV 1 vez por semana por 4 semanas	• RTX (n=20): 5/20 • CFA (n=20): 9/20 • RR 0,56 (IC 95% 0,23 a 1,37)	Não avaliado	• Ferramenta: EDSS • RTX (n=20): média final= 2,57 (1,20) • CFA (n=20): média final 3,05 (DP 1,18) • DM -0,48 (IC 95% -1,22 a 0,26)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	• RTX (n=20): 3/20 • CFA (n=20): 6/20 • RR 0,50 (IC 95% 0,14 a 1,73)

AZA: azatioprina; CFA: ciclofosfamida; DENMO: Doença do Espectro da Neuromielite Óptica; DM: diferença de médias; DP: Desvio padrão; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; IV: intravenoso; RTX: rituximabe; RR: risco relativo. TAS: Taxa Anualizada de Surtos; VO: via oral; **análise post hoc.