


UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE SOBRE A EFICÁCIA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA TENDO COMO MEDIDA DE DESFECHO A PONTUAÇÃO FINAL NA ESCALA DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA REVISADA

 <https://doi.org/10.56238/arev6n2-016>

Data de submissão: 02/09/2024

Data de publicação: 02/10/2024

Wellington dos Santos Silva

Pós doutor pelo programa de Medicina e Saúde da UFBA
Professor aposentado, Centro Universitário Adventista de Ensino do Nordeste
E-mail: wellington.silva@adventista.edu.br

Danielle Palma Silva Barreto

Mestre pela Fiocruz, Instituto Gonçalo Muniz
Professora no Centro Universitário Adventista de Ensino do Nordeste
E-mail: danielle_palma@hotmail.com

Marcela Câmara Machado Costa

Doutora em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia
Professora na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
E-mail: marcelacmcosta@gmail.com

RESUMO

Nos últimos anos houve um aumento significativo de ensaios clínicos na tentativa de descobrir novos medicamentos que possam retardar a evolução da Esclerose Lateral Amiotrófica. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados com duração de seis ou mais meses para avaliar a eficácia de tratamentos em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica realizados no período de 2016 a 2021 tendo como medida de desfecho a pontuação final na Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada. A busca por artigos abrangeu as principais bases de dados além do site do ClinialTrials.gov e no final, 18 estudos foram selecionados para análise. No total, 4.214 participantes foram inscritos, 1.880 receberam o medicamento e 1.933 receberam o placebo e cerca de 30% foram descontinuados ao longo dos estudos. A idade média foi de 57 anos com predominância do sexo masculino (65%) e 21,4% dos participantes apresentaram início dos sintomas na região bulbar e 77,0% na região espinhal. A leitura dos artigos também revelou grande variabilidade clínica entre os pacientes. Dos 15 medicamentos que foram testados, Edaravona, Relyvrio e Masitinibe apresentaram efeitos positivos desde que fossem administrados antes do comprometimento grave da funcionalidade. Entretanto, um recente estudo falhou em atingir a meta principal do Relyvrio de desacelerar o declínio nas pontuações ALSFRS-R em comparação com um placebo. Na análise metodológica, dois estudos apresentaram algumas preocupações devido ao cegamento incluir apenas pacientes e pesquisadores, além de apresentarem taxas elevadas de descontinuação. O gráfico de dispersão em funil e o teste de regressão de Egger mostraram ausência de viés de publicação. A análise de subgrupos mostrou que a heterogeneidade substancial dos estudos incluídos na análise foi significativamente maior no grupo de artigos publicados ao contrário dos estudos não publicados.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica, Ensaio Clínico, Estudo Duplo Cego Randomizado, Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um aumento significativo de ensaios clínicos na tentativa de descobrir novos medicamentos que possam retardar a evolução da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), uma doença degenerativa causada pela morte dos neurônios motores. Uma das medidas mais usadas para avaliar a eficácia desses tratamentos é a pontuação da Escala de Avaliação Funcional da ELA Revisada (ALSFRS-R) que consiste em 12 questões que podem ter uma pontuação de 0 a 4. Uma pontuação de 0 em uma questão indica ausência de função, enquanto uma pontuação de 4 indica função completa. A pontuação final varia de 0 a 48, quanto maior for a pontuação, maior será o grau de funcionalidade. O Riluzol, de ação antiglutamatérgica, foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da ELA. Apesar do aumento de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), existem alguns desafios na generalização dos seus resultados devido ao tempo de duração de cada estudo, seleção de pacientes com grande variabilidade clínica e diferentes desfechos clínicos analisados.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise de ECRs com duração de seis ou mais meses para avaliar a eficácia de tratamentos em pacientes com ELA realizados no período de 2016 a 2021 tendo como medida de desfecho a pontuação final na ALSFRS-R.

3 METODOLOGIA

Este estudo seguiu o protocolo do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 3 e foi publicado na Plataforma PROSPERO (CRD42023434501).

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foi utilizada a estratégia PICOT (população, intervenção, controle, resultados e tipo de estudo) para estabelecer os critérios de elegibilidade: (1) população: pacientes diagnosticados com ELA ou provável ELA; (2) intervenção: medicamento; (3) controle: placebo; (4) resultados: pontuação final na Escala de Avaliação Funcional da ELA Revisada; (5) tipo de estudo: Ensaio Clínico Randomizado. Foram excluídos artigos de revisão, cartas e relatos de casos. Também foram excluídos estudos que não relataram dados/resultados ou os dados/resultados relatados eram insuficientes. Além disso, estudos observacionais não foram incluídos.

3.2 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada no dia 20 de janeiro de 2022 a busca por artigos nas Bases de dados: MEDLINE via Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), ELSEVIER via Embase (<https://www.embase.com>) e Scopus (<https://www.scopus.com>), LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (<https://lilacs.bvsalud.org>) e o Registro Central Cochrane de Ensaio Controlado (CENTRAL) (<https://www.cochranelibrary.com/central>), publicados em inglês utilizando o sistema de metadados médicos em língua inglesa (MeSH) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), e registros de ECRs concluídos que tiveram seus primeiros resultados postados no site <https://clinicaltrials.gov> no período 2016 a 2021. A literatura cinzenta consultada foram os artigos da ALS News Today. A estratégia de busca envolveu os seguintes termos e caracteres booleanos: ("amyotrophic lateral sclerosis" OR "Lou Gehrig Disease") AND ("randomized controlled trial" OR "double-blind method" OR phase AND "clinical trial") AND (experimental AND "control group" OR placebo) AND functional AND rating AND scale.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A identificação de artigos duplicados e a seleção de estudos foram realizadas utilizando o software Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) 4. Os textos completos foram selecionados por 2 revisores independentes que realizaram uma busca por estudos potencialmente relevantes com base em títulos e resumos. Os estudos relevantes foram lidos integralmente, incluídos na metanálise de acordo com os critérios de elegibilidade e as discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

3.4 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DE DADOS

As informações obtidas quanto a população do estudo, intervenção, período de seguimento, taxa de perda de dados e resultados foram tabulados em uma planilha no Excel. A avaliação da qualidade foi realizada independentemente pelos revisores usando a ferramenta de risco de viés da Cochrane. A metanálise foi baseada no modelo de efeitos aleatórios e na avaliação da eficácia dos tratamentos, foram calculados a diferença padronizada das médias, diferença ajustada das médias dos mínimos quadrados e intervalos de confiança (IC). O gráfico de floresta (forest plot) foi utilizado para representação gráfica dos tamanhos de efeito e IC (95%). Valores de $p < 0,05$ numa análise bicaudal foram considerados estatisticamente significantes. O índice de heterogeneidade estatística foi usado para estimar a inconsistência entre os estudos (I²) 5. A avaliação do viés de publicação foi realizada a partir do gráfico de dispersão em funil e pelo teste de egressão de Egger. A análise dos dados foi realizada no software Meta Essentials 6.

4 RESULTADOS

A busca nas bases de dados identificou 465 estudos. Além disso, 39 ECRs foram identificados no site do *clinicaltrials.gov*. O processo continuou com a remoção dos artigos duplicados ($n = 152$), com a exclusão de artigos nas fases de título e resumo ($n = 285$) e, por fim, com a retirada de 49 estudos na fase de leitura de artigos completos de acordo com os critérios de elegibilidade, restando para a análise da qualidade metodológica e meta análise 18 estudos. Todo o processo está ilustrado na Figura 1. A Tabela 1 apresenta 12 estudos publicados em revistas científicas (estudos de 1 a 12) e 6 ECRs. Os quatro primeiros estudos foram realizados com o medicamento Edaravona (MCI-186) da Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation e os estudos 13, 14 e 15 foram realizados com o medicamento Tirasemtiv da Cytokinetics nas dosagens de 250, 375 e 500 mg, respectivamente. Em todos os estudos, a alocação dos pacientes ocorreu de forma aleatorizada e o modelo de intervenção utilizado foi o de atribuição paralela. Nos estudos 7, 8 e 19 o cegamento foi de pacientes e pesquisadores, enquanto nos estudos 10, 12, 13, 14 e 15 o cegamento foi de pacientes, prestadores de cuidados e pesquisadores, e nos demais estudos o cegamento foi de pacientes, prestadores de cuidados, pesquisadores e avaliadores. O estudo 9 teve como objetivo primário avaliar a segurança da DM1003 (Biotina) por meio do monitoramento de efeitos adversos graves, eventos relacionados à doença, exames laboratoriais de rotina e sinais vitais. O estudo 16 teve como objetivo principal avaliar a dosagem de biomarcadores farmacodinâmicos e o estudo 20, a segurança e a eficácia de TRO19622 (Olesoxime) avaliado pela taxa de sobrevivência de 18 meses. Optamos por incluir estes três estudos na análise por termos os dados da pontuação da ALSFRS-R disponíveis. Os demais estudos tiveram como objetivo principal a intenção de tratar. No total, 4.214 participantes foram inscritos, mas 3.813 iniciaram os estudos sendo 1.880 que receberam o medicamento e 1.933 que receberam o placebo e 1.222 pacientes foram descontinuados (29,0%) ao longo dos estudos. O tamanho das amostras variou de 16 a 942, com mediana de 137 participantes. A idade média dos participantes foi de 57 anos com predominância do sexo masculino (65%). Baseado nos doze primeiros estudos, 21,4% dos participantes apresentaram início dos sintomas na região bulbar e 77,0% na região espinhal. Treze estudos apresentaram dados do uso do Riluzol e ficou na média de 80,0% para os grupos placebo e medicamentos. A análise do risco de viés para os estudos com intenção de tratar revelou algumas preocupações para os estudos 8 e 11 e para os demais estudos, baixo risco (Figura 2). Os tamanhos de efeito de cada estudo com seus respectivos IC (95%) e peso estão representados na Figura 3. O tamanho de efeito combinado dos vinte estudos foi de 0,35 (IC 95% -0,44 – 1,14). Este valor não foi considerado estatisticamente significativo (valor de $Z = 0,94$; $p = 0,350$). A heterogeneidade (I^2) entre os estudos foi de 52,58%, valor considerado substancial (Tabela 2).

FIGURA 1. Fluxograma do processo de seleção.

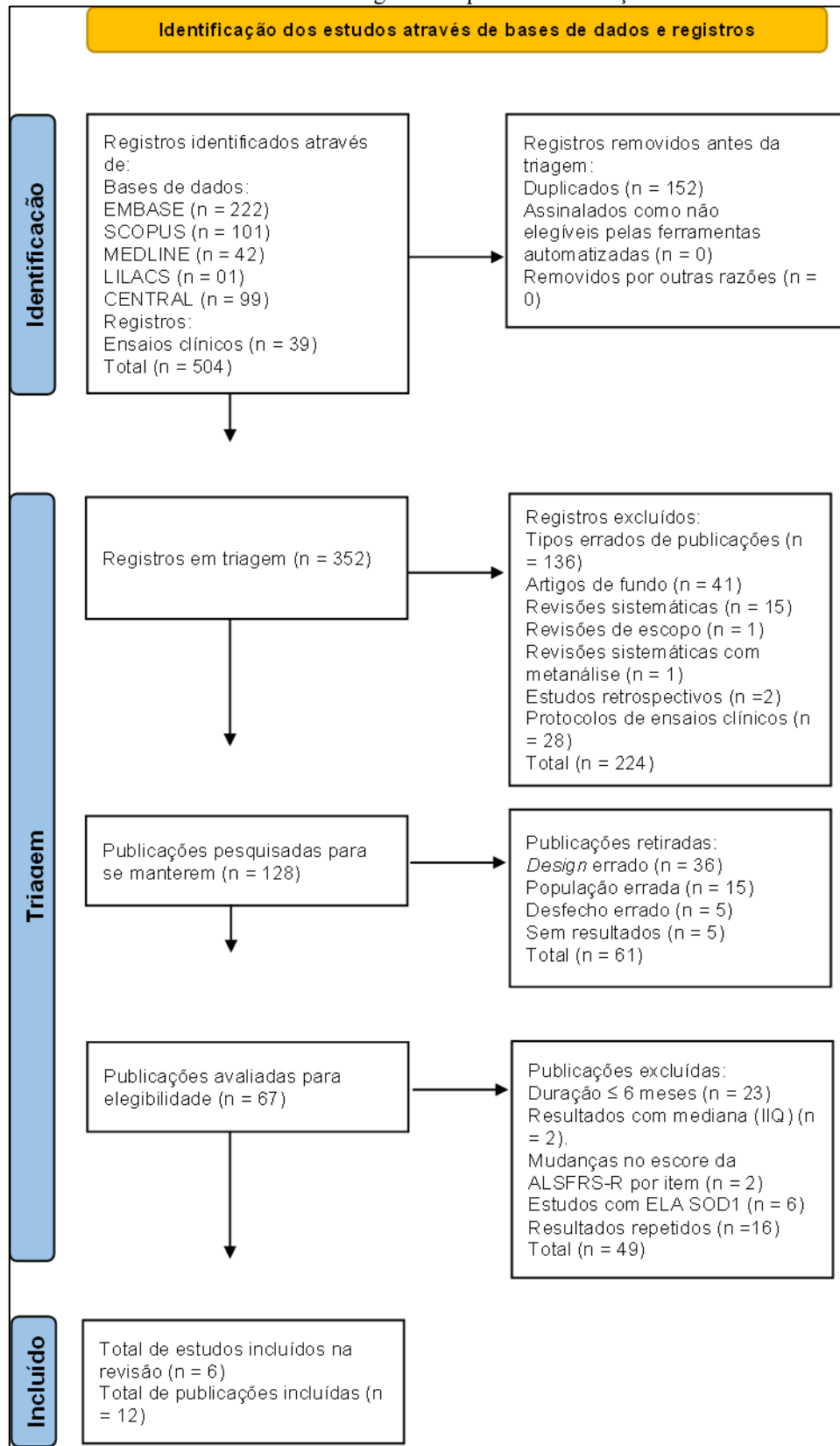


TABELA 1. ESTUDOS SELECIONADOS PARA METANÁLISE.

Estudo	Referência	Ensaio Clínicos*	Intervenção	Inscritos	Experimental	Placebo	Descontinuação
Estudo 1	7	NCT00330681	Edaravona Placebo	72	40	32	4
Estudo 2	8	NCT00424463	Edaravona Placebo	52	27	25	5
Estudo 3	9	NCT00415519	Edaravona Placebo	25	13	12	4
Estudo 4	10	NCT01492686	Edaravona Placebo	137	69	68	10
Estudo 5	11	NCT03127514	PB-TURSO Placebo	90	56	34	-
Estudo 6	12	NCT03280056	NurOwn Placebo	196	95	94	7
Estudo 7	13	NCT02588677	Masitinibe Placebo	107	45	62	8
Estudo 8	14	ACTRN12618000534280#	Dimetil fumarato Placebo	109	72	35	32
Estudo 9	15	NCT03114215	Biotina Placebo	30	20	10	3
Estudo 10	16	NCT01786603	Rasagiline Placebo	80	60	20	30
Estudo 11	17	2017-001983-39§	PenGH Placebo	16	10	6	10
Estudo 12	18	NCT01753076	Ozanezumabe Placebo	303	152	151	95
Estudo 13	19	NCT02496767	Tirasemtive (250 mg) Placebo	314	126	188	102
Estudo 14	19	NCT02496767	Tirasemtive (375 mg) Placebo	314	125	188	117
Estudo 15	19	NCT02496767	Tirasemtive (500 mg) Placebo	313	122	188	122
Estudo 16	20	NCT03456882	RNS60 Placebo	147	74	73	37
Estudo 17	21	NCT02118727	Memantina Placebo	89	54	29	36
Estudo 18	22	NCT01281189	Dexpramipexole Placebo	942	331	321	290
Estudo 19	23	NCT00326625	Acetato de Glatiramer Placebo	366	130	144	92
Estudo 20	24	NCT00868166	Olesoxime Placebo	512	259	253	226

* Com exceção dos estudos 8 e 11, todos os outros foram registrados no *site* do clinicaltrials.gov. # Registrado no *site* do Registro de Ensaio Clínicos da Austrália e Nova Zelândia. § Registrado no *site* do Banco de Dados de Ensaio Clínicos das Autoridades Reguladoras de Medicamentos da União Europeia.

FIGURA 2. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.

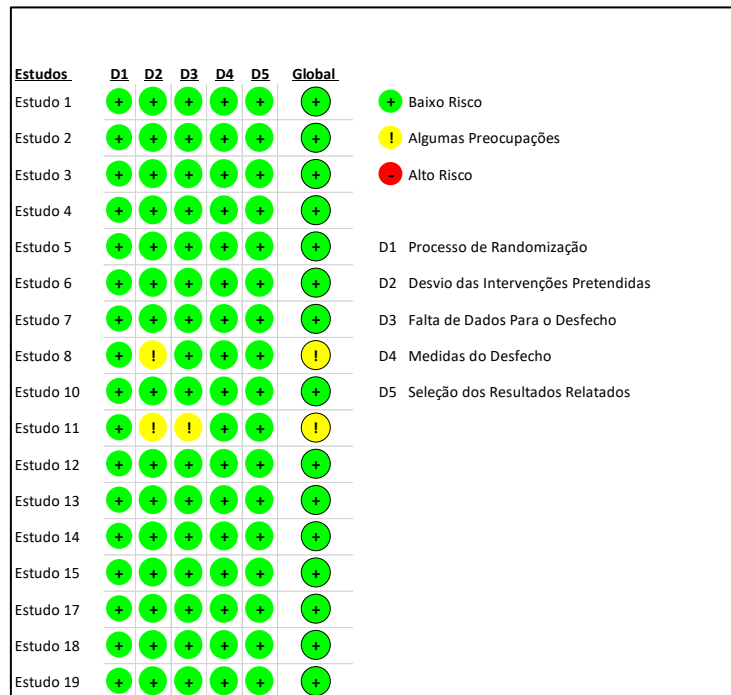


FIGURA 3. GRÁFICO DE FLORESTA DE ESTUDOS REALIZADOS PARA TRATAR ELA. O EIXO X FORMA A ESCALA DO TAMANHO DE EFEITO, PLOTADA NA PARTE SUPERIOR DO GRÁFICO. OS VALORES DO LADO POSITIVO DO ZERO FAVORECEM O TRATAMENTO E DO LADO NEGATIVO, FAVORECEM O PLACEBO. A LINHA INFERIOR (OU “LINHA DE RESUMO”) TRANSFORMA O GRÁFICO EM UMA “METANÁLISE”. ESTE RESULTADO META-ANALÍTICO CONSISTE EM DOIS INTERVALOS, AMBOS EM TORNO DO MESMO MARCADOR. ESTE MARCADOR REPRESENTA O EFEITO MÉDIO PONDERADO (TAMANHO DO EFEITO COMBINADO). O INTERVALO MENOR, PRETO, É O INTERVALO DE CONFIANÇA. O INTERVALO MAIOR, VERDE, É O INTERVALO DE PREDIÇÃO.

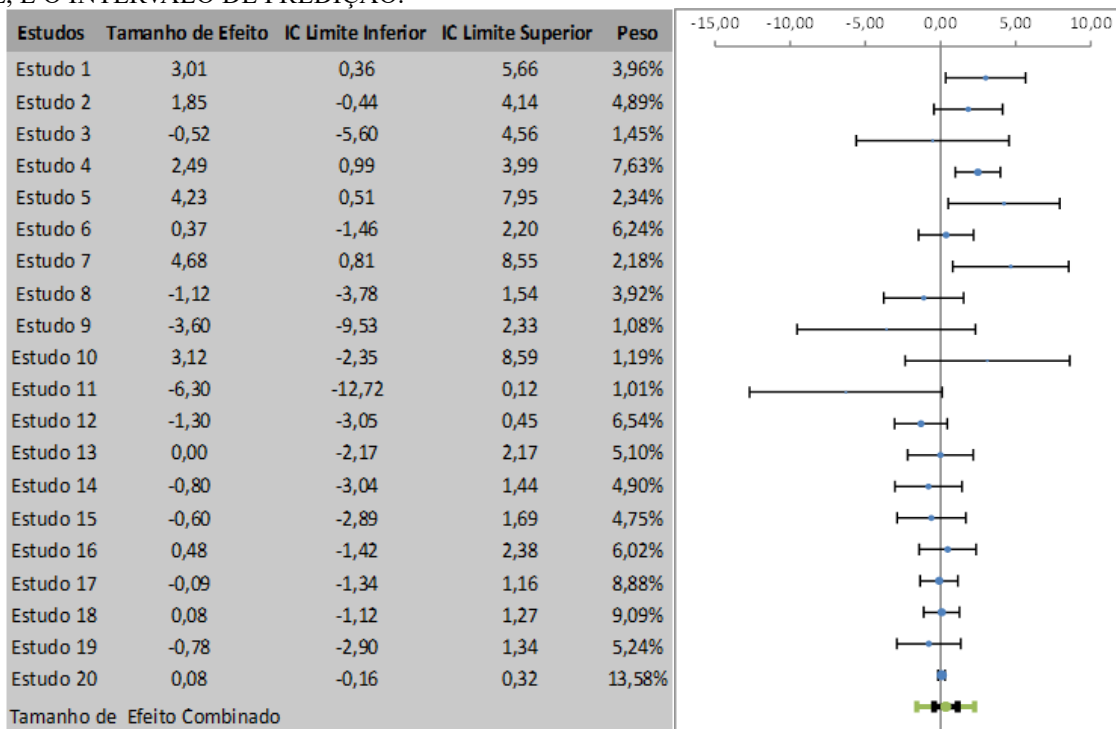
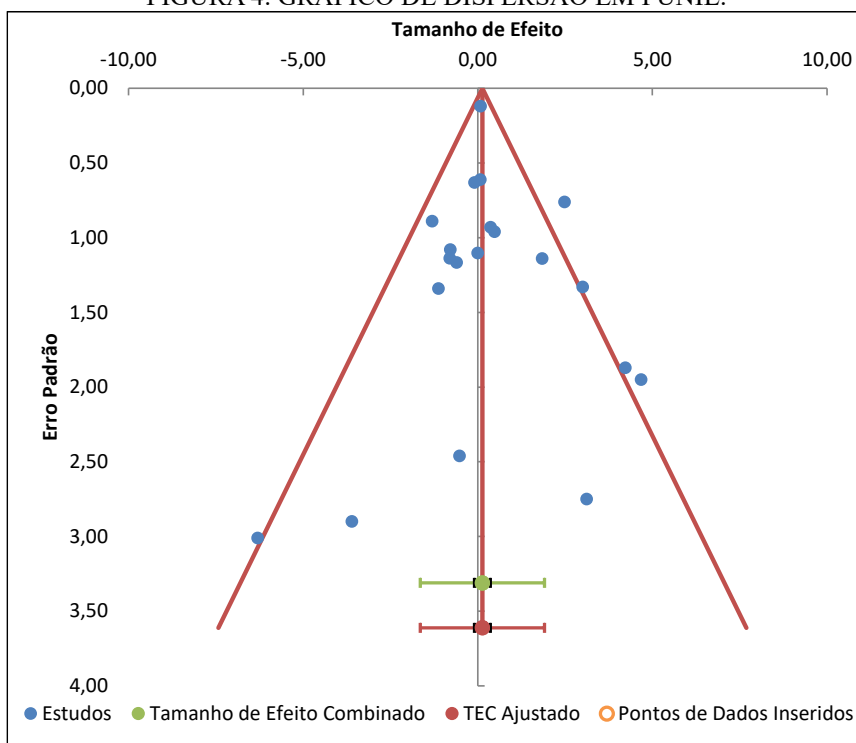


TABELA 2. Tamanho de efeito combinado e heterogeneidade dos estudos.

Tamanho de Efeito Combinado	
Tamanho de Efeito	0,35
Erro Padrão	0,38
Limite Inferior do Intervalo de Confiança	-0,44
Limite Superior do Intervalo de Confiança	1,14
Limite Inferior do Intervalo de Predição	-1,58
Limite Superior do Intervalo de Predição	2,28
Heterogeneidade	
Valor de Z	0,94
Valor de p unicaudal	0,175
Valor de p bicaudal	0,350
Q	40,07
Pq	0,00
I ²	52,58%
T ²	0,71
T	0,84

A análise de viés de publicação a partir do gráfico de dispersão em funil revelou simetria na distribuição dos estudos (Figura 4) e o resultado do teste de regressão de Egger não foi estatisticamente significativo ($t = 0,64$ ($df = 19$); $p = 0,528$).

FIGURA 4. GRÁFICO DE DISPERSÃO EM FUNIL.



5 DISCUSSÃO

Um dos desafios na análise dos estudos realizados em pacientes com ELA se deve à variabilidade clínica entre eles. Este estudo teve como foco os casos de ELA esporádica deixando de lado os casos de ELA familiar. Quinze medicamentos foram avaliados para o tratamento da ELA esporádica. No caso do Edaravona, um medicamento de ação antioxidante indicado no tratamento do infarto cerebral agudo no Japão desde 2001, não foi possível demonstrar sua eficácia no primeiro estudo de fase III em comparação com placebo no tratamento da ELA por meio da pontuação na ALSFRS-R 25. Uma análise post-hoc de subgrupos foi realizada para identificar um subgrupo no qual se poderia esperar que o Edaravona mostrasse eficácia. O conjunto completo da análise (FAS) consistiu em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do Edaravona ou placebo e que tinham dados de eficácia disponíveis. O subgrupo de maior eficácia esperada dentro do FAS, identificado como EESP, tinha capacidade vital forçada (CVF) igual ou superior a 80% e 2 ou mais pontos para todos os itens da ALSFRS-R antes do tratamento. O subgrupo de maior eficácia esperada dentro do grupo EESP, identificado como dpEESP2y, tinha diagnóstico de ELA "definida" ou "provável" de acordo com os critérios da Airlie House de El Escorial e início da doença dentro de dois anos. As diferenças entre os grupos que receberam Edaravona e placebo para a mudança na média dos mínimos quadrados na pontuação da ALSFRS-R \pm erro padrão, foram de $0,65 \pm 0,78$ ($p = 0,4108$) no FAS, $2,20 \pm 1,03$ ($p = 0,0360$) no EESP e $3,01 \pm 1,33$ ($p = 0,0270$) no dpEESP2y. Nesta metanálise incluímos o resultado do grupo dpEESP2y. O segundo estudo realizado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do Edaravona nos grupos FAS e EESP 8 e o terceiro estudo envolvendo pacientes com classificação de gravidade da ELA no Japão Grau 3, ELA definida, provável ou provável apoiada por laboratório (Airlie House de El Escorial), $CVF \geq 60\%$, duração da doença ≤ 3 anos no momento do consentimento e mudança na pontuação na ALSFRS-R de -1 a -4 pontos durante o período de pré-observação de 12 semanas 9 não mostraram resultados estatisticamente significantes comparados com o placebo, e no quarto estudo, Edaravona exibiu eficácia no grupo dpEESP2y 10. Outro medicamento que apresentou resultados positivos foi o Fenilbutirato de Sódio-Ácido Tauroursodeoxicólico (PB-TURSO) (estudo 5) também conhecido como AMX0035 e Relyvrio. O Fenilbutirato de Sódio é um inibidor da histona desacetilase que regula positivamente as proteínas de choque térmico diminuindo o estresse oxidativo no retículo endoplasmático 26. O Ácido Tauroursodeoxicólico previne a translocação da proteína Bax para a membrana mitocondrial, reduzindo assim a permeabilidade mitocondrial e aumentando o limiar apoptótico da célula 27. O primeiro estudo realizado para avaliar a eficácia do PB-TURSO durante um período de 24 semanas envolvendo pacientes com ELA definida que tiveram início dos sintomas nos últimos 18 meses, revelou uma taxa média de mudança no escore

da ALSFRS-R de $-1,24$ pontos por mês com o medicamento ativo e $-1,66$ pontos por mês com o placebo (diferença de $0,42$ pontos por mês; IC 95% $0,03 - 0,81$; $p = 0,03$) 28. Posteriormente, um estudo realizado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo (48 semanas) do PB-TURSO revelou uma diferença de $4,23 \pm 1,87$ ($p = 0,02$) comparado com o placebo 11. Nesta metanálise incluímos o resultado do estudo a longo prazo. Apesar dos primeiros resultados reportados com base em dados do estudo CENTAUR de Fase 2 (NCT03127514) forem a favor do PB-TURSO, recentemente o estudo PHOENIX Fase 3 (NCT05021536) foi lançado para confirmar a eficácia do PB-TURSO ao longo de um ano, inscrevendo 664 pessoas com ELA precoce. No entanto, os dados mostraram que o estudo falhou em atingir sua meta principal de desacelerar o declínio nas pontuações ALSFRS-R em comparação com um placebo. Esses resultados foram um fator-chave na decisão de remover o Relyvrio (PB-TURSO) do mercado 29. Outro medicamento com resultados promissores é o Masitinibe (estudo 7), um inibidor seletivo da tirosina quinase que exerce papel protetor dos sistemas nervoso central e periférico. A análise de sobrevida a longo prazo (seguimento médio de 75 meses a partir do diagnóstico) indicou que o Masitinibe oral ($4,5$ mg/kg/dia) pode prolongar a sobrevida em mais de 2 anos em comparação com o placebo, desde que o tratamento seja iniciado antes do comprometimento grave da funcionalidade 13. Vale destacar que no ensaio realizado com a Penicilina G/hidrocortisona (PenGH) (estudo 11), 56,0% dos pacientes tiveram ELA de início bulbar, número bem acima dos outros estudos e taxa de progressão da doença de $2,2$ (IC 95% $1,1 - 3,3$) pontos na ALSFRS-R/mês, quase o dobro do observado em ensaios clínicos anteriores 17. Na análise metodológica, o risco de viés dos estudos 8 e 11 apresentou algumas preocupações devido ao cegamento incluir apenas pacientes e pesquisadores deixando de lado cuidadores e avaliadores, além de apresentar elevadas taxas de descontinuação de 30 e 60%, respectivamente. Em todos os estudos foi relatado o uso concomitante de Riluzol, mas apenas treze estudos apresentaram dados do uso do medicamento que ficou na média de 80,0%. A análise de viés de publicação a partir do gráfico de dispersão em funil (Figura 4) não mostrou assimetria, isto é, não houve viés de publicação. O resultado do teste de regressão linear de Egger corroborou com a não-assimetria da primeira análise ($t = 0.64$ ($df = 19$); $p = 0.528$). O Tamanho de Efeito Combinado dos vinte estudos não foi estatisticamente significativo prevalecendo a hipótese nula indicando a ausência de efeito para o conjunto de estudos. Entretanto, como evidenciado na Figura 3, os estudos 1, 4, 5 e 7 tiveram efeito estatisticamente significativo favorecendo os medicamentos e uma heterogeneidade substancial de 52,58%, levou-nos a realizar uma análise de subgrupos para explorar melhor estes resultados. Dividimos os estudos em três subgrupos, o primeiro subgrupo formado pelos estudos publicados em revistas científicas cujos resultados não foram estatisticamente significantes (estudos 2, 3, 6 e 8 a 12), o segundo subgrupo formado pelos estudos com tamanho de

efeito estatisticamente significantes (estudos 1, 4, 5 e 7) e o terceiro subgrupo formado pelos ECRs que tiveram os resultados postados no site do ClinicalTrials.gov, mas não foram publicados em revistas científicas (estudos 13 a 20). O tamanho de efeito do primeiro subgrupo foi de $-0,41$ (IC 95% $-2,26 - 1,45$), do segundo subgrupo foi $2,97$ (IC 95% $1,58 - 4,36$) e do terceiro subgrupo foi $0,05$ (IC 95% $-0,08 - 0,19$). O resultado também revelou heterogeneidade de 44,15% para o primeiro subgrupo enquanto nos outros a heterogeneidade foi 0% ($p = 0,013$). A variação dos resultados dos estudos incluídos na análise, portanto, foi significativamente maior no grupo de artigos publicados ao contrário dos estudos não publicados.

6 CONCLUSÕES

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia de ECRs de medicamentos usados para tratar pacientes com ELA durante o período de 2016 a 2021. A busca por artigos abrangeu as principais bases de dados além do site do ClinicalTrials.gov. 18 estudos foram selecionados para a avaliação metodológica e metanálise. No total, 4.214 participantes foram inscritos, 1.880 receberam o medicamento e 1.933 receberam o placebo e cerca de 30,0% dos participantes foram descontinuados ao longo dos estudos. A idade média foi de 57 anos com predominância do sexo masculino (65,0%) e 21,4% apresentaram início dos sintomas na região bulbar e 77,0% na região espinhal. A leitura dos artigos também revelou grande variabilidade clínica entre os pacientes. Dos 15 medicamentos que foram testados, Edaravona, Relyvrio e Masitinibe apresentaram efeitos positivos desde que fossem administrados antes do comprometimento grave da funcionalidade. Entretanto, um recente estudo mostrou que o Relyvrio falhou em atingir sua meta principal de desacelerar o declínio nas pontuações ALSFRS-R em comparação com um placebo. Na análise metodológica, dois estudos apresentaram algumas preocupações devido ao cegamento incluir apenas pacientes e pesquisadores além de apresentarem taxas elevadas de descontinuação. O gráfico de dispersão em funil e o teste de regressão de Egger mostraram ausência de viés de publicação. A análise de subgrupos mostrou que a heterogeneidade substancial dos estudos incluídos na análise foi significativamente maior no grupo de artigos publicados ao contrário dos estudos não publicados.

REFERÊNCIAS

- SIMON, N. G. et al. Quantifying disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, v. 76, n. 5, p. 643-657, 2014. doi:10.1002/ANA.24273.
- BENSIMON, G. et al. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 330, n. 9, p. 585-591, 1994. doi:10.1056/NEJM199403033300901.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, 2021. doi:10.1136/BMJ.N71.
- OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, 2016. doi:10.1186/S13643-016-0384-4.
- HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, v. 21, n. 11, p. 1539-1558, 2002. doi:10.1002/SIM.1186.
- SUURMOND, R.; VAN RHEE, H.; HAK, T. Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: A free and simple tool for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, v. 8, n. 4, p. 537-553, 2017. doi:10.1002/JRSM.1260.
- ABE, K. et al. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegenerative Diseases*, v. 18, p. 11-19, 2017. doi:10.1080/21678421.2017.1363780.
- ABE, K. et al. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled extension study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, v. 18, p. 20-31, 2017. doi:10.1080/21678421.2017.1362000.
- ABE, K. et al. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, v. 18, p. 40-48, 2017. doi:10.1080/21678421.2017.1361441.
- ABE, K. et al. Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, v. 16, n. 7, p. 505-512, 2017. doi:10.1016/S1474-4422(17)30115-1.
- PLATFORM COMMUNICATIONS. Abstract Book - 32nd International Symposium on ALS/MND (Complete printable file). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, v. 22, p. 1-32, 2021. doi:10.1080/21678421.2021.1985783.
- CUDKOWICZ, M. E. et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, v. 65, n. 3, p. 291, 2022. doi:10.1002/MUS.27472.
- MORA, J. S. et al. Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 14, 2021. doi:10.1177/17562864211030365.

VUCIC, S. et al. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in ALS: randomised controlled study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, v. 8, n. 10, p. 1991-1999, 2021. doi:10.1002/ACN3.51446.

JUNTAS-MORALES, R. et al. High-dose pharmaceutical grade biotin (MD1003) in amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. *EClinicalMedicine*, v. 19, p. 100254, 2020. doi:10.1016/j.eclinm.2019.100254.

STATLAND, J. M. et al. Rasagiline for amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, controlled trial. *Muscle & Nerve*, v. 59, n. 2, p. 201-207, 2019. doi:10.1002/MUS.26335.

VAN ES, M. A. et al. A placebo-controlled trial to investigate the safety and efficacy of Penicillin G/Hydrocortisone in patients with ALS (PHALS trial). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, v. 21, n. 7-8, p. 584-592, 2020. doi:10.1080/21678421.2020.1788093.

MEININGER, V. et al. Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology*, v. 16, n. 3, p. 208-216, 2017. doi:10.1016/S1474-4422(16)30399-4.

VENTILATORY INVESTIGATION OF TIRASEMTIV AND ASSESSMENT OF LONGITUDINAL INDICES AFTER TREATMENT FOR A YEAR. *ClinicalTrials.gov*. Acesso em: 29 ago. 2023. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496767?term=NCT02496767&draw=2&rank=1>.

THE EFFECT OF RNS60 ON ALS BIOMARKERS. *ClinicalTrials.gov*. Acesso em: 29 ago. 2023. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03456882?term=NCT03456882&draw=2&rank=1>.

THERAPY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (TAME). *ClinicalTrials.gov*. Acesso em: 29 ago. 2023. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118727?term=NCT02118727&draw=2&rank=1>.

PHASE 3 STUDY OF DEXPRAMIPEXOLE IN ALS. *ClinicalTrials.gov*. Acesso em: 29 ago. 2023. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01281189?term=NCT01281189&draw=2&rank=1>.

CLINICAL TRIAL OF GLATIRAMER ACETATE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS). *ClinicalTrials.gov*. Acesso em: 29 ago. 2023. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00326625?term=NCT00326625&draw=2&rank=1>.

SAFETY AND EFFICACY OF TRO19622 AS ADD-ON THERAPY TO RILUZOLE VERSUS PLACEBO IN TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM ALS. *ClinicalTrials.gov*. Acesso em: 29 ago. 2023. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00868166?term=NCT00868166&draw=2&rank=1>.

ABE, K. 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 and Frontotemporal Degeneration*, v. 15, n. 7-8, p. 610-617, 2014. doi:10.3109/21678421.2014.959024.

SUAUD, L. et al. 4-Phenylbutyrate stimulates Hsp70 expression through the Elp2 component of elongator and STAT-3 in cystic fibrosis epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, v. 286, n. 52, p. 45083, 2011. doi:10.1074/JBC.M111.293282.

RODRIGUES, C. M. P. et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents Bax-induced membrane perturbation and cytochrome c release in isolated mitochondria. *Biochemistry*, 2003. doi:10.1021/bi026979d.

PAGANONI, S. et al. Trial of sodium phenylbutyrate–taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 10, p. 919, 2020. doi:10.1056/NEJMOA1916945.

AAN 2024: ALS trial investigator shares details of Relyvrio failure. *ALS News Today*. Acesso em: 29 jun. 2024. Disponível em: <https://alsnewstoday.com/news/aan-2024-als-trial-investigator-shares-details-relyvrio-failure/>.