



A alteração medicamentosa, de Natalizumabe para Ocrelizumabe, em paciente com esclerose múltipla recorrente-remitente: um relato de caso

Joubert de Almeida Junior¹, Saul Girelli Neto², Cris Daiane Nobre Sampaio Chagas³, Maria Julia Oliveira Caldeira Horing⁴, Renato Vieira Donzelli⁵, Murilo Alves Coelho Neto⁶, Júlia Emanuelli Seganfredo⁷, Janaína Aparecida Medeiros Manca⁸, Dionísio José Paludo Petek⁹, Willian José Bordin da Silva¹⁰



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p574-584>

Artigo recebido em 16 de Agosto e publicado em 06 de Outubro

RELATO DE CASO

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de um paciente portador de esclerose múltipla que realizou tratamento por dois anos com Natalizumabe, e em seguida substituiu para Ocrelizumab. **Detalhamento do caso:** Paciente, JFA, 29 anos, casado, apresentou-se ao Serviço Médico com a presença de alterações neurológicas súbitas, redução da acuidade visual unilateral e diplopia. Assim, realizou-se punção lombar e ressonância nuclear magnética de crânio, as quais demonstraram, respectivamente, bandas oligoclonais e lesões desmielinizantes, o que permitiu o diagnóstico de esclerose múltipla. Assim, iniciou-se a pulsoterapia, e após o controle do surto, o paciente passou a realizar tratamento mensal com o imunomodulador Natalizumabe. Entretanto, após dois anos de tratamento, efetuou-se a troca para outro imunomodulador, o Ocrelizumab, visto que o tratamento atingiu o tempo definido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, além do paciente ter positivado para o JC-vírus. **Considerações finais:** A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa de difícil tratamento, pois inúmeros vieses são considerados para iniciar uma medicação, como a classificação da doença. Assim, na forma recorrente-remitente, a mudança de Natalizumabe para Ocrelizumab, em paciente impossibilitado de usar o Natalizumabe, demonstrou ser positiva, porque o mesmo não apresentou novos surtos após a troca de medicação.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Imunomodulador, Natalizumabe, Tratamento.



Medication change, from Natalizumab to Ocrelizumab, in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis: case report.

ABSTRACT

Purpose: To report the case of a patient with multiple sclerosis who underwent treatment with Natalizumab for two years, and then switched to Ocrelizumab. **Case details:** Patient, JFA, 29 years old, married, came to the Medical Service with sudden neurological changes, reduced unilateral visual acuity and diplopia. Therefore, a lumbar puncture and magnetic resonance of the skull were made, which demonstrated oligoclonal bands and demyelinating lesions, respectively, which enabled diagnosis of multiple sclerosis. Thus, pulse therapy was started, and after controlling the outbreak, the patient started monthly treatment with the immunomodulatory drug Natalizumab. However, after two years of treatment, a change was made to another immunomodulatory drug, Ocrelizumab, as the treatment reached the time defined by the National Supplementary Health Agency, in addition to the fact that the patient tested positive for the JC virus. **Final considerations:** Multiple sclerosis is a neurodegenerative disease which is difficult to treat, because numberless biases are considered when starting a drug, such as the classification of the disease. Thus, in the relapsing-remitting form, the change from Natalizumab to Ocrelizumab in a patient unable to use Natalizumab, proved to be positive, because he did not present new outbreaks after the drug was changed.

Key words: Multiple Sclerosis, Immunomodulatory Drug, Natalizumab, Treatment.

Instituição afiliada – ¹ Departamento de Neurocirurgia do Hospital Regional de Sorriso, Mato Grosso. ²⁻¹⁰ Medicina, Faculdade Atenas, Campus Sorriso, Mato Grosso².

2 Faculdade Atenas Sorriso (Atenas), Sorriso - MT. Saul Girelli Neto, saulgirellineto@hotmail.com.

Autor correspondente: Saul Girelli Neto, saulgirellineto@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica caracterizada pela destruição da bainha de mielina dos axônios, de causa inflamatória e etiologia ainda não completamente compreendida, e que provoca danos na porção da substância branca do sistema nervoso central, podendo apresentar uma variedade de manifestações clínicas e achados de imagem que diferem de pessoa a pessoa, bem como variar os sintomas imprevisivelmente ao longo do tempo em um mesmo doente¹.

Nesse cenário, a doença apresenta uma incidência global crescente². Ainda que sem causa definida, a enfermidade está relacionada a fatores ambientais e genéticos, estando entre as principais causas: o tabagismo, a infecção pelo vírus Epstein-barr, e a deficiência de vitamina D³. Na epidemiologia ressalta o aumento significativo nos índices, de internações hospitalares. Os dados apresentados na atualização do último atlas da *Multiple Sclerosis International Federation (2020)*, evidenciou que 1 a cada 3000 pessoas no mundo possui a doença, ou seja 2,8 milhões de pessoas possuíam a doença em 2020⁴. Destacam-se também os achados referentes ao Brasil, entre os anos de 2012 e 2022, com 43.173 internações decorrentes das manifestações clínicas da EM, estando entre os principais afetados as pessoas do sexo feminino com 28.580 internações, e a faixa etária entre 35 a 39 anos para ambos os sexos com 6.004 internações⁵.

O distúrbio autoimune afeta principalmente a faixa etária de 18 a 50 anos de idade impactando diretamente na qualidade de vida mesmo nas fases iniciais da doença⁶. A sintomatologia da doença pode se manifestar em qualquer alteração neurológica, dependendo, porém, do local onde foi acometida a desmielinização, podendo ocorrer ataques episódicos ou uma progressão constante⁷. Os sintomas podem incluir, em inúmeros casos, fadiga, paralisias, paresias, distúrbios visuais, disfunção cognitiva e comprometimento do equilíbrio⁸, dores e disfunção esfinteriana, ocasionando também a inatividade e aposentadoria pela incapacidade de realizar suas tarefas diárias⁹.

A fisiopatologia da doença envolve uma resposta do próprio organismo contra si mesmo, na qual os alvos são antígenos da bainha de mielina. Nesse contexto, durante o desenvolvimento da doença, ocorrerá o desenvolvimento de um perfil Th17 e Th1 de



linfócitos TCD4+ autorreativos, os quais geram a ativação e o estímulo à destruição da bainha de mielina, por outras células de defesa, como os linfócitos TCD8+, linfócitos B e macrófagos, sendo que estas células invadem o Sistema Nervoso Central, e geram danos à bainha de mielina, que por inúmeros mecanismos, produz anticorpos e citocinas. Essa invasão e os danos que ela causa são os fatores que resultam na formação de esclerose em placas no sistema nervoso central, a principal característica que define a doença¹⁰.

O diagnóstico da esclerose múltipla é realizado a partir da associação das manifestações clínicas do paciente e da análise dos exames de imagem, principalmente os de ressonância magnética. Nesse contexto, esse método se torna o mais utilizado para diagnóstico devido a sua capacidade em identificar e caracterizar, pela imagem, as múltiplas lesões que surgem na substância branca do sistema nervoso central e assim diferenciar de outras doenças ¹¹.

Baseados em evidência clínica e radiológicas, os critérios de McDonald são uma ferramenta crucial para o diagnóstico da esclerose múltipla, Introduzidos por Ian McDonald em 2001 e revisados em 2017, incorporam avanços na neuroimagem que permitem a realização mais precoce do diagnóstico, já que a abordagem é feita baseada nas lesões disseminadas na análise de do espaço e tempo em conjunto com critérios adicionais, identificando os pacientes elegíveis ao tratamento precoce da esclerose¹².

Desta forma, cabe também destacar a importância de realizar o diagnóstico precocemente, pois, quanto mais cedo se inicia o tratamento, maior a chance de modificar a longo prazo o curso natural da EM, reduzindo o número de surtos, lesões e sequelas neurológicas¹³.

O tratamento da esclerose múltipla é vasto e possui várias abordagens, que são divididas em tradicionais (glicocorticoides, imunomoduladores, imunossupressores, plasmáfereze, imunoglobulina humana intravenosa, terapia combinada, estatinas, fingolimode e natalizumabe) e complementares (Vitamina D, fisioterapia e terapia ocupacional). Cada tratamento varia de acordo com a forma clínica que o paciente apresenta¹⁴.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, na qual baseou-se na análise descritiva de prontuário médico de um paciente atendido em ambiente hospitalar . Nesse cenário, determinado caso fora selecionado devido a sua relevância em relação as práticas clínicas e nas peculiaridades que apresenta. A revisão do prontuário foi realizada de maneira sistemática, na qual todos os dados disponíveis foram verificados, a exemplo da anamnese, exame físico, exames complementares, diagnóstico e condutas terapêuticas.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente J.F.A, 29 anos, sexo masculino, casado, jovem, apresentou-se ao serviço de neurologia e neurocirurgia da cidade de Sorriso-MT, no dia 11/04/2019, com a presença de déficits neurológicos súbitos, evidenciados por perda da acuidade visual unilateral e diplopia. Logo, foram realizados exames, de punção lombar que demonstrou bandas oligoclonais no líquido, e uma ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, na qual, a partir das imagens, foi possível observar múltiplas lesões desmielinizantes no neuroeixo (Figuras 1 e 2).

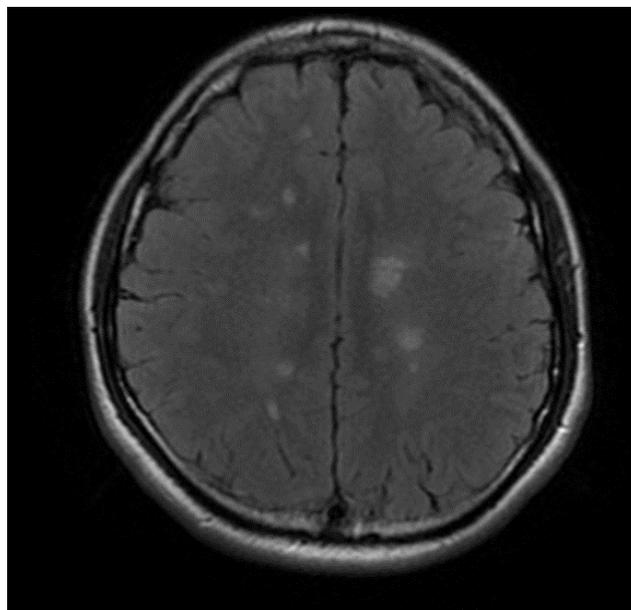


Figura 1 - Imagem gerada por RNM na sequência flair demonstrando múltiplas lesões desmielinizantes na substância branca do encéfalo.

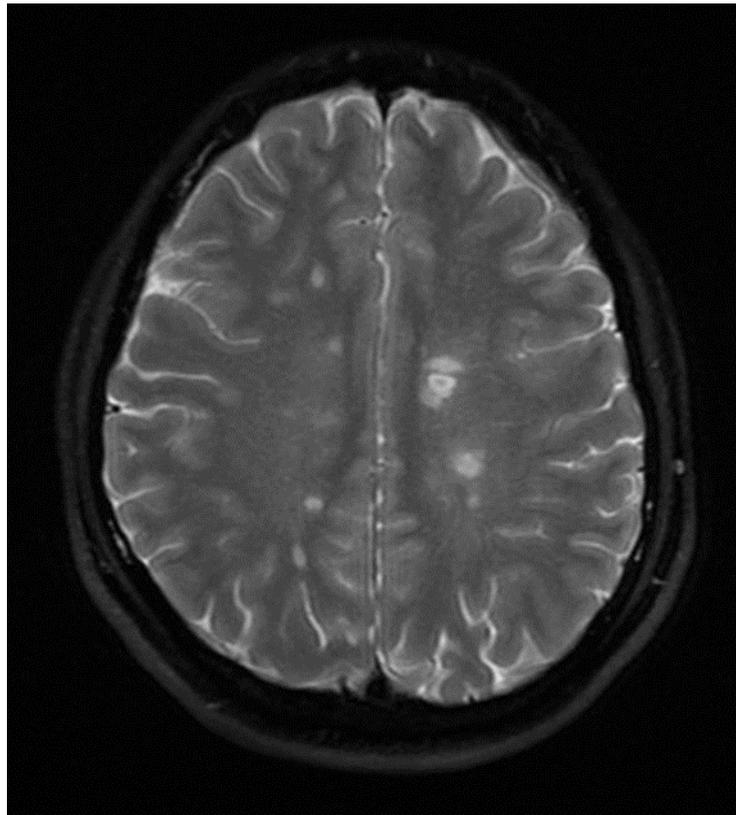


Figura 2 - Imagem gerada por RNM na sequência T3 evidenciando múltiplas lesões na substância branca do encéfalo.

Nesse cenário, o paciente foi encaminhado ao Hospital geral universitário de Cuiabá, onde constatou-se que o paciente apresenta esclerose múltipla recorrente-remitente, e que de acordo com os critérios de McDonald, foi classificada como um surto associado a RNM de crânio com mais de duas lesões. O tratamento inicial foi realizado com pulsoterapia, com metilprednisolona, a qual resultou em melhora dos danos, todavia o paciente obteve como consequência uma perda estimada em 0.89% da acuidade visual a direita.

Em seguida, também decidiu-se realizar o tratamento com Natalizumabe, droga de escolha em caso de gravidade da esclerose múltipla. Um dos fatores que levaram a ser utilizada essa terapêutica, foram as diversas lesões desmielinizantes que o indivíduo apresentava na ressonância magnética de crânio, em formato de múltiplos focos ovalados e puntiformes de hipersinal em t2/FLAIR, sendo alguns com hipersinal na sequência de difusão e com realce pelo meio de contraste, acometendo a substância branca periventricular, coroas radiadas, centros semiovais, interface do calo-septal e braço anterior da cápsula interna direita.

O paciente realizou tratamento com Natalizumabe 300 mg, endovenoso,



mensalmente entre abril de 2019 a novembro de 2022. Após essa data paciente junto com equipe de neurologia do centro de esclerose múltipla do hospital Albert Einstein, optou pela troca por Ocrelizumabe 600 mg, divididos em duas doses iniciais de ataque de 300 mg em intervalo de 2 semanas, e em sequência 600 mg a cada 6 meses. Neste aspecto, ocorreu a troca do imunomodulador do paciente, posto que, ele testou positivo para o JC vírus, e determinada medida é preconizada pelo rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Mesmo após troca de imunomodulador, o paciente não apresentou surtos da doença e segue o tratamento com Ocrelizumabe, com mínimas sequelas.

Em novembro de 2023 foi realizada uma pesquisa de neurofilamentos de cadeia leve no plasma, e encontrou-se um valor de 5,78 pg/ml, valor dentro dos limites considerados adequados ($vr \leq 17,5$ pg/ml), o que é sugestivo de uma baixa resposta imune no Sistema Nervoso Central. Periodicamente são realizados exames e consultas para o controle e rastreamento da evolução da EM.

DISCUSSÃO

No caso relatado o paciente apresenta a forma remitente-recorrente da doença, e inicialmente realizou-se o tratamento com o fármaco Natalizumabe, o qual é eficaz na limitação dos sintomas e diminuição do avanço da doença¹⁵. Todavia, o medicamento deve ter tratamento restrito a determinado período, uma vez que ele favorece. O desenvolvimento de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), uma infecção grave do Sistema Nervoso Central que é ocasionada pelo vírus John Cunningham (JC vírus) 19, o qual é oportunista na situação de imunodepressão ocasionada pelo fármaco¹⁶.

Assim, para o tratamento do paciente foi seguido as normas estabelecidas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde, pois esse preconiza que o Natalizumabe deve ter seu uso descontinuado após dois anos, em casos na qual o paciente possua teste positivo para o JC vírus 19, além de terapia realizada anteriormente com imunossupressor. Esses pacientes que apresentam os critérios mencionados anteriormente possuem maiores probabilidades de desenvolverem LEMP¹⁷.



Nesse cenário, o paciente do caso relatado passou a utilizar o anticorpo monoclonal Ocrelizumabe, um fármaco na qual demonstrou ser uma excelente alternativa para indivíduos que fizeram uso do Natalizumabe, visto que o Ocrelizumabe possui resultados favoráveis em pacientes positivos para o JC vírus 19, dado que em diversos estudos realizados ele demonstrou não favorecer o desenvolvimento da LEMP. Logo, o Ocrelizumabe demonstra ser uma excelente forma de tratamento para pacientes com esclerose múltipla recorrente- remitente que positivaram para o vírus JC 19, porque o medicamento reduz o número de crises e restringe o surgimento de lesões no SNC¹⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a esclerose múltipla é uma doença autoimune e crônica que resulta em inúmeras manifestações clínicas, em razão das diversas lesões que afetam o SNC. Além disso, é uma doença que possui diagnóstico realizado de acordo com a clínica do paciente associada a exames de imagens, sendo o mais utilizado a RNM. A classificação da forma clínica da doença é extremamente importante, uma vez que irá influenciar no tratamento, o qual é crônico, e em inúmeras situações são realizados a partir de medicamentos imunomoduladores¹⁹.

É importante destacar que a esclerose múltipla é uma doença que não possui cura, sendo que todos os tratamentos existentes são usados para reduzir a formação de lesões no SNC e o surgimento de crises. Logo, em casos de esclerose múltipla recorrente-remitente é extremamente importante realizar o tratamento com medicamentos como o Natalizumabe e Ocrelizumabe, dado que melhoram a qualidade de vida do paciente e inibem a progressão da doença²⁰.

REFERÊNCIAS

1. SHON, E. H. Diagnóstico de Esclerose Múltipla: Critérios de Diagnóstico McDonald. J Coreano Neurol Assoc, v. 36, n. 4, p. 273-279, 2018.
2. HEMMER, B. et al. Role of the Innate Adaptive Immune responses in the course of Multiple Sclerosis. The Lancet Neurology, v. 14, n. 4, p. 406-419, 2015.



3. CARVALHO, L. G. et al. Fatores ambientais envolvidos na Fisiopatologia da Esclerose Múltipla: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 1, p. 2793-2808, 2022.
4. PIGGOTT, T. et al. Multiple Sclerosis International Federation guideline methodology for off-label treatments for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, v. 7, n. 4, 2021. doi:10.1177/20552173211051855.
5. COELHO, V. et al. Análise dos aspectos epidemiológicos da Esclerose Múltipla no Brasil durante o período de 2012 a 2022. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 6, p. 27513–27527, 2023.
6. ABREU, E. Sintomas e tratamentos da esclerose múltipla (EM): em busca da qualidade de vida. *Revista Acadêmica Oswaldo Cruz*, 2019. ISSN 2357-8173.
7. SILVEIRA, L. et al. Esclerose múltipla: uma abordagem imunológica. Revisão de Literatura. *Revista Educação em Saúde*, v. 8, n. 2, p. 122-137, 2020.
8. ANDRADE DE QUEIROZ, G. K. et al. Funcionalidade na Esclerose Múltipla: relato de caso. *REVISTA DE SAÚDE - RSF*, v. 10, n. 01, 2024. <https://doi.org/10.59370/rsf.v10i01.113>.
9. MORALES, R. de R. et al. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. *Arq Neuro-Psiquiatria*, v. 65, n. 2b, p. 454–460, jun. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000300018>.
10. SILVA, D. F.; NASCIMENTO, V. M. S. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente*, Aracaju, v. 2, n. 3, p. 81–90, jun. 2014.
11. ARAÚJO, D. L. et al. Utilização da ressonância magnética para diagnóstico da esclerose múltipla. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 8, p. e546985936, 2020.
12. THOMPSON, A. J. et al. Diagnóstico de esclerose múltipla: revisões de 2017 dos critérios McDonald. *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 2, p. 1-10, dez. 2017.
13. DINIZ, R. S. et al. Esclerose Múltipla: Avanços no Diagnóstico e Tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 188-201, 2023.
14. ALVES, B. et al. Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. *Saúde E Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar*, v. 3, n. 2, p. 19–34, 2015.
15. FOGARTY, E. et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 9, p. 23-30, 2016.
16. RUDICK, R. A. et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 9, p. 911-923, 2006.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 1, de 07 de Janeiro de 2022. Aprova o



A alteração medicamentosa, de Natalizumabe para Ocrelizumabe, em paciente com esclerose múltipla recorrente-remitente: um relato de caso

Almeida Junior *et. al.*

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 17 fev. 2012, seção 1, p. 88.

18. SILVA, M. C. N. et al. Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 26, p. 339-345, 2019.

19. MARQUES, V. et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 76, n. 8, p. 539-554, ago. 2018. doi: 10.1590/0004-282X20180078.

20. ERRANTE, P. et al. Esclerose múltipla: tratamento farmacológico e revisão de literatura. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 13, n. 30, p. 105-117, 2020.