

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**NOVOS FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE LATERAL  
AMIOTRÓFICA ESPORÁDICA (ELA) – REVISÃO**

Tamires Ben

Porto Alegre, janeiro de 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

NOVOS FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE LATERAL  
AMIOTRÓFICA ESPORÁDICA (ELA) – REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para  
obtenção do grau de farmacêutico pelo curso de Farmácia da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

Tamires Ben

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Isabela Heineck

Porto Alegre, janeiro 2018.

## SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
METODOLOGIA	9
RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
Resultado da busca e seleção de artigos	10
Ozanezumab	17
Mexiletina	17
Mesilato de Bromocriptina	18
Anakinra	19
Ácido Tauroursodeoxicólico (TUDCA)	20
Eritropoetina Humana Recombinante (rhEPO)	21
Ceftriaxona	21
Dexpramixol	22
Lítio	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
ANEXO 1	25
	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	27

**Novos fármacos para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica  
Esporádica (ELA): Revisão**

New drugs for treatment of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): a  
review

Tamires Ben<sup>1</sup>, Isabela Heineck<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Professora Associada do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos – Professora do Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Isabela Heineck, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Avenida Ipiranga, 2752

Porto Alegre, RS – Brasil

CEP: 90.610-000

Telefone: (51) 3308-5527

E-mail: [isabela.heineck@ufrgs.br](mailto:isabela.heineck@ufrgs.br)

## RESUMO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa grave e que ainda não possui cura. Apesar dos inúmeros estudos ainda não apresenta terapia medicamentosa eficiente que represente uma boa estratégia em busca da estabilização da evolução natural da doença. Objetivos: Buscar informações sobre os novos medicamentos que estão sendo aprovados ou que estão em estudo para o tratamento da ELA. Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, dos últimos 5 anos, sobre os medicamentos em estudos para ELA na base de dados PubMed. A busca limitou-se a estudos clínicos, incluindo aqueles cujo foco fossem fármacos que interferissem no grau de evolução da ELA, mensurado através da ALSFRS-R. Resultados: A pesquisa retornou 26 artigos dos quais 12 atendiam aos critérios de inclusão. Os fármacos citados nestes estudos são: edaravone, ozanezumabe, ceftriaxona, dexpramixol, mexiletina, anakinra, ácido tauroursodioxicolico e eritropoietina. Conclusões: Apesar dos resultados promissores de estudos pré-clínicos e de segurança e tolerabilidade realizados em humanos, os ensaios clínicos incluídos nesta análise não apresentam resultados favoráveis na diminuição da progressão da doença para nenhum dos oito fármacos. Maior investimento na busca de alternativas para o controle da doença é necessário.

### **Palavras-chave:**

Esclerose Lateral Amiotrófica, -terapia farmacológica, ALSFRS-R

## **ABSTRACT**

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a severe neurodegenerative disease for which there is no known cure. Despite the numerous studies, there is still no efficient drug therapy that represents a good strategy to stabilize the natural evolution of the disease. Objectives: Obtain information about new drugs being approved or studied and presenting both positive and negative results for the treatment of ALS. Methods: A literature review was performed on the PubMed database, about the last five years of drugs studies for ALS, limited to clinical studies in humans, and including those whose focus were drugs that interfered in the degree of ALS evolution measured by ALSFRS-R. Results: The study returned 26 articles, which 12 articles presented the inclusion criteria. The drugs cited on these studies are: edaravone, ozanezumab, ceftriaxone, dexpramixol, mexiletine, anakinra, tauroursodioxicollic acid and erythropoietin. Conclusions: Despite promising results from pre-clinical, safety and tolerability studies in humans, the clinical trials included in this analysis do not present favorable results in decreasing disease progression for any of the eight drugs. Increased investment in the research for alternatives to disease control is necessary.

### **Keywords:**

Amyotrophic lateral sclerosis, Drug therapy, ALSFRS-R

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), também conhecida como doença do neurônio motor, é um processo degenerativo que envolve a porção lateral da medula espinhal, levando à atrofia muscular de forma irreversível, para a qual ainda não há cura. Trata-se de um distúrbio progressivo que envolve a degeneração do sistema motor em vários níveis: bulbar, cervical, torácico e lombar. A ELA é uma doença considerada rara, e está entre as principais doenças neurodegenerativas, ao lado das doenças de Parkinson e Alzheimer. Sua incidência varia de 0,6 a 2,6 casos a cada 100.000 habitantes. A idade é o fator preditor mais importante para a sua ocorrência, sendo mais prevalente nos pacientes entre 55 e 75 anos de idade (Ministério da Saúde, 2016).

O mecanismo molecular que leva à degeneração neuronal na ELA ainda é desconhecido. Existem diversas hipóteses que sugerem as causas da morte dos neurônios, tais como estresse oxidativo, alteração em fatores, inflamação crônica e excitotoxicidade glutamatérgica. O desequilíbrio na recaptação deste neurotransmissor e consequente excesso no meio extracelular pode ser um fator crítico na ELA, decorrente da perda massiva dos transportadores de glutamato, evidente no córtex motor de pacientes acometidos com a doença (YACILA; SARI, 2014).

Dentre os sintomas iniciais da ELA, a fraqueza muscular é o mais comum, presente em aproximadamente 60% dos pacientes. Este sintoma surge inicialmente nas extremidades, causando dificuldades de locomoção e movimento, e reduzindo a capacidade para a execução de atividades habituais como vestir-se, lavar e abotoar roupas, entre outras. Com a progressão da doença, a fraqueza ou astenia pode alcançar os músculos das regiões torácica, lombar e cervical, afetando a fala, a deglutição, a mastigação e a respiração (THE ALS ASSOCIATION, 2018).

O diagnóstico da ELA é evidente nos pacientes nos estágios mais avançados da doença, quando há sinais e sintomas generalizados. O diagnóstico precoce é dificultado quando o paciente apresenta apenas sintomas focais, em regiões isoladas. A confirmação vai depender da presença de sinais

em outras regiões e através de exames complementares, como eletroneuromiografia. O tempo médio entre o início dos sintomas até a confirmação diagnóstica é de aproximadamente 10 - 13 meses (INSTITUTO PAULO COTIJO, 2017).

Em 1991, foi criado um instrumento para avaliar a progressão da doença, denominada *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* (ALSFRS). Os escores de ALSFRS-R correlacionam-se significativamente com a qualidade de vida, conforme medido pelo Perfil de Impacto da Doença, indicando que a qualidade da função é um forte determinante da qualidade de vida na ELA (GUEDES et al., 2010).

Várias estratégias modificadoras da doença têm sido testadas em ensaios clínicos. Porém, até o momento, apenas o riluzol tem aprovação das agências reguladoras de saúde, sendo a única terapia medicamentosa disponível. Trata-se de um fármaco cujo mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado, mas que envolve inibição no processo de liberação de glutamato, bem como antagonismo de receptores glutamatérgicos. Estudos demonstraram que o subgrupo mais beneficiado pelo riluzol apresentava doença em nível bulbar na fase inicial com um aumento de sobrevida de aproximadamente 2- 3 meses. Além disso, a perda de força muscular foi significativamente mais lenta no grupo tratado (YACILA; SARI, 2014).

Visto que a doença é grave e apresenta apenas uma alternativa terapêutica segundo o protocolo clínico do Ministério da Saúde, buscamos neste estudo informações sobre os novos medicamentos que estão sendo aprovados ou que estão em estudo para o tratamento da ELA.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa cujo desenvolvimento iniciou com a definição da pergunta sobre a temática a ser analisada: Quais fármacos estão aprovados ou em estudo para o tratamento de ELA?

Após a definição da temática, foi realizada a busca na base de dados PubMed com a combinação dos termos "Amyotrophic Lateral Sclerosis" e "drug therapy" utilizando-se os seguintes limites: ensaios clínicos, textos disponibilizados gratuitamente, publicação nos últimos cinco anos e estudos realizados em humanos. Os títulos e resumos identificados na busca inicial foram avaliados pela pesquisadora. Quando o título e o resumo se adequavam ao objetivo deste estudo, buscou-se o artigo na íntegra. A pesquisa limitou-se a estudos cujo foco fossem fármacos que interferissem no grau de evolução da ELA, mensurado através da ALSFRS-R.

Esta escala ALSFRS-R é baseada em 12 itens com uma pontuação de zero a 4 e uma pontuação total variando de zero a 48, onde zero significa incapacidade grave, e 48, funcionalidade normal. Cada seção apresenta variáveis a serem avaliadas, sendo elas a fala, salivação e deglutição; caligrafia, corte de alimentos e manuseio de utensílios, curativo e higiene na atividade motora fina; arrumar a cama, caminhar ou subir escadas na função motora grossa; e respiração, ortopnéia e insuficiência respiratória na função respiratória (GUEDES et al., 2010).

Para construir o embasamento teórico deste trabalho, além do método de busca acima descrito, visando maior conhecimento acerca da doença e toda a problemática que a envolve, foi realizada busca em sites de grupos de apoio e pesquisa da ELA, agências reguladoras (ANVISA E FDA), e artigos nos quais continham informações sobre a doença, tais como fisiopatologia, diagnóstico, progressão, formas de avaliação de seu grau de evolução, e tratamentos já existentes.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Resultado da busca e seleção de artigos

Nos últimos anos, muitos fármacos foram testados no intuito de retardar a progressão da doença em pacientes com ELA. Devido ao fato de que esta é uma doença com poucas opções de tratamento farmacológico, pesquisadores de todo o mundo empenham-se na busca de novos fármacos ou novas aplicações de fármacos já existentes para reduzir o dano causado por esta condição.

Considerando ser uma revisão narrativa da literatura, esta pesquisa busca identificar os fármacos que têm sido estudados nos últimos cinco anos para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica. A pesquisa retornou 26 artigos, limitando-se a estudos clínicos em humanos, e incluindo aqueles cujo foco fossem fármacos que interferissem no grau de evolução da ELA.

A Tabela 1 apresenta os fármacos estudados para ELA, o número de artigos incluídos e excluídos, além do motivo da exclusão. Após essa seleção, permaneceram no estudo 12 artigos que são descritos sucintamente na Tabela 2.

**Tabela 1:** Número de artigos encontrados para cada fármaco e o motivo da exclusão.

Alvo do estudo	Número de Artigos	Incluídos	Excluídos	Motivo da Exclusão
Edaravone	3 artigos	3		
Ozanezumabe	3 artigos	1	2	Estudo de alvo terapêutico Substituição do engajamento alvo.
Pirimetamina	1 artigo		1	Estudo em pacientes portadores de ELA com mutação SOD1
Proteína C reativa	1 artigo		1	Estudo de biomarcador
L-Serina	1 artigo		1	Estudo de segurança
Ceftriaxona	4 artigos	1	3	Atributos para teste de força; Perfil farmacocinético; Segurança e definição de dose
Dexpramixol	1 artigos	1	1	Atributos para teste de força;

<b>Pioglitazona</b>	1 artigo		1	Controle de peso corporal
<b>Receptor de acetilcolina</b>	1 artigo		1	Estudo de alvo farmacológico
<b>Mexiletina</b>	1 artigo	1		
<b>Flecainida</b>	1 artigo		1	Estudo não desenhado para ALSFRS-R
<b>Anakinra</b>	1 artigo	1		
<b>Ácido tauroursodioxicolico</b>	1 artigo	1		
<b>Eritropoetina</b>	1 artigo	1		
<b>Regulador NP001</b>	1 artigo		1	Segurança e tolerabilidade
<b>Oligonucleótido dirigido contra SOD1</b>	1 artigo		1	Segurança, tolerabilidade e farmacocinética
<b>Ceftriaxona</b>	1 artigo	1		
<b>Carbonato de Lítio</b>	1 artigo	1		

**TABELA 2. Resumo dos artigos resultantes da busca inicial na base de dados PubMed**

<b>Autor e Ano de publicação</b>	<b>Fármaco em estudo e Dose</b>	<b>Ação do Fármaco</b>	<b>Amostra Controle/placebo</b>	<b>Tempo de estudo</b>	<b>Resultado principal</b>
<b>1 -Writing Group, 2017</b>	Edaravone 60mg	Eliminador de radicais livres, mostrou que inibe a morte do neurônio motor em modelos animais, reduzindo estresse oxidativo.	69 edaravone x 68 placebo	24 semanas	O grupo tratado com edaravone mostrou um declínio significativamente menor do escore ALSFRS-R em comparação com o placebo, em um grupo bem definido de pacientes.
<b>2- Nagase, M. et al, 2016</b>	Edaravone 30mg		17 edaravone X 19 placebo	24 semanas	As mudanças na escala ALSFRS-R aos 6 meses apresentou diferença significativa.
<b>3- Abe K. et al, 2014</b>	Edaravone 60mg		102 edaravone X 104 placebo	24 semanas	Em conclusão, a redução de ALSFRS-R foi ligeiramente menor no grupo edaravona do que no grupo placebo, mas a eficácia da edaravona para o tratamento de ELA não foi demonstrada.
<b>Meininger V. et al, 2017</b>	Ozanezumab  15mg/Kg	*Anticorpo monoclonal contra a proteína Nogo-A, inibidora do crescimento de neurites.	152 ozanezumab x 151 placebo	60 semanas	O ozanezumab não mostrou eficácia quando comparado ao placebo em pacientes com ALS
<b>Weiss, M.D. et al, 2016</b>	Mexiletina  300mg e 900mg	Agente bloqueador de canais de sódio dependente.	20 placebo x 20 300mg x 19 900mg	12 semanas	A mexiletina resultou em reduções dose dependentes na frequência e gravidade da câibra muscular. Nenhum efeito na taxa de progressão foi detectado.

<b>Nagata, E. et al, 2016</b>	Mesilato de Bromocriptina (BRC) 1,25 mg / dia aumentando em etapas a intervalos de duas semanas até um máximo de 15 mg / dia	Regulador da expressão do gene NAIP.	Riluzol + BRC; n = 29 x Riluzol + placebo; n = 7	102 semanas	O BRC apresentou possíveis benefícios sugerindo novas investigações.
<b>Maier, A. et al, 2015</b>	Anakinra (ANA) 100mg	Antagonista da Interleucina-1	17 pacientes com ALS	12 meses	Não houve redução significativa na progressão da doença durante o período de tratamento com ANA.
<b>Elia, A.E. et al, 2014</b>	Ác. Tauroursodeoxicólico (TUDCA) 1g - 2 x ao dia	Inibição do apoptose mitocondrial	17 Riluzol + TUDCA 17 Riluzol + placebo	54 semanas	Este estudo piloto fornece dados clínicos preliminares que indicam que TUDCA é seguro e pode ser efetivo na ALS.
<b>Laurea, G. et al, 2015</b>	Eritropoietina humana (rhEPO) 40.000UI	Glicoproteína responsável pelo controle da eritropoiese	103 rhEPO 97 placebo	12 meses	Não houve resultado efetivo ou alteração no curso da doença.
<b>Cudkowicz, M.E. et al, 2014</b>	Ceftriaxona 2 – 4 g	ATB $\beta$ -lactâmico. Possui efeito na atividade do transportador de glutamato EAAT2	340 ceftriaxona x 173 placebo	52 semanas	Apesar dos dados promissores da eficácia da fase 2, a ceftriaxona do estágio 3 não mostrou eficácia clínica.
<b>Cudkowicz, M.E. et al, 2013</b>	Dexpramipexol 150 mg 2x ao dia	Agonista da dopamina	474 Dexpramipexol X 468 Placebo	18 meses	Dexpramixol foi geralmente bem tolerado, porém não diferiu do placebo em relação à progressão da doença.

UKMND-Licals Study Group, 2013	Carbonato de Lítio 295 mg	Dentre suas diversas ações, regula a liberação de glutamato extracelular	107 Lítio X 107 Placebo	18 meses	Não foi encontrado evidência de benefício do lítio em pacientes com ELA.
-----------------------------------	------------------------------	--	-------------------------------	----------	--

## Edaravone

O medicamento que se destacou em relação ao número de artigos cujo foco de pesquisa está relacionado à esta revisão foi o edaravone. O primeiro ensaio clínico foi realizado em 2014 no Japão. O edaravone demonstrava ser uma estratégia promissora para o tratamento da ELA, por ser um neutralizador de radicais livres e inibir a degeneração de neurônios motores, porém não apresentou resultados esperados. No entanto, estes resultados foram úteis para identificar a população de pacientes em que o edaravone poderia mostrar eficácia (ABE et al., 2014).

A análise *pós-hoc* desses dados revelou que os pacientes em estágio inicial com diagnóstico definitivo ou provável de ELA, apresentaram maior magnitude de efeito do que a população total estudada. Com base nestes dados, em 2017, foi publicado um novo estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 128 pacientes recrutados em 31 hospitais no Japão. Neste estudo foram incluídos pacientes que se enquadravam nos seguintes critérios: até 2 anos do início dos sintomas, capacidade vital forçada (FVC) de pelo menos 80%, e com no mínimo 2 pontos em todos os itens da ALSFRS-R e redução de 1 a 4 pontos no período de avaliações, cuja duração foi de 12 semanas (WRITING GROUP; EDARAVONE (MCI-186), 2017).

Os pacientes que já faziam uso de riluzol permaneceram recebendo seu tratamento, desde que o regime permanecesse inalterado, porém, não foi permitido introduzir este tratamento após o início do período de observação. O estudo não identificou se havia pacientes que não estivessem utilizando riluzol. A pesquisa demonstrou uma diferença significativa de acordo com a escala ALSFRS-R após o tratamento com edaravone, em comparação com placebo. Desde a avaliação inicial até final do ciclo 6, a diferença média encontrada nos escores ALSFRS-R entre os grupos de tratamento foi de 2,49 pontos (5,01 – edaravone e 7,50 – Placebo), determinando uma diferença de 33% no processo de evolução da doença com uso do edaravone (WRITING GROUP; EDARAVONE (MCI-186), 2017).

Os parâmetros de segurança também foram avaliados e incluíram a incidência de eventos adversos, reações adversas a medicamentos, testes laboratoriais clínicos (hematologia, bioquímica sanguínea e análise de urina) e testes sensoriais ao longo dos 6 ciclos. Nenhuma reação adversa grave foi reportada de qualquer grupo. (WRITING GROUP; EDARAVONE (MCI-186), 2017). Este medicamento foi aprovado pelo FDA em 2017, porém ainda não possui registro na ANVISA (ADMINISTRATION. U.S. FOOD AND DRUG, 2017).

Outro estudo realizado na Clínica de Neurologia Yoshino, no Japão, durante o período de outubro de 2011 a maio de 2014, com vinte e seis pacientes, avaliou a eficácia do edaravone como um eliminador de radicais livres, a diminuição da coenzima oxidada Q10 (CoQ10) e a evolução dos pacientes em relação a escala ALSFRS-R. O tratamento com edaravone aumentou o ácido úrico plasmático, sugerindo que é um eliminador efetivo de peroxinitrito, ou seja eliminador de radicais livres. No entanto, a administração de edaravone não diminuiu a porcentagem de CoQ10. Portanto, o tratamento combinado com agentes como a coenzima Q10 pode reduzir ainda mais estresse oxidativo em pacientes com ELA. As alterações na escala (ALSFRS-R) foram significativamente menores nesses pacientes do que nos pacientes com ELA não tratados com edaravone, em torno de 3 pontos em 6 meses (NAGASE et al., 2016).

No Brasil a aquisição do RADICUT®, (edaravone japonês), é feita através de importação, e custa em média R\$ 9.000,00 (nove mil reais) por mês. Existe ainda a possibilidade de adquirir o medicamento diretamente do laboratório japonês, diminuindo significativamente o custo do tratamento, que fica na faixa de R\$1.300,00 (mil e trezentos reais) mensais (CENTRO COLABORADOR DO SUS, 2017).

De acordo com a legislação nacional, é possível a importação de produtos sem registro no país para uso pessoal. Neste caso, é fundamental que o pedido esteja apoiado por uma prescrição e laudo médico que indiquem a necessidade e o benefício do medicamento para o paciente.

### Ozanezumab

O segundo medicamento com maior número de artigos foi o ozanezumab, um anticorpo monoclonal projetado para o tratamento de ELA e esclerose múltipla. Esse medicamento tem como alvo uma proteína chamada *Neurite Outgrowth Inhibitor* (NOGO-A) que é encontrada em níveis superiores ao normal em pessoas com doença do neurônio motor (MEININGER et al., 2017).

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi realizado em 34 centros de 11 países. Esta pesquisa buscou avaliar os benefícios do tratamento com o ozanezumabe em paciente portadores de ELA, através da análise de função conjunta (Escala de Avaliação Funcional de ELA Revisada) e sobrevida global, após 48 semanas de uso de 15mg/kg/dia do medicamento. Os resultados de sobrevivência não foram significativamente diferentes entre os grupos em tratamento com ozanezumabe e placebo. Na semana 48, seis pacientes (4%) no grupo placebo e oito pacientes (5%) no grupo ozanezumab foram a óbito. A mortalidade em ambos os grupos foi predominantemente motivada por insuficiência respiratória, que é uma complicação comum associada à progressão da doença. Não foi observada diferença entre os grupos placebo e ozanezumabe para os resultados de saúde (alteração no escore total da escala de avaliação funcional de ELA) (MEININGER et al., 2017).

As diferenças na sobrevida observadas entre os grupos podem refletir a variabilidade natural na taxa de progressão da ELA, embora o início da doença, as características do diagnóstico e o fenótipo fossem similares na avaliação primária. Este estudo não mostrou evidência de eficácia do ozanezumabe sobre o placebo para o tratamento da ELA. Entretanto, o ozanezumabe foi bem tolerado, e não apresentou eventos adversos graves (MEININGER et al., 2017).

### Mexiletina

A Mexiletina é um agente antiarrítmico cardíaco e bloqueador de canais de sódio. Este medicamento demonstrou inibir a hiperexcitabilidade e prevenir a morte celular em culturas de células neuronais, além de reduzir câimbras musculares, apresentando potencial benefício para pacientes portadores de ELA. Tais características ressaltaram o interesse em investigar os efeitos do fármaco na progressão da doença em pacientes com ELA, seus efeitos sobre as câimbras musculares, e ainda verificar a segurança e tolerabilidade do medicamento neste grupo de indivíduos (WEISS et al., 2016).

Para esta avaliação, foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em dez centros de estudos da ELA norte-americanos, entre 2013 e 2014, e incluiu 60 pacientes. O grupo foi randomizado (1:1:1) para receberem doses de 900 mg, 300 mg e placebo, durante 12 semanas. As doses foram definidas com base nas avaliações de segurança para o tratamento da arritmia cardíaca (WEISS et al., 2016).

Em relação à tolerabilidade, cerca de 1/3 dos pacientes que receberam 900 mg de Mexiletina descontinuaram o tratamento pela presença de efeitos adversos. O fármaco foi bem tolerado quando administrada a dose de 300 mg, com incidência de efeitos adversos em 5% dos pacientes que a receberam. Quanto à progressão da doença, mensurada através do declínio na ALSFRS-R, não diferiu do placebo. As câimbras musculares tiveram redução significativa em relação à frequência e intensidade em ambas as doses, com melhores resultados na dose de 900mg, em comparação ao placebo. Este resultado foi mensurado no grupo de pacientes que relataram sintomas de câimbras na frequência de pelo menos 10 episódios por mês na avaliação primária. Com base nestes resultados, os pesquisadores sugerem o uso da Mexiletina como tratamento de câimbras musculares, nos pacientes com ELA, iniciando em 300 mg, até a 900mg, conforme necessidade e tolerabilidade do paciente (WEISS et al., 2016).

#### Mesilato de Bromocriptina

O mesilato de bromocriptina (BRC) é um agonista do receptor de dopamina, o qual supostamente poderia atuar na regulação positiva da proteína NAIP (*neural apoptosis inhibitory protein*), responsável pela supressão da morte celular induzida por estresse oxidativo. Esta proteção contra estresse oxidativo celular levou à pesquisa com o fármaco em associação ao riluzol, em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e riluzol, com 102 semanas de duração, realizado em Tóquio, no Japão (NAGATA et al., 2016).

Neste estudo, 29 pacientes portadores de ELA utilizaram riluzol em associação a bromocriptina e 7 pacientes controle utilizaram placebo mais riluzol. A dosagem inicial foi de 1,25 mg/dia aumentando em etapas a intervalos de duas semanas até um máximo de 15 mg/dia. A bromocriptina, na presença de riluzol mostrou-se segura e bem tolerada. Apesar do baixo número de pacientes incluídos no estudo para avaliação da eficácia, os resultados iniciais, até final da primeira etapa (14ª semana) demonstraram uma tendência de benefício no retardo da progressão da doença, desde que o fármaco fosse utilizado em associação ao riluzol. Já na segunda etapa (102ª semana) do estudo não foi apresentado resultado significativo em relação à escala. Sendo assim, o autor concluiu que a eficácia e a segurança do BRC devem ainda ser melhor investigadas (NAGATA et al., 2016).

### Anakinra

A interleucina – 1 é uma citosina que atua como reguladora do processo inflamatório. A inflamação é um processo observado na ELA, e desta forma, esta citosina é abundante no fluído encefalorraquidiano de pacientes portadores da doença, e sua supressão ou o bloqueio de seus receptores prolongam a sobrevivência em modelos com camundongos, porém sua relação com a patogênese da doença não está esclarecida. Anakinra (ANA) é um antagonista do receptor de interleucina – 1, o qual foi alvo de um estudo piloto monocêntrico, aberto, de braço único, com 17 pacientes, realizado em 2011 em Berlim, durante um período de 52 semanas (MAIER et al, 2015).

Os dezessete pacientes receberam tratamento com ANA, na dose de 100 mg, em associação com ao riluzol (100 mg) e ao final do tratamento, não

houve diferença na evolução da doença, em comparação ao grupo controle histórico de 47 indivíduos, cujas avaliações foram realizadas durante seus tratamentos anteriores ao estudo. Durante as 52 semanas de estudo, os pacientes que receberam ANA tiveram uma queda de 10,76 pontos na ALSFRS-R, e não houve diferença em relação à evolução dos pacientes do grupo controle histórico. Contudo, os dados mostram boa tolerabilidade e sugerem que o medicamento pode ser seguro em pacientes com ELA. Ainda assim, estudos com uma amostra mais representativa são necessários para avaliar a segurança (MAIER et al, 2016).

### Ácido Tauroursodeoxicólico (TUDCA)

O Ácido Tauroursodeoxicólico (TUDCA) é um ácido biliar hidrofílico produzido pelo fígado e usado no tratamento de doenças colestáticas e hepáticas crônicas. Atua na inibição da apoptose associada à mitocôndria. Encontra-se na literatura resultados que demonstram potencial neuroproteção, podendo auxiliar no tratamento das doenças neurodegenerativas crônicas, como a ELA. O TUDCA foi alvo de um estudo fase II, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, realizado em três centros de pesquisa italianos, com 34 pacientes (17 TUDCA e 17 placebo), publicado em 2015. A dose diária de uso foi 2 g e a duração do estudo foi de 54 semanas (ELIA et al., 2016).

Os resultados foram significativamente relevantes e mostraram que os pacientes que receberam o TUDCA apresentaram scores maiores na ALSFRS-R que os pacientes que receberam placebo (23,3 – TUDCA x 16,3 – Placebo). Este resultado representa uma diminuição da progressão da doença em 15%, o que significa uma sobrevida de 4 a 5 meses. Além disso, tratamento foi bem tolerado em todos os pacientes. Os parâmetros laboratoriais não mudaram em qualquer grupo de tratamento durante o curso do estudo. Devido aos resultados positivos, os pacientes participantes do estudo foram convidados a continuar o tratamento por um período de 12 meses. Dentre os participantes, 64% dos pacientes do grupo que utilizou TUDCA e 20% dos pacientes do grupo controle aceitaram a continuidade do tratamento e avaliação (ELIA et al., 2016).

### Eritropoetina Humana Recombinante (rhEPO)

Vários estudos sugeriram que a EPO pode promover a homeostase de células sob estresse oxidativo, exercendo efeito protetor em diferentes tecidos. A administração periférica permite que a EPO penetre através da barreira hematoencefálica, e isso foi explorado para testar seus efeitos neurotróficos na esclerose múltipla, Doença de Parkinson e esquizofrenia. Esta glicoproteína e seus receptores são expressados em neurônios e astrócitos humanos, sugerindo uma possível ação neuroprotetora, podendo ser estendida a pacientes com ELA, conforme estudos pré-clínicos realizados em modelos *in vivo* (LAURIA et al., 2015).

A fim de verificar esta atividade, em 2015 foi publicado um estudo com rhEPO intravenoso na dose de 40.000 UI ou placebo quinzenalmente, como tratamento complementar ao riluzol 100 mg/dia, durante 12 meses, em 25 centros italianos, atribuídos aleatoriamente. O estudo foi realizado entre 2010 e 2012, com a participação de 208 pacientes, dos quais 104 utilizaram rhEPO e 104 utilizaram placebo. A análise dos resultados demonstrou que não houve diferenças entre os grupos na avaliação com a ALSRFS-R, sugerindo que a rhEPO não tem efeitos positivos no curso da ELA (LAURIA et al., 2015).

### Ceftriaxona

A Ceftriaxona é um antibiótico  $\beta$ -lactâmico, que em estudos anteriores demonstrou aumentar a disponibilidade de transportadores de glutamato responsáveis por diminuir a quantidade de glutamato na fenda sináptica (CUDKOWICZ et al, 2014).

A eficácia e segurança da Ceftriaxona no tratamento da ELA foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, fase 3, realizado em 58 centros dos Estados Unidos e Canadá, publicado em 2015. O estudo teve duração de 52 semanas, e contou com a

participação de 513 pacientes, 340 no grupo ceftriaxona na dose de 4g e 173 no grupo placebo.

Como muitos compostos que a precederam, a ceftriaxona mostrou efeitos neuroprotetores promissores contra a excitotoxicidade glutaminérgica em estudos pré-clínicos, porém não reproduziu a mesma eficácia clínica neste estudo de fase 3 (CUDKOWICZ et al, 2014).

### Dexpramixol

Agonista da dopamina, o dexpramixol foi desenvolvido com a intenção de exacerbar a função mitocondrial, agindo como neuroprotetor em ensaios *in vitro*, e conduziu à aumento nas taxas de sobrevida e preservação da função motora em modelos *in vivo* de ELA (CUDKOWICZ et al, 2013).

Em 2013, foram publicados os resultados de um estudo cujo alvo foi a eficácia e segurança do dexpramixol no tratamento da ELA, com base em dados coletados entre março e setembro de 2011. O ensaio de fase III randomizado, duplo-cego e controlado com placebo foi realizado em 81 centros médicos acadêmicos de 11 países, na dose de 150 mg duas vezes ao dia ou placebo, por 12 a 18 meses, envolvendo 948 participantes, onde 474 usaram dexpramixol e 468 usaram placebo (CUDKOWICZ et al, 2013).

O medicamento não apresentou eficácia, quando comparados os grupos participantes, resultado confirmado na segunda etapa do estudo. Ainda assim, o dexpramipexol foi geralmente bem tolerado e seguro, embora eventos de neutropenia grave foram mais comuns em participantes tratados com dexpramipexol (CUDKOWICZ et al, 2013).

Com os resultados negativos de eficácia desta fase do estudo, o dexpramixol junta-se à lista de compostos que não demonstraram eficácia na esclerose lateral amiotrófica em estudos de fase 3, apesar das primeiras indicações de potencial eficácia em pequenos estudos piloto ou em fase 2 (CUDKOWICZ et al, 2013).

### Lítio

O lítio é um medicamento utilizado no tratamento de transtorno bipolar, e mostrou efeitos neuroprotetores em modelos celulares e animais para esclerose lateral amiotrófica, além de um efeito significativo na sobrevida de pacientes com ELA em um estudo piloto (MORRISON et al, 2013).

Para confirmação deste efeito, foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 10 centros do Reino Unido. Um total de 214 pacientes participou do estudo, sendo divididos em dois grupos de 107 pessoas, um grupo utilizando o lítio, e outro grupo placebo. O lítio foi administrado na dose de 295 mg (MORRISON et al, 2013).

O estudo demonstrou não haver evidência de benefício no tratamento com lítio, tanto na sobrevida quanto na progressão da doença durante os 18 meses de pesquisa. Observou-se uma considerável deterioração nas atividades funcionais e piora da qualidade de vida, associadas a um aumento da ansiedade e depressão em ambos os grupos (MORRISON et al, 2013).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa resultou em oito fármacos que apresentaram respostas promissoras em estudos pré-clínicos de modelos animais para ELA e estudos de segurança e tolerabilidade, porém quando testados em estudos clínicos, na maioria das vezes, apresentaram resultados insatisfatórios na diminuição da progressão da doença. Esses dados sugerem que os modelos animais utilizados devem ser revistos e maiores estudos devem ser realizados acerca das moléculas que estão sendo alvo para a busca do medicamento que auxilie na terapêutica da ELA.

Dentre os estudos selecionados, o medicamento que apresentou melhores resultados, 33% de retardo na progressão da ALSFRS-R no período estudado, foi o edaravone, representando atualmente uma segunda alternativa terapêutica para determinados grupos de pacientes, cuja progressão da doença é mais lenta.

Muitos dos estudos encontrados foram realizados no Japão nos levando a questionar se são reprodutíveis em nosso país, visto a diversidade da população e da própria doença. Estudos brasileiros voltados para nossa população seriam fundamentais para identificar como os pacientes com ELA no Brasil respondem aos tratamentos sugeridos. Os grupos de apoio a ELA que já fazem o cadastro dos pacientes diagnosticados poderiam ser um meio para busca de interessados em participar das pesquisas.

Nossa pesquisa conclui que apesar dos esforços e do avanço alcançado ainda são necessários inúmeros estudos. A busca de respostas precisa ser incansável para que se descubra algum medicamento, ou uma associação de medicamentos, que possa de fato trazer esperança e melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por esta enfermidade que é neurodegenerativa, acarreta paralisia motora progressiva, irreversível, de maneira limitante, sendo uma das mais temidas doenças conhecidas.

## ANEXO 1

Escala funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R)		
1. Lenguaje	4	Procesos del habla normales.
	3	Trastornos del habla detectables.
	2	Habla inteligible con repeticiones.
	1	Habla complementada con comunicación no verbal.
	0	Pérdida del habla útil.
2. Salivación	4	Normal.
	3	Aunque leve, definitivo exceso de saliva en la boca, puede haber sialorrea nocturna mínima.
	2	Exceso de saliva moderado, puede haber sialorrea mínima.
	1	Exceso marcado de saliva con algo de sialorrea.
	0	Sialorrea marcada, requiere pañuelo constantemente.
3. Deglución	4	Hábitos alimenticios normales.
	3	Problemas alimenticios tempranos, ahogamientos ocasionales.
	2	Requiere cambios en la consistencia de la dieta.
	1	Necesita alimentación a través de tubos suplementarios.
	0	NPO (Nil Per Os) Alimentación exclusivamente enteral o parenteral.
4. Escritura	4	Normal.
	3	Un poco lenta y torpe, todas las palabras son legibles.
	2	No todas las palabras son legibles.
	1	Capaz de sostener una pluma, pero no de escribir.
	0	Incapaz de sostener una pluma.
5a. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes sin gastrostomía)	4	Normal.
	3	Algo lento y torpe, no necesita ayuda.
	2	Puede cortar la mayoría de las comidas, lento y torpe, requiere algo de ayuda.
	1	La comida requiere ser cortada por alguien más, aún puede alimentarse lentamente.
	0	Necesita ser alimentado.
5b. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes con gastrostomía)	4	Normal.
	3	Torpe, puede manejar todos los utensilios.
	2	Requiere algo de ayuda con cierres y broches
	1	Aporta poca ayuda para el cuidador
	0	Incapaz de realizar ningún aspecto de la tarea.

6. Vestido e higiene	4	Normal.
	3	Capaz de autocuidado con eficiencia disminuida.
	2	Requiere ayuda intermitente o métodos sustitutos.
	1	Requiere ayuda de cuidador para autocuidado.
	0	Dependencia total.
7. Voltearse en la cama y ajustar las cobijas	4	Normal.
	3	Algo lento y torpe, no necesita ayuda.
	2	Puede voltearse solo o ajustar las sábanas con dificultad.
	1	Puede comenzar a voltearse sin terminar, no puede ajustar sábanas.
	0	Dependencia total.
8. Caminar	4	Normal.
	3	Dificultad temprana para la deambulaci3n.
	2	Puede caminar con ayuda.
	1	S3lo movimiento funcional no ambulatorio.
	0	No hay movimiento voluntario de piernas.
9. Subir escaleras	4	Normal.
	3	Lento.
	2	Moderadamente inestable o fatiga.
	1	Requiere ayuda.
	0	No puede.
10. Disnea	4	Ninguna.
	3	Ocurre cuando camina.
	2	Ocurre con uno o m3s: comer, bañarse y vestirse.
	1	Ocurre en descanso ya sea sentado o acostado.
	0	Dificultad significativa, se considera soporte mec3nico.
11. Ortopnea	4	Ninguna.
	3	Un poco de dificultad al dormir, disnea diurna, no siempre requiere de dos almohadas.
	2	Requiere de almohadas extra para dormir (>2)
	1	S3lo puede dormir sentado.
	0	Incapaz de dormir.
12. Insuficiencia respiratoria	4	Ninguna.
	3	Uso intermitente de BiPAP
	2	Uso continuo de BiPAP por las noches.
	1	Uso continuo de BiPAP d3a y noche.
	0	Ventilaci3n mec3nica invasiva por medio de intubaci3n/traqueostom3a.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABE, Koji et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. **Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration**, England, v. 15, n. 7–8, p. 610–617, 2014.

ADMINISTRATION. U.S. FOOD AND DRUG. Center for Drug Evaluation and Research. **FDA**, [s. l.], 2017. Disponível em: <[www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda)>

Al-CHALABI, Prof Ammar, Department of Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, King's College London. **Linthium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS): a phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial**. Published Online February 27, 2013. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70037-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70037-1). Acesso em 02/01/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1151, de 11 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica**, [s. l.], p. 1–6, [s.d.].

CENTRO COLABORADOR DO SUS. SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS SE 17 / 2017 Edaravone para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica. [s. l.], 2017.

CUDKOWICZ, Prof. Merit E., Neurology Clinical Research Institute. **Dex Pramixol versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial**. Published Online September 23, 2013. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70221-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70221-7). Acesso em 17/12/2017.

ELIA, A. E. et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. **European journal of neurology**, England, v. 23, n. 1, p. 45–52, 2016.

GUEDES, Keyte et al. Cross-cultural adaptation and validation of als Functional Rating Scale Revised in Portuguese language. [s. l.], v. 68, n. April 2009, p. 44–47, 2010.

INSTITUTO PAULO COTIJO. **ELA - Diagnóstico**. 2017. Disponível em: <<http://www.ipg.org.br/ipg/ela/lan/br>>. Acesso em: 5 dez. 2017.

LAURIA, Giuseppe et al. Erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, England, v. 86, n. 8, p. 879–886, 2015.

MEININGER, Vincent et al. Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet. Neurology**, England, v. 16, n. 3, p. 208–216, 2017.

NAGASE, Midori et al. Increased oxidative stress in patients with amyotrophic

