

AMX0035 no tratamento da esclerose lateral amiotrófica: uma revisão de escopo

AMX0035 in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a scoping review

AMX0035 en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: una revisión de alcance

Karolyna de Oliveira Ramos¹, Luciano Francisco de Luna Júnior²,
Luiz Eduardo Cruz Soares³, Maíra Espíndola Torres⁴,
Paulo Gabriel Soares da Silva⁵, Pedro Victor de Brito Cordeiro⁶,
Sérgio Roberto Fernandes Maciel⁷, Ygor Falcão Gomes Mendes⁸,
Hugo Rafael de Souza e Silva⁹

1. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7787-3742>
2. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-2351-6302>
3. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7038-9996>
4. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2664-1346>
5. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-2318-4529>
6. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-5350-7552>
7. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-8212-1987>
8. Medicina, Estudante de Medicina, Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-9530-465X>
9. Enfermeiro, graduado pela (FENSG/UPE), Doutorado em Psiquiatria e Psicologia Médica pela (EPM/UNIFESP), Professor Universitário da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7958-2474>

Resumo

Objetivo. Realizar uma revisão de escopo acerca dos efeitos da utilização do medicamento AMX0035, comparado ao Riluzol, para o tratamento e diminuição da necessidade de ventilação mecânica de pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA). **Método.** Utilizou-se a metodologia *Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome* (PICO) como mecanismo norteador para elaboração da pergunta-problema, embasando a busca por artigos nas bases de dados SCIELO, BVS, MEDLINE e LILACS, selecionando, através dos critérios de exclusão e inclusão unidos aos operadores booleanos, os artigos almejados posteriormente, sendo encaminhados para o processo de extração. **Resultados.** Foram selecionados 3 artigos que utilizaram testes de controle randomizados e ensaios clínicos de fase II para ponderar a segurança e eficácia do fenilbutirato de sódio - taurursodiol em paciente com ELA. Em ambos, foi demonstrado que a utilização da medicação diminuiu expressivamente os efeitos da doença sobre as atividades funcionais dos pacientes pela escala ALSFRS, além de se verificar que as concentrações plasmáticas de subunidades pesadas de neurofilamentos fosforilados estavam menores nos grupos que receberam o placebo. Notou-se também que, nesse mesmo grupo, a taxa cumulativa de risco de morte, traqueostomia ou hospitalização foi maior. **Conclusão.** A utilização do AMX0035 demonstrou-se eficaz na melhora da condição clínica de pacientes com ELA, mas ainda são necessários estudos e pesquisas, com o intuito de se comprovar sua devida validade e garantir o mínimo de efeitos adversos possíveis. **Unitermos.** Esclerose amiotrófica lateral; Riluzol; Tratamento farmacológico; Respiração artificial; Fenilbutirato de sódio e taurursodiol

Abstract

Objective. To carry out a scope review on the effects of using the drug AMX0035, compared to Riluzole, for the treatment and reduction of the need for mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Method.** The Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome (PICO) methodology was used as a guiding mechanism for elaborating the problem-question, supporting the search for articles in the SCIELO, BVS, MEDLINE and LILACS databases, selecting, through the exclusion and inclusion criteria united with Boolean operators, the articles targeted later, being sent to the extraction process. **Results.** 3 articles were selected that used randomized control tests and phase II clinical trials to weigh safety and efficacy of sodium phenylbutyrate - taurursodiol in a patient with ALS. In both, it was demonstrated that the use of medication significantly reduced the effects of the disease on the functional activities of the patients according to the ALSFRS scale, in addition to verifying that the plasmatic concentrations of heavy subunits of phosphorylated neurofilaments were lower in the groups that received the placebo. It was also noted that, in this same group, the cumulative risk of death, tracheostomy or hospitalization was higher. **Conclusion.** The use of AMX0035 proved to be effective in improving the clinical condition of patients with ALS, but studies and research are still needed in order to prove its validity and ensure the minimum of possible adverse effects.

Keywords. Amyotrophic Lateral Sclerosis; Riluzole; Drug Therapy; Respirationartificial; Sodium phenylbutyrate and taurursodiol

Resumen

Objetivo. Realizar una revisión de alcance sobre los efectos del uso del fármaco AMX0035, comparado con Riluzol, para el tratamiento y reducción de la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). **Método.** Se utilizó como mecanismo orientador para la elaboración del problema-pregunta, la metodología Población/Paciente/Problema, Intervención, Control/Comparación, Resultado (PICO), apoyando la búsqueda de artículos en las bases de datos SCIELO, BVS, MEDLINE y LILACS, seleccionando , a través de los criterios de exclusión e inclusión unidos con operadores booleanos, los artículos dirigidos posteriormente, siendo enviados al proceso de extracción. **Resultados.** Se seleccionaron 3 artículos que utilizaron pruebas de control aleatorio y ensayos clínicos fase II para evaluar la seguridad y eficacia del fenilbutirato de sodio - taurursodiol en un paciente con ELA. En ambos se demostró que el uso de medicación reducía significativamente los efectos de la enfermedad sobre las actividades funcionales de los pacientes según la escala ALSFRS, además de comprobar que las concentraciones plasmáticas de subunidades pesadas de neurofilamentos fosforilados eran menores en los grupos que recibió el placebo. También se observó que, en este mismo grupo, el riesgo acumulado de muerte, traqueotomía u hospitalización fue mayor. **Conclusión.** El uso de AMX0035 demostró ser efectivo para mejorar el estado clínico de los pacientes con ELA, pero aún se necesitan estudios e investigaciones para demostrar su validez y asegurar el mínimo de posibles efectos adversos.

Palabras clave. Esclerosis Amiotrófica Lateral; Riluzol; Quimioterapia; Respiración Artificial; fenilbutirato de sodio y taurursodiol

Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 02/05/2023

Aceito em: 07/06/2023

Endereço de correspondência: Ygor Falcão Gomes Mendes. Email: ygor.falcao@upe.br

INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA), também conhecida como doença de Lou Gehrig, é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta as células nervosas responsáveis pelo controle dos músculos voluntários. A ELA é caracterizada pela fraqueza muscular, rigidez e espasticidade, que eventualmente progridem para a paralisia completa, afetando cerca de duas a cinco pessoas a cada 100.000 habitantes^{1,2}.

Existem diversas hipóteses acerca da fisiopatologia da ELA, das quais a mais prevalente implica o papel do estresse oxidativo na degeneração neuronal, a partir do qual alvos terapêuticos podem ser isolados³. Esse processo se daria pela associação entre mutações no gene da enzima antioxidante superóxido dismutase 1 (SOD1) e a ELA familiar⁴. Um desses mecanismos é o de atenuação da liberação de glutamato no terminal pré-sináptico, que é precisamente o efeito do Riluzol, a principal opção terapêutica para o ELA atualmente⁵. É através dessa inibição que o Riluzol evita a toxicidade pela ativação excessiva dos neurônios motores pelo glutamato, do qual o estresse oxidativo é secundário⁶.

Nos últimos anos, houve a aprovação de uma nova possibilidade terapêutica: a administração combinada de fenilbutirato e taurursodiol (AMX0035), cujo efeito consiste na proteção do retículo endoplasmático e da mitocôndria contra esse estresse intracelular⁷.

As diferenças de eficácia quanto à sobrevida entre esses dois medicamentos são evidentes. Em um ensaio, o AMX

apresentou um ganho mediano de 33,6 meses no grupo que fez seu uso ininterrupto (tanto na fase randomizada quanto na etapa de *open-label* - OLE), enquanto o Riluzol só apresenta um ganho médio de 2 a 3 meses de sobrevida^{8,9}.

Tendo em vista o aumento do espectro de tratamentos para a ELA, verifica-se a importância de delimitar os efeitos desses fármacos em aspectos relacionados diretamente à qualidade de vida e à percepção de sofrimento dos pacientes, sobretudo na postergação da necessidade de ventilação mecânica, seja ela invasiva ou não. O presente estudo busca delinear a literatura gratuita disponível acerca desse tema para sistematização das evidências mais recentes acerca dos efeitos da utilização do medicamento AMX0035, comparado ao Riluzol, para o tratamento e diminuição da necessidade de ventilação mecânica de pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) apontar possibilidades de avanços na aplicação de intervenções na área.

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar a eficácia do uso da combinação terapêutica do amx0035 em retardar a necessidade de ventilação mecânica em comparação com o uso do medicamento recorrente (riluzol) no tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) em pacientes adultos de ambos os sexos, com idade entre 30 e 70 anos, em estágio inicial ou avançado da doença, com duração da doença de até 3 anos e sem histórico de outras doenças neurológicas.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de escopo utilizada para avaliar preliminarmente o potencial e escopo da literatura de pesquisa disponível sobre determinado assunto¹⁰. Além disso, esse tipo de estudo é indicado como um precursor de uma revisão sistemática¹¹. Essa revisão seguiu as diretrizes propostas pelo PRISMA *Extension for scoping reviews* (PRIMAS-ScR), o qual consiste em um documento com 27 itens que auxiliaram na elaboração do presente estudo¹².

Para orientar a questão norteadora da pesquisa, foi preciso fazer a utilização da estratégia PICO, um acrônimo para *Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome*, o que norteou a estratégia de busca que fundamentou a coleta de dados¹³. Com base nessa metodologia, foi elaborada a seguinte pergunta: o uso de amx0035 retarda a necessidade de ventilação mecânica em comparação ao uso do medicamento recorrente (riluzol) no tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)?

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos publicados entre março de 2013 e março de 2023, artigos gratuitos, artigos escritos em inglês, espanhol ou português, artigos que relacionassem diretamente a utilização de fenilbutirato de sódio com taurursodiol.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão previamente definidos foram: artigos que, apesar de apresentarem, em sua estrutura, alguns dos descritores, não correspondiam ao objetivo desta revisão.

Estratégia de Busca

Para redação da estratégia de busca, procedeu-se a verificação dos termos de busca nos *MESH terms*, em seguida foram selecionados os seguintes *Mesh Terms*: *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *Riluzole*, *Drug Therapy*, *Respiration, artificial*, para o AMX0035: foi considerado o termo "*sodium phenylbutyrate and taurursodiol*".

Portanto a estratégia final foi: ("Amyotrophic lateral sclerosis") AND ("Riluzole") AND ("Mechanical ventilation") OR ("Riluzole") AND ("sodium phenylbutyrate taurursodium" OR ("sodium phenylbutyrate and taurursodium")).

Em seguida, dois revisores independentes realizaram uma busca preliminar, em março de 2023, através da utilização da estratégia definida, nas seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, Biblioteca virtual em Saúde (BVS), SCIELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram escolhidas essas bases de dados, uma vez que são referências para realização de pesquisas na área da saúde e possuem uma ampla literatura sobre os temas relacionados a essa área do conhecimento.

PubMed

Utilizando-se a estratégia de busca citada anteriormente. Foram encontrados, inicialmente, 31 artigos. No entanto, com a aplicação dos filtros baseados no idioma, os quais foram definidos como inglês e português, e na data de publicação dos artigos, em que foram selecionados aqueles cuja publicação ocorreu nos últimos 10 anos, ou seja, no período de março de 2013 até março de 2023, se adequaram à pesquisa 26 artigos. Em uma segunda filtragem, a qual foi realizada com a aplicação do filtro “apenas artigos gratuitos” foram selecionados apenas 10 artigos com acesso gratuito.

LILACS

Utilizando-se a estratégia de busca supracitada, nenhum artigo foi encontrado com base nos descritores usados para pesquisa.

SciElo

Utilizando-se a estratégia de busca supramencionada, não foi encontrado nenhum artigo com base nos descritores usados para pesquisa.

BVS

Utilizando-se a estratégia de busca previamente citada, nenhum artigo foi encontrado com base nos descritores usados para pesquisa.

Procedimentos de Seleção

Após a seleção dos artigos nas bases de dados descritas anteriormente, dois revisores independentes fizeram uma triagem dos dez artigos selecionados. Nessa fase, foram excluídos aqueles artigos que, apesar de apresentarem algum dos descritores em sua estrutura, não eram adequados para o objetivo dessa pesquisa.

Para tanto, os dois revisores leram o título e o resumo de cada artigo, com o objetivo de identificar aqueles que divergiam completamente dos critérios de inclusão que foram estabelecidos. Após a leitura do título e do resumo, foi preciso ler a introdução e os resultados e discussões de cada artigo inteiramente para uma melhor identificação daqueles que se adequaram para o propósito deste estudo.

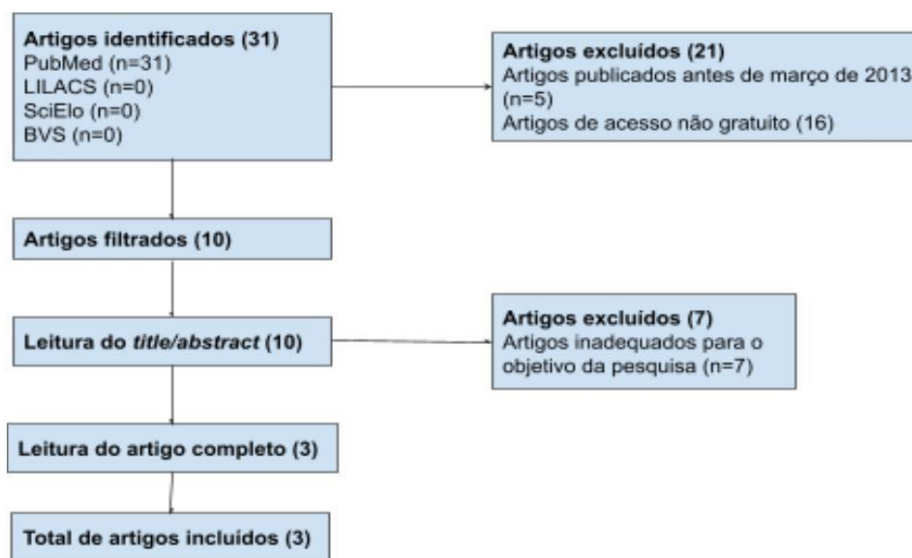
Com isso, foram excluídos sete artigos após a leitura. Dessa forma, restaram apenas três que não se enquadraram nos critérios de exclusão. Dessa maneira, esses foram utilizados como base para a análise do presente artigo, conforme mostra a Figura 1.

Procedimentos para extração dos dados

Por fim, após a fase de seleção de artigos, três revisores independentes realizaram a fase de extração de dados. Nessa fase, os revisores utilizaram um arquivo no formato de tabela, criado no *software* gratuito *Planilhas Google*, por meio do acesso institucional @upe.br, no site <https://docs.google.com/spreadsheets/>, para a extração.

Nessa tabela, constavam os seguintes dados dos artigos selecionados: título do artigo, nome dos autores e ano de publicação, objetivo, metodologia, resultados e conclusões.

Figura 1. Fluxograma indicando a seleção dos artigos que foram incluídos e excluídos.



RESULTADOS

Foram incluídos à revisão 3 artigos^{7,14,15} referentes a filtragem e extração das fases anteriores, reunidos, então, a partir dos padrões de seleção já citados na seção de metodologia (Tabela 1). Os três artigos correspondem a Ensaios clínicos randomizados e Ensaios clínicos de fase II (*Clinical Trial, Phase II*), que são métodos que se relacionam diretamente com a garantia de segurança a curto prazo dos pacientes acometidos, tal qual medem a dose-resposta e a

eficácia de determinado produto sem comprometer o estado atual dos portadores¹⁶.

Os artigos apresentam similaridade com relação tanto a sua metodologia quanto a sua aplicabilidade, apresentando não só como objetivo avaliar se a combinação terapêutica de AMX0035 é mais eficaz do que o uso do medicamento recorrente riluzol no tratamento da ELA, como também se este consegue retardar a necessidade de ventilação mecânica e de outros agravos que a doença submete o paciente^{7,14,15}. Os textos selecionados fizeram uso do regime de fenilbutirato de sódio (PB) e taurursodiol (TURSO, também conhecido como ácido tauroursodesoxicólico) para os participantes das pesquisas em questão. Fizeram uso do teste de controle randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e a base quantitativa comum dos três textos se baseiam na *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* (ALSFRS), que mensura os danos acerca do progresso da ELA e avalia e prediz clinicamente o tempo de sobrevivência daqueles expostos¹⁷. A escala consiste em 12 itens (Fala, Salivação, Deglutição, Escrita, Cortando Alimentos, Vestuário e Higiene, Transferências, Andar, Subir Escadas, Dispneia, Ortopneia e Insuficiência Respiratória), com valor de zero a quatro pontos para cada item a ser analisado, sendo todos esses relacionados com a avaliação das funções bulbares, motoras e pulmonares¹⁸.

Tabela 1. Características dos artigos incluídos.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES E ANO DA PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taururs odiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis	Paganoni 2020 ⁷	Avaliar a eficácia e segurança da combinação dos medicamentos fenilbutirato de sódio e tauroursodiol para o tratamento de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Hipótese criada após ensaios experimentais positivos	Trata-se de um estudo randomizado e duplo-cego, isto é, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, de modo que nem os pacientes nem os pesquisadores saberiam quem está tomando a substância analisada ou o placebo. Os pacientes deveriam ter a doença ELA e apresentar seus sintomas nos 18 meses anteriores. Após a seleção, foram distribuídos em uma razão de 2:1 para o recebimento da medicação, 1 vez ao dia durante 3 semanas, ou placebo respectivamente. Teve-se, como desfecho primário, a taxa de declínio na pontuação total na Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica ao longo de 24 semanas. O desfecho secundário foram as taxas de declínio da força muscular isométrica, os níveis da subunidade H do neurofilamento axonal fosforilado no plasma e a capacidade vital lenta; o tempo até a morte, traqueostomia ou ventilação permanente; e o tempo até a morte, traqueostomia, ventilação permanente ou hospitalização	Na análise modificada de intenção de tratar, a taxa média de mudança na pontuação ALSFRS-R foi de -1,24 pontos por mês com o medicamento ativo e -1,66 pontos por mês com placebo, com uma diferença, 0,42 pontos por mês e 95% de confiança intervalo, 0,03 a 0,81; P=0,03. Os resultados secundários não diferiram significativamente entre os dois grupos	Embora tenha havido declínio funcional mais lento em pacientes que receberam o medicamento, não foi demonstrado que houve diferença significativa entre os grupos em relação aos desfechos primários, isto é, a taxa de declínio da função respiratória e a taxa de declínio da função do músculo esquelético. Entretanto, houve diferença significativa na taxa de declínio da função respiratória entre os pacientes que apresentaram níveis elevados de ácido úrico e aqueles sem essa condição
Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate- taururs odiol in amyotrophic lateral sclerosis	Paganoni 2021 ¹⁴	Analisar a sobrevida a longo prazo de pacientes adultos diagnosticados com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) participantes do estudo CENTAUR e avaliar eficácia e segurança a longo prazo do fenilbutirato de sódio e tauroursodiol na ELA	O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização e os princípios éticos da Declaração de Helsinque. Os participantes do estudo CENTAUR que concluíram todas as etapas foram convidados para uma extensão aberta (OLE). No OLE, os pacientes originalmente designados para tratamento com PB-TURSO ou placebo receberam PB-TURSO na mesma dose que recebiam no final da fase aleatória do estudo. A análise de sobrevida comparou o tempo até a morte entre participantes que foram originalmente randomizados para tratamento ativo e aqueles que foram randomizados originalmente para placebo	Os participantes do estudo CENTAUR originalmente randomizados para tratamento ativo tiveram risco de morte 44% menor do que aqueles que foram originalmente randomizados para placebo. A duração mediana de sobrevida para o grupo de participantes originalmente randomizado para tratamento ativo foi de 25 meses, já para o grupo originalmente randomizado para placebo essa duração foi de 18,5 meses	A administração de PB-TURSO para tratamento da ELA foi associada a uma sobrevida mais longa, sugerindo um efeito neuroprotetor do PB-TURSO na ELA

Tabela 1 (cont.). Características dos artigos incluídos.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES E ANO DA PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Effect of sodium phenylbutyrate/taururso diol on tracheostomy/ventilatio n-free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long- term results from the CENTAUR trial	Paganoni 2022	Determinar se o medicamento AMX0035, também chamado de PB/TURSO, prolongou a sobrevida livre de traqueostomia/ventilação e/ou reduziu a primeira hospitalização em participantes com ELA no estudo CENTAUR	Adultos com ELA definida com menos ou exatos 18 meses desde o início dos sintomas foram randomizados para PB/TURSO ou placebo por 6 meses. Aqueles que concluírem o tratamento randomizado podem se inscrever em uma fase de extensão aberta e receber PB/TURSO por ≤ 30 meses. Posteriormente, os pacientes foram comparados nos grupos de tratamento originalmente randomizados durante um período que abrange o início do estudo até julho de 2020 (acompanhamento pós-randomização mais longo, 35 meses): morte, traqueostomia, ventilação assistida permanente e primeira hospitalização	O risco de qualquer evento chave foi 47% menor naqueles originalmente randomizados para PB/TURSO (n=87) versus placebo (n=48, 71% dos quais receberam PB/TURSO de início tardio na fase OLE) (HR=0,53; IC 95% 0,35 a 0,81; p=0,003). Os riscos de morte ou traqueostomia/PAV (HR=0,51; IC 95% 0,32 a 0,84; p=0,007) e primeira hospitalização (HR=0,56; IC 95% 0,34 a 0,95; p=0,03)	PB/TURSO precoce prolongou a sobrevida livre de traqueostomia/PAV e atrasou a primeira hospitalização em ELA

O resultado comum aos três artigos^{7,14,15} se debruça ao fato de que as dosagens fixas administradas do fenilbutirato de sódio-taurursodiol (PB-TURSO) diminuíram significativamente o declínio das atividades funcionais mensuradas pela ALSFRS.

Os estudos utilizaram a proporção 2:1 para a mediação do placebo e do PB-TURSO. Em todos os estudos a população a ser analisada correspondia a critérios de elegibilidade anteriormente definidos. 177 pessoas foram selecionadas, das quais 137 foram escolhidas para o grupo principal, sendo 89 destinadas para o fenilbutirato de sódio-taurursodiol e 48 para placebo.

É importante, inicialmente, pontuar que a maioria dos participantes (77%), submetidos aos ensaios, faziam uso do

Riluzol ou Edaravona antes dos estudos, com 28% dos participantes recebendo ambos os medicamentos; no grupo placebo (50%) utilizava Edaravona antes das pesquisas em comparação com o grupo fenilbutirato de sódio-taurursodiol (25%).

Em uma primeira análise, os estudos mediram o declínio evidente das taxas diminuídas da ALSFRS durante 24 semanas. A média prevista de mudança na pontuação total do ALSFRS-R na população intencionada para o tratamento foi de -1,24 pontos por mês com o uso de fenilbutirato de sódio-taurursodiol e -1,66 pontos por mês com a administração de placebo.

Sensibilidades com relação à pesquisa e seus efeitos foram levadas em consideração. A correção dessas sensibilidades por uso de Edaravona e Riluzol foram mediadas e apresentaram pontuações totais da ALSFRS-R da semana 24 de 2,15 pontos e 2,34 pontos respectivamente.

A média de mudança na concentração plasmática de pNF-H, foi de 3,58 pg/mL por mês com o uso de fenilbutirato de sódio-taurursodiol, enquanto com o placebo foi de -2,34 pg/mL por mês (diferença de 5,92 pg/mL por mês).

A função muscular respiratória dos pacientes (CVL) foi de -3,10% e -4,03% do valor mensal previsto para o grupo medicado e placebo, respectivamente. A taxa cumulativa de risco de morte, traqueostomia ou hospitalização no grupo que recebeu a medicação ativa foi de 0,53, (19,3±4,2) em comparação com o grupo que recebeu o placebo (33,1±6,9).

Um dos artigos, fez uso da análise da funcionalidade muscular por meio da pontuação ATLIS (*Accurate Test of Limb Isometric Strength*). A média mensal de mudança na pontuação total do ATLIS foi de -3,03% do valor normal previsto com o uso de fenilbutirato de sódio-taurursodiol e de -3,54% do valor normal previsto mensalmente com placebo (diferença de 0,51).

Durante o estudo, a maioria dos participantes em ambos os grupos experimentou um ou mais eventos adversos, sendo que no grupo fenilbutirato de sódio-taurursodiol 97% tiveram eventos adversos, enquanto no grupo placebo esse número foi de 96%. Os eventos adversos mais frequentes no grupo fenilbutirato de sódio-taurursodiol foram principalmente gastrointestinais, ocorrendo em 2% ou mais dos participantes.

Em dois artigos, os participantes foram convidados a participar de um *Open Label Extension* (OLE) e receber o medicamento ativo até 30 meses, caso elegível. Dos 97 participantes que concluíram o estudo, 92% (90 indivíduos) continuaram no estudo de extensão aberta (OLE). Desses, 34 foram inicialmente designados para o grupo placebo e 56 para o grupo que recebeu o medicamento ativo. Houve um participante que teve uma breve interrupção no uso da droga no final do estudo, mas foi autorizado a entrar no OLE. O período de acompanhamento mais longo registrado foi de 35 meses desde a randomização no estudo CENTAUR.

No início do estudo o PB-TURSO resultou em uma sobrevida média de 6,5 meses a mais, quando comparado

com o grupo placebo e a sobrevivência do primeiro grupo em 12 meses foi de 80,9% com relação a taxa de 72,9% do segundo, sugerindo, dessa forma, benefícios funcionais de sobrevivência em casos de ELA.

Ademais, um artigo mediu a relação entre o PB-TURSO e a hospitalização relacionada a ventilação e traqueostomia, utilizando um convite para um OLE. Entre os participantes originalmente selecionados aleatoriamente para PB-TURSO em comparação com o grupo que recebeu o placebo, o risco de morte ou traqueostomia/PAV foi 49% menor. A duração mediana (IQR) da sobrevida livre de traqueostomia/PAV foi de 25,8 (14,8-33,6) meses no grupo que recebeu PB/TURSO e 18,5 meses (11,7 meses - não alcançado) no grupo placebo e o risco de primeira internação de 44% menor no grupo aleatório de PB-TURSO.

DISCUSSÃO

O primeiro dado se relaciona, diretamente, com a questão de que, nos três artigos, o fenilbutirato de sódio-aurursodiol diminui a degeneração funcional neurológica pela ALSFRS. Nesse sentido, é visto que o uso contínuo da droga fenilbutirato sódio-aurursodiol trouxe benefícios diretos na evolução da neurodegeneração dos pacientes acometidos com ELA. Assim, o aurursodiol restaura o déficit bioenergético mitocondrial por múltiplos mecanismos, incluindo o bloqueio da translocação da proteína Bax na membrana mitocondrial, diminuindo a permeabilidade

mitocondrial e aumentando o limiar de apoptose, o que é o ponto principal de degeneração da ELA.

Tal questão evidencia que as taxas de ALSFRS diminuíram logo nas primeiras 24 semanas, demonstrando, então, que o uso de fenilbutirato de sódio-aurursodiol obteve resultados positivos em pacientes com ELA, ou seja, indivíduos com o uso de aurursodiol tiveram uma evolução nos neuromúsculos. Desse modo, as atividades autônomas de movimento sofreram com menos declínio em comparação com pacientes sem fontes terapêuticas¹⁹. Contudo, em relação à qualidade de vida, exatamente o que motivou essa pesquisa, no grupo submetido fenilbutirato de sódio-aurursodiol, 97% dos pacientes apresentaram efeitos adversos, em comparação ao 96% do placebo, sendo que a grande parte desses efeitos adversos foram gastrointestinais, como corroboram outras evidências da literatura²⁰.

Nesse sentido, o aurursodiol restaura o declínio das mitocôndrias em relação à concentração de BH4 - a qual é responsável por infiltrar nervos e tecidos danificados. Com isso, a sensibilidade dos pacientes acometidos com ELA é novamente induzida, retornando um aumento na qualidade de vida, já que há uma diminuição da hipersensibilidade à dor neuropática e inflamatória²¹.

Seguindo esse viés, com o uso do fenilbutirato de sódio-aurursodiol, em comparação ao placebo, os pacientes apresentaram uma redução na média da concentração plasmática da subunidade pesada do neurofilamento

fosforilado (pNF-H), o qual tem sido utilizado como biomarcador na progressão da ELA, devido ao aumento dessa referência estar relacionado à degradação dos componentes axônicos nos neurônios motores, enquanto sua redução conduz a um bom prognóstico e controle da doença²². Assim, percebe-se que a combinação de medicamentos causa uma evolução mais significativa em pacientes com ELA, do que em indivíduos que usam apenas uma das drogas.

Em termos de função muscular respiratória, percebe-se que o grupo exposto ao fenilbutirato de sódio-aurursodiol teve uma melhora na qualidade de vida, demonstrando maior retardo na progressão da insuficiência respiratória, bem como maior domínio da ventilação respiratória, em comparação com uma manutenção do declínio da função respiratória no placebo²³. Ainda, o grupo medicado com fenilbutirato de sódio-aurursodiol apresentou uma menor redução da funcionalidade muscular no teste ATLIS (*Accurate Teste of Limb isometric Strength*, responsável por avaliar a condição de força de 12 grupos musculares) em relação ao placebo. Outrossim, por conta dessa evolução na função respiratória, o grupo medicado teve menos probabilidade de receber uma traqueostomia/PAV, além de terem menos risco de serem internados, o que fomentou a qualidade de vida e permitiu um acompanhamento dos benefícios da droga terapêutica²⁴.

Por fim, a sobrevida média para os pacientes submetidos ao PB-TURSO foi de 6,5 meses a mais em

comparação ao placebo, juntamente com uma sobrevivência de 80,9% nos primeiros 12 meses, em comparação com os 72,9% para o placebo, mostrando que o decaimento clínico desses pacientes submetidos ao sódio-aurursodiol foi menor do que os indivíduos com uso de placebo.

Embora novos ensaios clínicos com mais pacientes e tempos de tratamento mais longos sejam necessários para entender a verdadeira eficácia da combinação de medicamentos, os resultados certamente são um novo encorajamento para os pacientes com ELA. E, assim, abrem caminho para novas possibilidades terapêuticas nos próximos anos.

CONCLUSÃO

Nos resultados da pesquisa, foi observado que houve uma melhora nas condições de saúde dos pacientes avaliados que receberam a combinação de fenilbutirato de sódio e aurursodiol, o que demonstra sua eficácia no tratamento de pacientes com ELA, em especial, na diminuição da necessidade de ventilação mecânica.

No entanto, ainda são necessários mais estudos e pesquisas para que a efetividade dessa intervenção medicamentosa seja, de fato, comprovada e tenha o devido respaldo científico, avaliando se sua interferência no quadro clínico dos pacientes analisados poderá apresentar variações pela mudança nos grupos estudados ou na preparação da droga produzida, com o intuito de, cada vez mais, busca-se

meios para a melhora da qualidade de vida de pessoas com ELA.

REFERÊNCIAS

- 1.Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (AbrELA). Uma breve história da ELA. Classificação e quadro clínico, Diagnóstico, Epidemiologia, Etiologia, Tratamento, Orientação terapêutica sugerida. Esclerose Lateral Amiotrófica. São Paulo: AbrELA; 2013. https://www.abrela.org.br/wp-content/uploads/2018/05/AbrELA_LIVRETO_web.pdf
- 2.van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 2017;390:2084-98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4)
- 3.D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Free Rad Biol Med 2013;65:509-27. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.029>
- 4.Sacson RA, Bunton-Stasyshyn RKA, Fisher EMC, Fratta P. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis? Brain 2013;136:2342-58. <https://doi.org/10.1093/brain/awt097>
- 5.Wang SJ, Wang KY, Wang WC. Mechanisms underlying the riluzole inhibition of glutamate release from rat cerebral cortex nerve terminals (synaptosomes). Neuroscience 2004;125:191-201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.01.019>
- 6.Kruman II, Pedersen WA, Springer JE, Mattson MP. ALS-Linked Cu/Zn-SOD Mutation Increases Vulnerability of Motor Neurons to Excitotoxicity by a Mechanism Involving Increased Oxidative Stress and Perturbed Calcium Homeostasis. Exp Neurol 1999;160:28-39. <https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7190>
- 7.Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maiser S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. New Eng J Med 2020;383:919-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916945>
- 8.Paganoni S, Berry JD, Quintana M, Macklin E, Saville BR, Detry MA, et al. Adaptive Platform Trials to Transform Amyotrophic Lateral Sclerosis Therapy Development. Ann Neurol 2022;91:165-75. <https://doi.org/10.1002/ana.26285>
- 9.Miller R. Riluzole for ALS: what is the evidence? Amyotrop Lat Scler Other Motor Neuron Dis 2003;4:135-5. <https://doi.org/10.1080/14660820310012628>
- 10.Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. Health Infor Libr J 2009;26:91-108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
- 11.Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic Review or Scoping review? Guidance for Authors When Choosing between a Systematic or Scoping Review Approach. BMC Med

- Res Methodol 2018;18:143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018;169:467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
13. Oliveira Araújo WC. Recuperação da informação em saúde. *ConCI* 2020;3:100-34. <https://doi.org/10.33467/conci.v3i2.13447>
14. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-*taururs odio*l in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2021;63:31-9. <https://doi.org/10.1002/mus.27091>
15. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Berry JD, Elliott MA, et al. Effect of sodium phenylbutyrate/*taururso dio*l on tracheostomy/ventilatio *n-free* survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long- term results from the CENTAUR trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:871-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329024>
16. Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica (SBPPC). (internet). Disponível em: <https://www.sbppc.org.br/fases-de-uma-pesquisa-clinica>
17. Guedes K, Pereira C, Pavan K, Valério BCO. Cross-cultural adaptation and validation of als Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. *Arq Neuropsiqu* 2010;68:44-7. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2010000100010>
18. Gomes CMS, Zuqui AC, Schiavo KV, Oliveira JFP. Funcionalidade e qualidade de vida de pessoas com esclerose lateral amiotrófica e percepção da sobrecarga e apoio social de cuidadores informais. *Acta Fisiatr* 2021;27:167-73. <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v27i3a172216>
19. Santos A, Prudente C. Relação entre Capacidade Funcional e Qualidade de Vida de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. *Anais do II Congresso de Ciência e Tecnologia da PUC Goiás - 2016*. Disponível em: http://www2.pucgoias.edu.br/ucg/prope/pesquisa/anais/2016/PDF/XVII_JORNADA_INICIACAO_CIENTIFICA/anais-2congresso-ct2016-inicientifica.328.pdf
20. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). AMX0035 and Oral Edaravone for Amyotrophic Lateral Sclerosis Evidence Report. 2022. https://icer.org/wp-content/uploads/2022/02/ICER_ALS_Evidence-Report_080422.pdf
21. Orsini M, França Júnior MC, Freitas MRG, Ribeiro P, Sant'Anna Junior M, Lopes ML, et al. Esclerose Lateral Amiotrófica: novas possibilidades terapêuticas em um arcabouço fisiopatológico ainda em construção. *Rev Bras Neurol* 2017;53:27-37. <https://doi.org/10.46979/rbn.v53i4.14637>
22. Linden Junior E, Linden D, Mathia GB, Brol AM, Heller P, Traverso MED, et al. Esclerose Lateral Amiotrófica: artigo de atualização. *Fisioter Ação* 2016;(Ann eletr):47-62.

<https://periodicos.unoesc.edu.br/fisioterapiaemacao/article/view/10241>

23. Amorim DSR. A Terapêutica da Dor Neuropática em Portugal: Proposta de uma Linha Orientadora de Uniformização (Dissertação). Lisboa: Universidade de Lisboa, 2012.

<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/11309/1/A%20Terap%C3%AAutica%20da%20dor%20Neurop%C3%A1tica%20em%20Portugal%20Proposta%20de%20uma%20Linha%20Orientadora%20de%20Uniformiza%C3%A7%C3%A3o.pdf>

24. Albuquerque KMF, Pernambuco L, Lopes LW. Impacto do tratamento medicamentoso na voz, fala e deglutição de pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão sistemática. *Audiol Comm Res* 2022;27:1-9. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2021-2599>