

Falhas terapêuticas no tratamento de esclerose múltipla: relato de caso

Therapeutic failures in the treatment of multiple sclerosis: a case report

DOI:10.34117/bjdv7n9-196

Recebimento dos originais: 14/08/2021

Aceitação para publicação: 14/09/2021

Naiane Taíssa Folini

Graduação em Medicina pela ITPAC Porto-TO

E-mail: naiane_taissa@hotmail.com

Anna Paula de Oliveira Simiema

Graduação em Medicina pela ITPAC Porto-TO

E-mail: medanna08@gmail.com

Citrya Jakellinne Alves Sousa

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Goiás; Especialista em Medicina de Família e Comunidade Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

E-mail: jake_citrya@hotmail.com

Deborah Antunes de Menezes

Graduação em Medicina pela IMEPAC Araguari

E-mail: deborah_menezes85@hotmail.com

Luciana Hahmann

Graduação em Medicina pela ITPAC Porto-TO

E-mail: luhahmannab@outlook.com

Matheus Menezes Silva

Estudante de Medicina da FM-UFG

E-mail: matheus_menezes@discente.ufg.br

Rodrigo Ramos da Costa

Estudante de Medicina da FM-UFG

E-mail: costamos@discente.ufg.br

Vivian Dias Rodrigues Schmaltz

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

E-mail: vivianschmaltz@gmail.com

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença de caráter inflamatório e desmielinizante que acomete a substância branca presente no sistema nervoso central. Embora sua etiologia ainda seja desconhecida, o quadro clínico é caracterizado pela presença de sinais e sintomas como: fadiga, nistagmo, diplopia, disfunção motora e sensitiva, tremores e desequilíbrio. Possui maior incidência no sexo feminino entre a terceira e quarta década de vida com aumento global crescente do número de casos, principalmente em regiões mais distantes da linha

do Equador. O tratamento possui diversas linhas dentro dos protocolos do Ministério da Saúde, cuja finalidade é impedir o acúmulo e progressão de sintomas que geram a incapacidade da doença. O caso em questão retrata a evolução da doença em uma profissional da saúde que iniciou com quadro gripal leve, com posterior manifestação de acometimento neurológico confirmado após realização de ressonância magnética. Após cuidadosa investigação do quadro sintomatológico apresentado, foi constatado doença de substrato desmielinizante de atividade inflamatória aguda. A paciente apresentou bandas oligoclonais positivas e detecção de IgG no exame do líquido, com um surto e duas lesões na ressonância magnética, fechando o diagnóstico de Esclerose Múltipla a partir dos critérios de McDonald. O tratamento apresentou duas falhas terapêuticas tanto com a administração de copaxane quanto com a de fingolimode, sendo que o medicamento natalizumabe não foi utilizado devido ao alto título do JCV, o qual representa risco para o desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Por fim, optou-se pelo uso de ocrelizumabe para controle da doença e segurança da paciente. Assim, este relato acompanha o caso de uma paciente que possui quadro clássico de Esclerose Múltipla do tipo Remitente-Recorrente com fatores agravantes para a evolução da doença para Esclerose Múltipla Progressiva Secundária.

Palavras-Chave: Esclerose Múltipla, Diagnóstico, Falha Terapêutica.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is an inflammatory and demyelinating disease that affects the white matter present in the central nervous system. Although its etiology is still unknown, the clinical condition is characterized by the presence of signs and symptoms such as: fatigue, nystagmus, diplopia, motor and sensory dysfunction, tremors and imbalance. It has a higher incidence in females between the third and fourth decade of life, with a growing global increase in the number of cases, especially in regions farther from the equator. The treatment has several lines within the protocols of the Ministry of Health, whose purpose is to prevent the accumulation and progression of symptoms that generate the incapacity of the disease. The case in question shows the evolution of the disease in a health professional who started with a mild flu-like illness, with subsequent manifestation of neurological involvement confirmed after magnetic resonance imaging. After careful investigation of the symptomatological condition, a demyelinating substrate disease with acute inflammatory activity was found. The patient had positive oligoclonal bands and IgG detection in the CSF examination, with one outbreak and two lesions in the MRI, concluding the diagnosis of Multiple Sclerosis based on McDonald's criteria. The treatment had two therapeutic failures, both with the administration of copaxane and with the administration of fingolimod, and the drug natalizumab was not used due to the high titer of JCV, which represents a risk for the development of progressive multifocal leukoencephalopathy. Finally, we chose to use ocrelizumab for disease control and patient safety. Thus, this report follows the case of a patient who has a classic picture of Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis with aggravating factors for the evolution of the disease to Secondary Progressive Multiple Sclerosis.

Keywords: Multiple Sclerosis, Diagnosis, Therapeutic Failure.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma patologia do Sistema Nervoso Central (SNC) caracterizada por inflamação, degeneração axonal e desmielinização. A etiologia ainda é desconhecida, porém acredita-se que seja um processo autoimune do SNC, de origem multifatorial associado à predisposição genética e fatores ambientais. (JARMI et al., 2015) O alvo do processo autoimune é a mielina, o que gera perda da função nervosa. (FRAZÃO et al., 2015)

A faixa etária mais acometida situa-se entre 20 e 40 anos, com predomínio do sexo feminino. Sua incidência e prevalência global vêm apresentando aumento nos últimos anos, sendo que as áreas mais distantes da linha do Equador apresentam maiores prevalências, as quais variam entre 1,48 e 25 por 100 mil habitantes. (JARMI et al., 2015; MARQUES et al., 2018) No Brasil, é estimado que tenha 35 mil casos de EM, dentre os quais 13 mil já estão em tratamento. (SILVA; PEZZINI; POETA, 2020)

A EM possui 4 fenótipos: Síndrome Clinicamente Isolada (CIS), EM Remitente-Recorrente (EMRR), EM Progressiva Secundária (EMPS) e EM Progressiva Primária (EMPP). (MARQUES et al., 2018) A sintomatologia inicial é inespecífica, relacionada aos nervos cranianos e bastante variável incluindo sintomas como, por exemplo, fadiga, fraqueza muscular, disfunção motora e sensitiva, alterações na visão, tremores e desequilíbrio. Nos casos mais avançados pode ocorrer disfagia, comprometimento visual grave, paralisia total dos membros inferiores, comprometimento dos membros superiores, demência e distúrbios emocionais. (CAVENAGHI et al., 2017; SILVA; PEZZINI; POETA, 2020). Além disso, cerca de 85% dos pacientes tem recidivas e remissões com uma forma EMRR, e destes 50% podem evoluir para EMPS. (JARMI et al., 2015)

O diagnóstico é realizado pela clínica do paciente, lesões identificadas pela Ressonância Magnética (RM) e bandas oligoclonais positivas ou imunoglobulina G (IgG) presentes no líquido, baseados nos critérios de McDonald. (CAVENAGHI et al., 2017) O Ministério da Saúde possui protocolo terapêutico com quatro linhas de fármacos para Esclerose Múltipla o que auxilia para a tomada de decisões após o diagnóstico. O principal objetivo do planejamento terapêutico é evitar o acúmulo e a progressão de sintomas que geram a incapacidade da doença, sendo que o foco é evitar surtos de atividade tanto clínica quanto radiológica, os quais estão associados a inflamação focal. (MARQUES et al., 2018; SILVA; PEZZINI; POETA, 2020). Atualmente, estudos tem demonstrado eficácia no tratamento da esclerose múltipla com a canabidiol, no entanto

ainda se faz necessário maior aprofundamento nas pesquisas comprobatórias dessa terapêutica alternativa. (MOLLINAR et al., 2020)

Assim, o presente relato de caso busca a realização de um estudo descritivo teórico acerca da Esclerose Múltipla, doença autoimune rara, a fim de apresentar a conduta terapêutica adotada em busca da redução das sequelas e progressão da doença. É, portanto, subsídio para pesquisadores e profissionais da área da saúde como fonte de informação e também como ponto de partida para novas pesquisas.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 32 anos, profissional da área da saúde, iniciou quadro gripal leve com odinofagia, congestão nasal e tosse seca com duração de 5 dias. Após 2 dias, evoluiu com náuseas e vertigem leve, tendo apresentado piora dos sintomas no terceiro dia, quando apresentou diplopia.

Dessa forma, buscou atendimento com médico otorrinolaringologista, o qual solicitou ressonância magnética do crânio que revelou hiperintensidade de sinal T2/FLAIR na substância branca subcortical do lobo parietal esquerdo, entre o giro pós-central e o lóbulo parietal inferior. Foi solicitado também vectoeletronistagmografia computadorizada que apresentou alteração nas raízes, vestibular e coclear, do VIII par craniano; com presença de nistagmo horizontal para o lado esquerdo, após realização da manobra de Dix-Hallpike para ambos os lados, sendo diagnosticada com neurite vestibular. Devido ao período pandêmico, foi solicitado tomografia computadorizada de tórax a fim de descartar possível infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que não havia testes laboratoriais disponíveis naquele momento para detecção precoce da infecção. Tal medida se fez necessária pois a corticoterapia recomendada para a neurite poderia agravar o quadro da paciente caso estivesse contaminada, o que foi descartado pela ausência de alterações pulmonares como o aspecto em vidro fosco. Assim, foi iniciado prednisona na dosagem 40mg por cinco dias, aumentou-se a dosagem para 60mg por mais 7 dias, mas sem melhora do quadro nesse período.

Após consulta com oftalmologista, não foram detectadas alterações em fundo de olho, mas constatou-se diplopia em todos os ângulos e nistagmo. Encaminhada, então, ao neuro-oftalmologista que recomendou repetir a ressonância magnética do crânio e das órbitas, além de encaminhá-la ao neurologista para realização de exame neurológico.

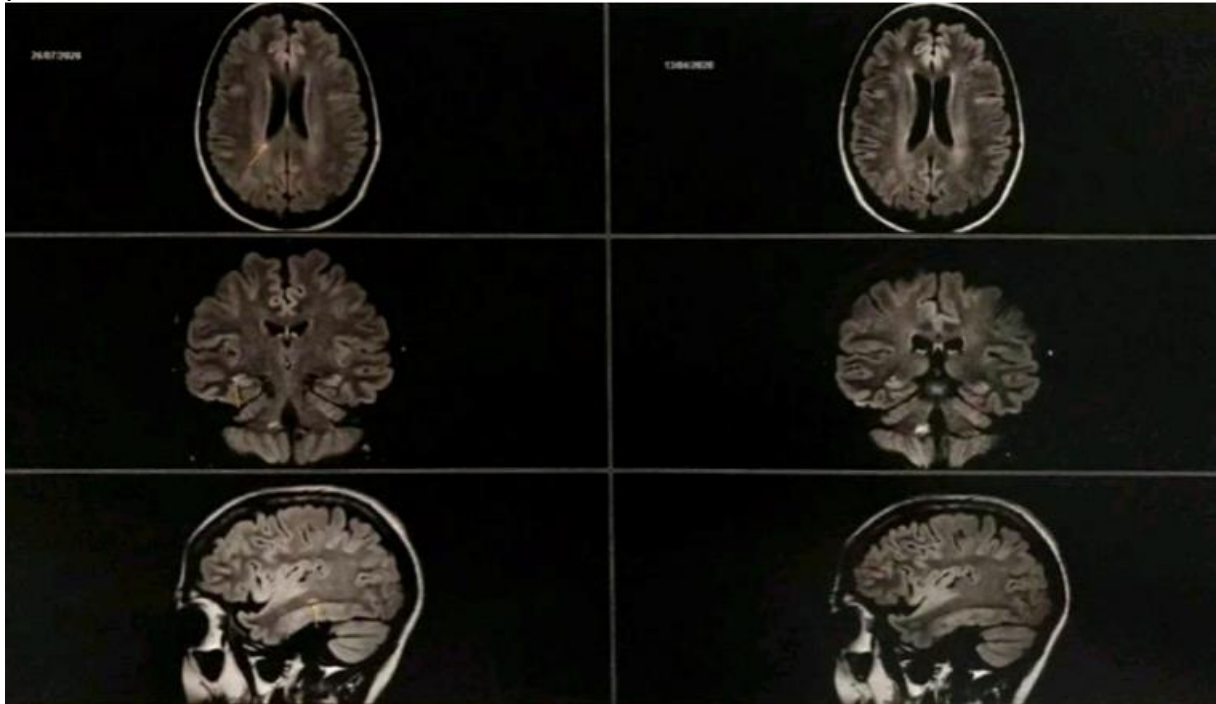
Ao exame neurológico, foi constatado alteração da marcha associada a desequilíbrio e sinal de neuropatia craniana caracterizada por diplopia em todas as

direções, além de proptose esquerda. A segunda ressonância magnética de encéfalo demonstrou lesões na substância branca subcortical e periventricular supratentorial e no tronco encefálico compatíveis com o quadro clínico apresentado e sugestivas de doença de substrato desmielinizante. Destaca-se lesão no pedúnculo cerebelar médio direito com sinais de atividade inflamatória aguda. Após a constatação desses achados no exame de imagem e sua associação com a clínica, a paciente foi internada para que se iniciasse a pulsoterapia. Nesse período, realizou-se outros exames e coleta de líquido, que descartou causas infecciosas e outros diagnósticos diferenciais, mas confirmaram alterações de padrão inflamatório desmielinizante.

Houve presença de bandas oligoclonais positivas e detecção de IgG no líquido, o que caracteriza o processo inflamatório intratecal. Segundo os Critérios de Mc Donald, com um surto e duas lesões sugestivas na RM, tem-se o diagnóstico de Esclerose Múltipla, com características da forma clínica de surto-remissão e escore 1,0 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS).

Com 20 dias de pulsoterapia, houve melhora progressiva da diplopia. Como a paciente possuía o desejo de engravidar, optou-se pelo uso de copaxane 40mg por via subcutânea, três vezes na semana. Após três meses, a ressonância do crânio foi repetida e demonstrou lesões na substância branca subcortical e periventricular supratentorial e transição dos pedúnculos cerebelares inferior/médio direitos, sugestiva de doença desmielinizante, sem sinais de atividade inflamatória aguda. O estudo comparativo com exame anterior demonstrou surgimento de dois focos adjacentes ao corno temporal do ventrículo lateral direito e junto da porção direita do esplênico do corpo caloso, que indica falha terapêutica (Figura 1).

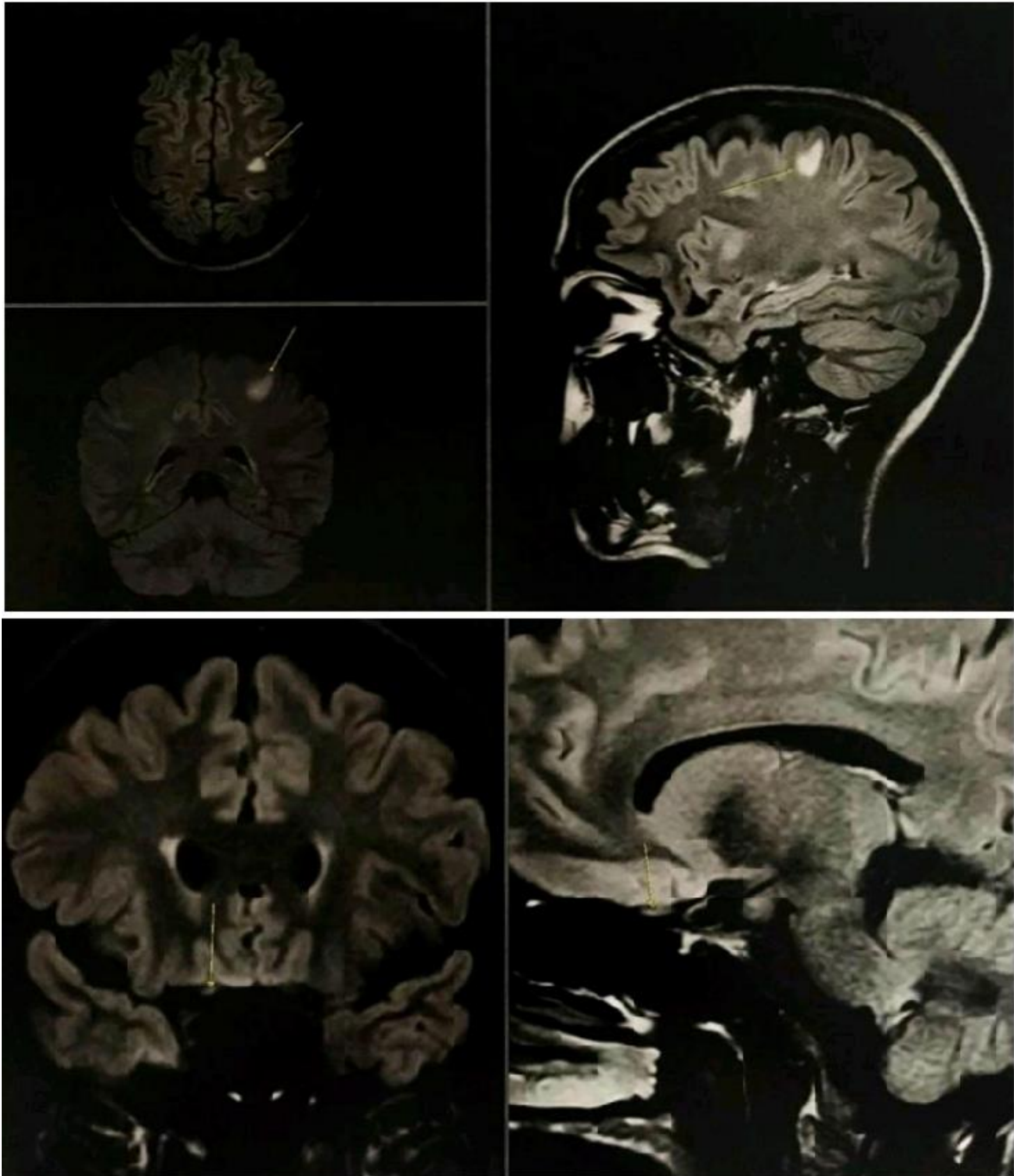
Figura 1 – Estudo comparativo de exame de ressonância magnética de crânio da paciente. À direita, tem-se exame utilizado para diagnóstico de esclerose múltipla. À esquerda, resultado após três meses do diagnóstico com lesões na substância branca subcortical e periventricular supratentorial e transição dos pedúnculos cerebelares inferior/médio direitos.



Diante da ineficácia do tratamento, optou-se pela troca do medicamento para natalizumabe ou fingolimode. Como medida de segurança, foi solicitado exame do vírus John Cunningham (JCV), o qual apresentou título 3,19, o que, em conjunto com a administração de natalizumabe, aumenta o risco de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva, o que acarretaria em maiores riscos da progressão e incapacidade neurológica. Assim, optou-se por iniciar o fingolimode 0,5mg via oral diariamente.

Após 7 meses do uso dessa medicação, foi repetido exame de ressonância magnética do crânio com averiguação de lesão localizada no giro motor esquerdo com realce pós controle, indicativo de atividade inflamatória aguda. O estudo comparativo com exame anterior demonstra surgimento de lesão com sinais de atividade inflamatória aguda pré-central esquerda e surgimento de dois pequenos focos na substância branca peri-trigonal e do peri-corno temporal ventricular à direita (Figura 2).

Figura 2 - Lesão com sinais de atividade inflamatória aguda pré-central esquerda e presença de dois pequenos focos na substância branca peri-trigonal e do peri-corno temporal ventricular à direita



O uso de fingolimode resultou novamente em falha terapêutica. Dessa forma, realizou-se a mudança para ocrelizumabe, para melhor controle da doença e segurança da paciente.

3 DISCUSSÃO

A Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória e desmielinizante crônica que acomete a substância branca do sistema nervoso central, sendo que as lesões podem

apresentar padrão difuso ou acometer grande parte do encéfalo e medula espinhal. (CAZON et al., 2019) A diplopia é um sinal de grande importância sobretudo nos adultos jovens, pois pode ser a primeira manifestação clínica da doença. (FRAZÃO et al., 2015)

As manifestações clínicas em geral são: déficits das funções motora, cerebelar, sensitiva, cognitiva, mental, visual e urogenital, que são intercaladas por períodos de exacerbação e remissão. (FRAZÃO et al., 2015) Muitas vezes os sintomas se resolvem espontaneamente, fazendo com que o diagnóstico no início do curso da doença seja negligenciado. (CAVENAGHI et al., 2017)

O diagnóstico é feito pela análise da história clínica do paciente associada aos exames de imagem e dados laboratoriais. Assim, quando há suspeita clínica a partir do exame físico e sintomatologia referida, recomenda-se a realização de ressonância magnética do crânio bem como a punção lombar do líquido. A análise da RM busca encontrar indícios de lesão desmielinizante das estruturas tanto do encéfalo quanto da medula espinhal. Já o exame do líquido objetiva avaliar se há pleocitose mononuclear leve, níveis elevados de proteínas e síntese intratecal de imunoglobulinas. (PUCCIONI-SOHLER, 2012)

As bandas oligoclonais IgG, produzidas pelos linfócitos B, não são específicas da EM, porém há elevada frequência quando associada a imagem sugestiva e clínica de esclerose, sendo analisadas de acordo com os critérios de McDonald. (MATAS et al., 2013; PUCCIONI-SOHLER, 2012) Além disso, o aumento da síntese intratecal de IgG tem sido utilizado para avaliar o prognóstico da doença e estudos tem demonstrado uma pior evolução com risco dobrado de progressão para um segundo surto. (PUCCIONI-SOHLER, 2012)

A paciente retratada no caso possui clínica sugestiva de esclerose múltipla com desenvolvimento de sintomas iniciais com alterações visuais e vestibulares. Após exames de imagem constatou-se lesões inflamatórias desmielinizantes no tecido nervoso do SNC e a análise do líquido com presença de bandas oligoclonais, que permitiram o diagnóstico através dos critérios de McDonald. De acordo com os achados, trata-se de uma Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) com presença de atividade da doença, uma vez que apresenta recidiva clínica e achados radiológicos sugestivos. (MARQUES et al., 2018)

O protocolo terapêutico estabelecido pelo Ministério da Saúde preconiza como medicamentos de primeira linha as betainterferonas 1a ou 1b, acetato glatirâmer e teriflunomida. Os de segunda linha são o fumarato de dimetila e fingolimode. A terceira

linha de tratamento é composta exclusivamente pelo fingolimode, quando este não é o medicamento de escolha na segunda linha terapêutica. Atingindo a quarta e última linha de tratamento, o protocolo sugere a administração do anticorpo monoclonal natalizumabe para o tratamento de EMRR. (SILVA; PEZZINI; POETA, 2020)

O uso de imunomoduladores injetáveis possui uma boa segurança, pois, além de ser de primeira linha, possui alta evidência na redução da taxa de recidivas e menor carga de lesão na imagem. Dois estudos avaliaram o interferon e acetato de glatirâmero no primeiro evento desmielinizante, os quais se mostraram vantajosos, pois retardaram a segunda recidiva, com bom controle clínico da doença.(MARQUES et al., 2018)

Pacientes que evoluem de forma desfavorável, ou seja, em casos de falha terapêutica, devem ter início precocemente com natalizumabe ou fingolimode, considerando a particularidade de cada paciente, como a tolerabilidade, efeitos adversos da medicação instituída e o índice do JCV.(MARQUES et al., 2018)

Apesar de o natalizumabe possuir grande eficácia para controlar a taxa de recidiva e progressão da doença, principalmente em paciente com maior volume de lesão e doença muito ativa, seu principal efeito colateral, no entanto, é a possibilidade do desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva mais marcadamente após dois anos de uso, sendo instituído preferencialmente em casos em que o JCV é negativo. Como o título do JCV da paciente era positivo e elevado esse medicamento foi descartado, pois os possíveis riscos associados a sua utilização eram maiores que seus benefícios.(BRANCO et al., 2018; MARQUES et al., 2018)

Então, a opção terapêutica adotada foi o fingolimode que possui alta eficácia em controlar recidiva e lesões na EM. No entanto, pode ocasionar linfopenia e, quando se mostra inferior a 500 células/mm^3 , deve ser monitorado a fim de reduzir o risco de infecções.(MARQUES et al., 2018) Após a detecção de falha no tratamento com fingolimode, a qual foi constatada após a realização de outra RM, optou-se pela substituição do medicamento para o ocrelizumabe.

O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 recombinante humanizado; sua posologia consiste em infusão intravenosa a cada 6 meses, sendo que a primeira é dividida e administrada em duas semanas. Sua eficácia e aceitabilidade possui taxa mais elevada e menor risco de abandono comparado às outras terapias. Seus resultados são semelhantes aos do natalizumabe, não tendo relatos de infecção oportunista pelo JCV, sendo assim, a alternativa mais viável para a paciente que apresenta JCV positivo. Esse fármaco também demonstrou redução dos números de lesões e capacidade

de evitar surgimentos de novas lesões, além de redução da taxa anual de surtos e redução da progressão da incapacidade.

4 CONCLUSÃO

A Esclerose Múltipla é, portanto, uma doença com diagnóstico complexo e que se baseia em uma série de achados clínicos, imagiológicos e laboratoriais. Além disso, seu tratamento envolve a utilização de fármacos específicos em quatro linhas de tratamento, que visam diminuir as recidivas e limitar a progressão da doença. Sua administração deve ser iniciada o mais precoce possível e levar em consideração as peculiaridades de cada paciente, bem como de cada medicamento administrado. Ademais, deve-se realizar o monitoramento da atividade clínica da doença através de RM de forma rigorosa, sendo que o tratamento deve ser continuado caso a doença se estabilize, mas caso ocorra falha terapêutica deve ocorrer imediata troca para uma conduta mais eficaz a fim de limitar o desenvolvimento de incapacidades e a progressão desfavorável, visando garantir e preservar uma melhor qualidade de vida da paciente.

REFERÊNCIAS

BRANCO, L. P. et al. Serological profile of John Cunningham Virus (JCV) in patients with multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 9, p. 588–591, 2018.

CAVENAGHI, V. B. et al. Caracterização dos primeiros sintomas de esclerose múltipla em um centro brasileiro: Estudo transversal. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 3, p. 222–225, 2017.

CAZON, K. M. J. et al. Doença de Addison e esclerose múltipla: relato de caso TT - Addison's disease and multiple sclerosis: case report. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.**, v. 17, n. 1, p. 35–37, 2019.

FRAZÃO, M. A. M. et al. Diplopia as first symptom of multiple sclerosis. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 74, n. 2, p. 73–75, 2015.

JARMI, V. et al. Palabras clave: bandas oligoclonales * esclerosis múltiple * líquido cefalor-raquídeo * índice IgG * Reibergrama * síntesis intratecal. **Acta Bioquím Clín Latinoam**, v. 49, n. 2, p. 257–65, 2015.

MARQUES, V. D. et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 8, p. 539–554, 2018.

MATAS, S. L. DE A. et al. Cerebrospinal fluid analysis in the context of CNS demyelinating diseases. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 9 B, p. 685–688, 2013.
MOLLINAR, A. B. P. et al. O Uso Da Maconha Para O Tratamento Da Esclerose Múltipla / the Use of Marijuana for the Treatment of Multiple Sclerosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77565–77575, 2020.

PUCCIONI-SOHLER, M. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgG bands in multiple sclerosis: What does it mean? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 569–570, 2012.

SILVA, J. G. DA; PEZZINI, M. F.; POETA, J. Avanços no tratamento da esclerose múltipla através do anticorpo monoclonal Ocrelizumabe. **Medicina (Ribeirao Preto Online)**, v. 53, n. 1, p. 35–41, 2020.