



Desvendando resultados no tratamento de Pacientes com ELA no Brasil:

Insights de Casos Clínicos
com Radicava® (edaravona)

Radicava[®]
(edaravona) 

Relato de Caso sobre uso de Radicava® na fase avançada da ELA: uma possibilidade?



Dr. Marcelo Maroco Cruzeiro

CRM-MG: 30.103 | RQE 17.061 (NEUROLOGIA)

Médico Neurologista. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

CASO CLÍNICO

Identificação do paciente:



Homem,
65 anos de idade

Os desafios do manejo das doenças neurodegenerativas trazem medo, insegurança e, por vezes, fazem com que alguns profissionais de saúde evitem pessoas com essas doenças. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma das doenças que provocam esses receios, principalmente por causar perda progressiva da capacidade de locomover-se, chegando a prejudicar a deglutição e a respiração.^{1,2} A busca da compreensão do(s) mecanismo(s) que gera(m) todo o conjunto de sintomas tem levado a possíveis alvos terapêuticos.^{1,2}

A primeira droga aprovada para uso nos casos de ELA foi o riluzol, em 1995 pela Food and Drug Administration (FDA) e em 1996 pela European Medicines Agency (EMA), cuja prática tem mostrado aumento da sobrevida acima de 19 meses.¹ Algumas outras tentativas medicamentosas têm sido investigadas, dentre as quais o uso da edaravona, aprovada e disponibilizada em 2017,² mas com aprovação recente no Brasil. A edaravona tem demonstrado promover redução da taxa de progressão da ELA em aproximadamente 33%.²⁻⁴

O estudo pivotal sobre edaravona incluiu com indivíduos deambulantes e com capacidade vital forçada acima de 80%.⁵ Porém, como nova alternativa de tratamento,^{4,6} os resultados obtidos com esse medicamento têm encorajado que pessoas em estágios mais avançados da doença queiram utilizá-lo.⁵

História clínica e diagnóstico:

Paciente encaminhado com histórico de diagnóstico de neuropatia motora multifocal (NMM) devido a quadro de fraqueza progressiva e submetido ao tratamento com imunoglobulina, chegando a realizar mais 3 infusões de imunoglobulina por via endovenosa.

Por apresentar piora clínica, o paciente foi submetido ao protocolo Coimbra⁷, mas manteve a piora, e durante a investigação foi diagnosticado com doença de Paget.

Nessa avaliação notaram-se atrofia em membro inferior esquerdo, arreflexia aquileana bilateral e demais reflexos exacerbados, fasciculações em localizações diversas, mas sem acometimento da língua.

Nos exames não foram identificadas anormalidades na ressonância magnética (RM) de encéfalo, e a cintilografia foi compatível com doença de Paget. A RM de coluna cervical e da coluna lombossacra revelaram presença de espondilodiscoartrose, enquanto a RM de coxas indicou atrofia muscular com lipossustituição, compatível com processo neuropático/denervatório, além de espessamento ósseo com focos escleróticos ovalados na medula do fêmur, compatível com doença de Paget.

O resultado obtido no exame de eletromiografia foi compatível com envolvimento do neurônio motor inferior.

Por iniciativa própria, após avaliação clínica, o paciente procurou médico antroposófico e retornou após 1 ano com piora da marcha, realizada apenas com auxílio de bengala e com uma pessoa de apoio. Por ainda haver certa insegurança quanto ao diagnóstico, o paciente foi submetido a biópsia muscular sob a suspeita de mutação no gene da valosina (valosin-containing protein – VCP gene),⁸ com achados sugestivos, embora o teste genético não tenha confirmado a hipótese, sendo estabelecido o diagnóstico definitivo de ELA esporádica.

Tratamento farmacológico:

Iniciado o tratamento com riluzol na dose habitual.

Após 8 meses, o paciente iniciou quadro de dispnéia restritiva moderada, mas com queda da capacidade vital forçada maior que 10% ao passar da posição sentada para a posição supina no exame de espirometria, e dessa forma foi indicado o uso de BiPAP à noite. À época, foram observadas atrofia de interosseos nas mãos e split hand, bem como acentuada perda ponderal. Apesar do uso de riluzol⁹, L-serina e metilcobalamina, além da realização de sessões de fisioterapia e de fonoaudiologia, o paciente apresentou progressão dos sintomas e passou a locomover-se apenas com o auxílio de cadeira de rodas, não havendo prejuízo à deglutição. Nos 5 meses seguintes, constatou-se o surgimento de transtorno depressivo do humor e iniciou-se o emprego de paroxetina.

No início do ano de 2024, o paciente já se encontrava muito debilitado, com necessidade do uso contínuo de BiPAP e com pouca movimentação das mãos. Porém, devido à aprovação da edaravona (Radicava®) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁰ a um custo em torno de R\$ 3.000 ao mês,¹¹ tanto ele quanto os familiares optaram por iniciar o uso desse medicamento, apesar da fase avançada em que o quadro do paciente se encontrava e da orientação sobre os resultados terem sido descritos numa população em fase inicial de doença – deambulantes e com capacidade vital forçada acima de 80%.^{3,5} **Após 6 meses de uso de edaravona verificou-se que o paciente:**

- ✓ **Consegue ir à praça próxima de casa e permanecer por mais de 1 hora sem auxílio do BiPAP;**
- ✓ **Consegue tomar banho sem uso de BiPAP;**
- ✓ **Apresenta melhora discreta na verbalização**
- ✓ **Evidencia diminuição substancial dos engasgos;**
- ✓ **Manifesta melhora da movimentação dos ombros e da força muscular distal nos membros superiores.**

Linha do tempo do caso clínico:

- 1 Início dos Sintomas**
Fraqueza progressiva. Diagnóstico inicial de neuropatia motora multifocal.
- 2 Diagnóstico de Doença de Paget**
Exames confirmam doença de Paget e indicam sinais neuropáticos.
- 3 Busca de Alternativas**
Consulta com médico antroposófico. Resultado de biópsia sugestivo de ELA. Início do tratamento com riluzol.
- 4 Progressão da Doença**
Após 8 meses, o paciente apresenta dispnéia e necessita de BiPAP. Passa a usar cadeira de rodas.
- 5 Opção por Edaravona**
Com aprovação pela Anvisa e custo acessível, inicia-se o tratamento com esse fármaco.
- 6 Resultados Após 6 Meses**
Melhora na mobilidade e na verbalização, com redução dos episódios de engasgos, sem impacto em escalas funcionais.

Conclusões

A descrição deste caso se deve a certo grau de melhora do paciente, apesar de não haver mudança de avaliação nas escalas funcionais utilizadas para ELA, já que nitidamente houve melhora da qualidade de vida, na medida em que ocorreu estabilização da função respiratória, o que permitiu ao paciente deslocar-se para o ambiente externo a sua casa sem a ventilação não invasiva e melhorar a mobilidade dos membros superiores.

Certamente, é precoce emitir qualquer conclusão a respeito dos benefícios propiciados pelo uso da edaravona em fases mais avançadas da ELA, mas as experiências de uso por um número maior de pacientes poderão nos ajudar a entender se pode haver benefício farmacológico em fases mais avançadas da ELA.

Complexidade do manejo terapêutico da ELA: caso clínico



Dr. Marco Orsini

CRM-RJ 52.97802-7

Neurologista. Médico com pós-doutorado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Pós-doutorando pelo Hospital Pitié-Salpêtrière, França. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e do Departamento de Doenças do Neurônio Motor da ABN

CASO CLÍNICO

Identificação do paciente:



Mulher,
45 anos de idade

História clínica e diagnóstico:

A paciente apresentou os primeiros sintomas sugestivos de esclerose lateral amiotrófica (ELA) em março de 2023, manifestando paresia no terço distal crural direito (região tornozelo-pé). Esse sintoma foi inicialmente interpretado pela própria paciente como um problema ortopédico preexistente, o que contribuiu para um atraso no início da investigação neurológica, iniciada apenas em janeiro de 2024.

Durante o exame neurológico detalhado, foram observadas amiotrofia e paresia significativa no quadríceps direito, além de envolvimento do músculo tibial anterior ipsilateral, dos músculos fibulares longo e curto e do extensor longo do hálux. No membro superior esquerdo, a paciente apresentou paresia na flexão dos dedos e dificuldade na preensão de objetos. Fasciculações visíveis estavam presentes nos quatro membros, mas ausentes na língua. Reflexos profundos aumentados sugeriram comprometimento da via piramidal, caracterizando sinais típicos de ELA.

A confirmação diagnóstica de ELA foi estabelecida com base nos critérios clínicos de Gold Coast e em exames eletrofisiológicos, além de exames complementares, que descartaram outras condições neurológicas que poderiam mimetizar o quadro. Foi também realizado painel genético, que excluiu a forma hereditária da doença.

Tratamento farmacológico:

Dado o avanço dos sintomas e a confirmação do diagnóstico, foi instituída uma terapia combinada com o objetivo de estabilizar a progressão da doença e mitigar o declínio funcional. O esquema terapêutico prescrito a partir de julho de 2024 incluiu:

1. Riluzol: administrado na dose de 50 mg duas vezes ao dia. Esse medicamento atua como um inibidor da liberação de glutamato, sendo o único agente aprovado com eficácia comprovada na redução da progressão da ELA, prolongando a sobrevida do paciente.¹

2. Radicava: terapia antioxidante administrada por infusão endovenosa em ciclos, conforme orientação da bula. A edaravona foi introduzida após a estabilização clínica inicial com riluzol, e sua ação visa reduzir o estresse oxidativo nas células motoras, com possível efeito de retardar a progressão da doença nos estágios iniciais.²

3. Fenilbutirato de sódio (3 g) + TUDCA (Ácido Tauroursodesoxicólico) (1 g): administrados diariamente, com o objetivo de promover neuroproteção adicional. Estudos sugerem que essa combinação pode modular vias inflamatórias e de estresse celular, fornecendo suporte às células nervosas.³

4. Metilcobalamina: 50 mg/mL, administrada por via intramuscular duas vezes por semana. Esse suplemento de vitamina B12 em altas doses tem sido associado a melhora na função neurológica em doenças degenerativas, retardando o declínio funcional.³⁻¹⁰

Durante os meses de acompanhamento, observou-se estabilização no quadro clínico da paciente, o que foi verificado por meio de avaliações periódicas. Destaca-se que essa estabilidade foi alcançada antes mesmo da infusão de edaravona e se manteve após sua introdução. Em outubro de 2024, a paciente continuava a apresentar-se clinicamente estável, sem novas perdas funcionais.

A paciente relatou uma percepção subjetiva de melhora na força de preensão da mão esquerda após o início da edaravona, mencionando conseguir abrir frascos e utensílios de cozinha, atividades que antes lhe causavam maior dificuldade. Esse relato, ainda que subjetivo, indica uma possível resposta positiva ao tratamento, que deve ser monitorado em avaliações futuras.

Linha do tempo do caso clínico:

03/2023

Primeiros sintomas sugestivos de ELA, inicialmente interpretados como um problema ortopédico.

01/2024

Início da investigação neurológica, caracterizando sinais típicos de ELA: amiotrofia e paresia significativa no quadríceps direito, envolvimento de músculos adicionais, fasciculações e sinais de comprometimento da via piramidal.

A confirmação diagnóstica de ELA foi estabelecida com base nos critérios clínicos de Gold Coast e em exames eletrofisiológicos, além de exames complementares, que descartaram outras condições neurológicas que poderiam mimetizar o quadro.

07/2024

Início do tratamento combinado para estabilizar a progressão da doença: riluzol + edaravona + fenilbutirato de sódio/TUDCA + metilcobalamina.

10/2024

Estabilidade clínica da paciente confirmada em avaliações periódicas, sem novas perdas funcionais. A paciente relata melhora subjetiva na força de preensão da mão esquerda.

Fonte: Elaborado pelo autor

Discussão:

O manejo farmacológico da ELA atualmente depende de estratégias que visem tanto à neuroproteção quanto à modulação de vias neurotóxicas específicas, como a glutamatérgica e a do estresse oxidativo.^{4,5} O riluzol, inibidor da liberação de glutamato, permanece como o tratamento-padrão para ELA, sendo comprovado em estudos clínicos que ele prolonga a sobrevida dos pacientes em diferentes estágios da doença.⁴⁻⁶ A edaravona, por sua vez, representa uma nova classe terapêutica para ELA, atuando como agente antioxidante.^{4,5,7-9} Estudos indicam que, quando administrada precocemente, a edaravona pode retardar a progressão da doença, embora seus efeitos sejam mais evidentes nos estágios iniciais da ELA.^{5,7,8}

A combinação de fenilbutirato de sódio e TUDCA foi incluída no tratamento por suas propriedades neuroprotetoras complementares, oferecendo suporte celular por meio da redução do estresse oxidativo e inflamatório.³ Já a metilcobalamina foi adicionada como um recurso adjuvante, dado que a vitamina B12 em doses elevadas pode contribuir para a preservação da função neurológica em doenças degenerativas.³⁻¹⁰

Considerações

Este caso destaca a complexidade do manejo terapêutico da ELA e reforça a importância de um diagnóstico precoce, permitindo a instituição de um tratamento farmacológico multimodal.³⁻¹⁰ A estabilização clínica da paciente ao longo de meses pode ser atribuída, em parte, à ação sinérgica dos medicamentos utilizados.³⁻¹⁰ Entretanto, é necessário um acompanhamento contínuo para avaliar a efetividade em longo prazo e detectar potenciais modificações no curso da doença.

O uso combinado de riluzol e edaravona, assim como de outras terapias complementares, mostra-se promissor na tentativa de estabilizar a progressão da ELA, proporcionando aos pacientes uma qualidade de vida e menor declínio funcional.³⁻¹⁰



A vida é feita de experiências

E Radicava® permite que seu paciente com ELA* tenha outras mais.¹

*Esclerose lateral amiotrófica

Acesse os casos clínicos e mais informações:



Referências bibliográficas

ARTIGO 1

Referências bibliográficas: 1. Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2017;7:61-70. 2. Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: a retrospective, administrative claims analysis. *eClinicalMedicine.* 2022;52:101590. 3. Cho H, Shukla S. Role of edaravone as a Treatment option for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;14(1):29. 4. Samadhiya S, Sardana V, Bhushan B, Maheshwari D, Goyal R, Pankaj. Assessment of therapeutic response of edaravone and riluzole combination therapy in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25(4):692-7. 5. Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Palumbo J. Post-hoc analysis of open-label extension period of study MCI186-19 in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(1):64-70. 6. Brasil. Ministério da Saúde. Medicamentos para o tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília, CONITEC, maio de 2023. 7. Trofino FB. Coimbra protocol, stress and its influence on autoimmune diseases. *J Mar Neurol Psychol.* 2023;6(2):1-23. 8. Koppers M, van Blitterswijk MM, Vlam L, Rowicka PA, van Vught PW, Groen EJ, et al. VCP mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *NeurobiolAging.* 2012;33(4):837.e7-13. 9. Wagner ML, Landis BE. Riluzole: a new agent for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Pharmacother.* 1997;31(6):738-44. 10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=30682>. Acesso em 08/08/2024. 11. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em: 04/12/24.

ARTIGO 2

Referências bibliográficas: 1. Bula de Riluzol®. 2. Bula de Radicava®. 3. Zucchi E, Musazzi UM, Fedele G, Martinelli I, Gianferrari G, Simonini C, et al.; ERRALS study group. Effect of tauroursodeoxycholic acid on survival and safety in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective population-based cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;65:102256. 4. Sever B, Ciftci H, DeMirci H, Sever H, Ocak F, Yulug B, et al. Comprehensive research on past and future therapeutic strategies devoted to treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2400. 5. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev.* 2019;39(2):733-48. 6. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(3):CD001447. 7. O'Neill R, Yoo O, Burcham P, Lim LY. Eदारavone for the treatment of motor neuron disease: a critical review of approved and alternative formulations against a proposed quality target product profile. *Pharmaceutics.* 2024;16(8):993. 8. Takahashi R. Eदारavone in ALS. *Exp Neurol.* 009;217(2):235-6. 9. Takei K, Watanabe K, Yuki S, Akimoto M, Sakata T, Palumbo J. Eदारavone and its clinical development for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(1):5-10. 10. Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, et al. Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):575-83.

Referência: 1. Writing Group; Eदारavone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):505-12. **Radicava (edaravona). INDICAÇÕES:** inibição da progressão do distúrbio funcional em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA). **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade aos componentes da formulação. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente pois pode ocorrer reação anafilática. O medicamento contém bissulfito de sódio, que pode causar reação do tipo alérgico. **Gravidez:** uso não recomendado. **Lactação:** a lactação durante o uso não deve ser permitida. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o uso concomitante com antibióticos como cefazolina sódica, cloridrato de cefotiam e piperacilina sódica pode agravar o comprometimento renal. **REAÇÕES ADVERSAS:** erupção cutânea, eczema, glicosúria, contusão, distúrbios da marcha, cefaleia, distúrbios respiratórios, infecção por Tinea. **POSOLOGIA:** 60 mg de edaravona, administrados por infusão intravenosa durante 60 minutos. Ciclo inicial: administração diária por 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração. Ciclos subsequentes: administração diária por 10 dias em período de 14 dias, seguido de período de 14 dias sem administração. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg MS.: 1.0454.0192. Registrado por: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda, Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-055-6596. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MB_01.