

Riluzol – Um Surto de Luz para Pacientes com ELA

>
Diogo Monteiro
Raquel Pinto
Rúben Neto

Riluzole – A Burst of Light for ALS

Patients. This concise review explores the pharmacokinetic and pharmacodynamics aspects of riluzole, a key therapeutic option for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Highlighting its impact on glutaminergic activity, the review emphasizes the need for personalized medicine approaches due to inter-individual variations in drug clearance. While riluzole's benefits are evident in managing ALS symptoms, ongoing research is crucial to uncover the disease's complexities and develop more effective interventions.

Esta revisão explora os aspetos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do riluzol, uma opção terapêutica importante para a esclerose lateral amiotrófica (ELA), destacando o seu impacto na atividade glutaminérgica, e enfatizando a necessidade de abordagens de medicina personalizada devido às variações interindividuais na excreção do fármaco. Embora os benefícios do riluzol sejam evidentes no tratamento dos sintomas da ELA, a pesquisa contínua é crucial para desvendar as complexidades da doença e desenvolver intervenções mais eficazes.

1. Esclerose lateral amiotrófica: a patologia

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) foi descrita pela primeira vez em 1869, por Charcot e Joffroy [1], como uma doença neurodegenerativa associada à degeneração progressiva dos neurónios motores originários do córtex motor primário, do trato cortico-espinal, do tronco cerebral e da medula espinhal, acompanhada pela perda gradual de massa muscular e capacidade motora [2].

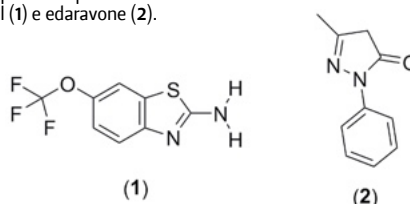
Esta doença pode ser categorizada de acordo com o seu grau de incidência inicial, isto é, onde os primeiros sintomas aparecem, assim como em relação ao seu papel hereditário. Sabe-se que 90 a 95% dos casos diagnosticados têm uma incidência esporádica, esclerose lateral amiotrófica esporádica (SALS), sem histórico familiar, onde a doença aparece como um caso isolado e sem motivo aparente [3]. Temos ainda a esclerose lateral amiotrófica hereditária familiar (FALS), acompanhada por numerosos casos familiares, associada a fatores genéticos moleculares, onde pelo menos 13 genes e “locimajorly” contribuem maioritariamente para o desenvolvimento da doença. Um deles é a superóxido dismutase 1 (SOD1), onde a mutação em SOD1 codifica a enzima antioxidante de radicais livres Cu/Zn superóxido dismutase, e pode levar à agregação de proteínas ubiquitinadas em neurónios motores afetados [4,5]. Estima-se que este gene seja responsável por 20% dos casos de FALS e 5% dos casos de SALS, no entanto, o mecanismo de mediação da doença através deste gene permanece incerto [6].

Em termos de incidência, a ELA pode manifestar-se inicialmente nos membros inferiores ou superiores,

acompanhada de espasticidade e consequente perda de densidade muscular e capacidades motoras. Para estes pacientes, a expectativa média de vida varia entre três a cinco anos. Por outro lado, podem observar-se manifestações sintomáticas no trato respiratório, ELA de início bulbar, onde os pacientes geralmente apresentam disartria (perturbação da fala) e disfagia (dificuldade de deglutição) para sólidos ou líquidos. Os sintomas nos membros podem desenvolver-se quase simultaneamente com os sintomas bulbares e, no entanto, na maioria dos casos, ocorrerão dentro de um a dois anos, onde a paralisia é progressiva e leva à morte devido à insuficiência respiratória dentro de dois a três anos para sintomas bulbares [2].

Apesar de a ELA ser conhecida há muitas décadas, a sua complexidade e os sintomas vagos, frequentemente associados a problemas de coluna, levam a uma maior dificuldade no desenvolvimento de tratamentos e diagnósticos, tendo como consequência o facto de apenas dois fármacos estarem aprovados para o tratamento da ELA, o riluzol (1) e o edaravone (2), representados na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura química dos dois fármacos aprovados para o tratamento da ELA: riluzol (1) e edaravone (2).

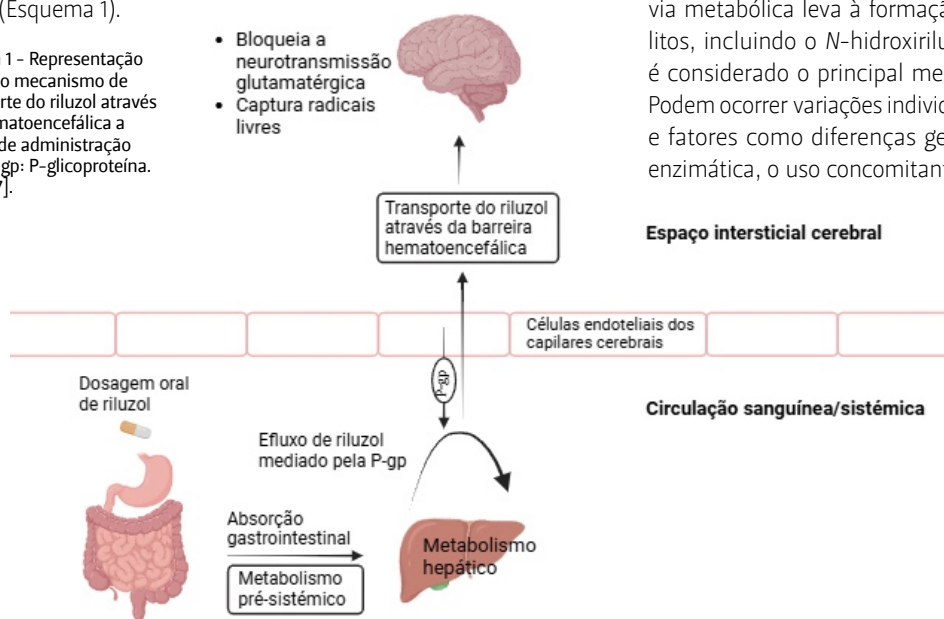


2. Riluzol: alvos e mecanismo de ação

O riluzol começou a ser desenvolvido na década de 90 do século XX, inicialmente como um captador de radicais livres para terapia do Acidente Vascular Cerebral (AVC). Após algumas reformulações e estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, o riluzol emergiu em 1995 como uma terapia potencial para a ELA. Desde então, muitos fármacos têm sido estudados como forma de terapia, tendo sido testados a partir das mais diversas categorias terapêuticas, tais como agentes anti-glutaminérgicos, anti-inflamatórios, antioxidantes, neuroprotetores, agentes neurotróficos e inibidores do fator 1R estimulador de colônia, no entanto, nenhum com sucesso. Os ensaios clínicos com o edaravone começaram em 2011 no Japão, tendo o fármaco sido aprovado no país em 2015. Somente em 2017, o edaravone obteve aprovação da FDA dos EUA e, desde então, têm sido realizados numerosos ensaios clínicos [7-9].

Estes fármacos parecem ter um potencial promissor para o tratamento desta patologia. O mecanismo exato de ação do riluzol não é totalmente compreendido, mas acredita-se que envolva a inibição da transmissão da atividade glutaminérgica e, subsequentemente, a diminuição da excitotoxicidade mediada pelo glutamato, sendo este potencial demonstrado em ensaios *in vivo*, onde é verificada a inibição da liberação de ácido glutâmico a partir de neurônios cultivados, fatias de cérebro e neurônios corticostriatais. Este fármaco também mostrou bloquear alguns dos efeitos pós-sinápticos do ácido glutâmico por bloqueio não competitivo de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Além disso, o riluzol tem a capacidade de eliminar radicais livres, como sugerido para o seu propósito inicial [7,10,11]. Em termos de administração, o riluzol é administrado por via oral, tendo de atravessar várias barreiras internas até ao seu alvo (Esquema 1).

Esquema 1 – Representação esquemática do mecanismo de ação e transporte do riluzol através da barreira hematoencefálica a partir do local de administração do fármaco. P-gp: P-glicoproteína. Adaptado de [7].



De seguida, abordar-se-ão dois tópicos principais: a farmacocinética do riluzol, levando em consideração alguns aspetos importantes como absorção e biodisponibilidade, distribuição, metabolização, excreção e potencial de interação do fármaco, e a farmacodinâmica desse medicamento.

3. Farmacocinética

3.1. Absorção e biodisponibilidade

Nesta etapa, o riluzol apresentou excelentes resultados, não tendo revelado problemas relevantes em nenhum dos testes realizados. No estudo de balanço de massa oral, foi observada uma absorção acima de 90% e uma biodisponibilidade de cerca de 60% [12]. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima (t_{max}) foi definido em 1-1,5 h [7]. Por fim, a exposição foi linear no intervalo de dose de 25-300 mg administrada a cada 12 h [7,13].

3.2. Distribuição

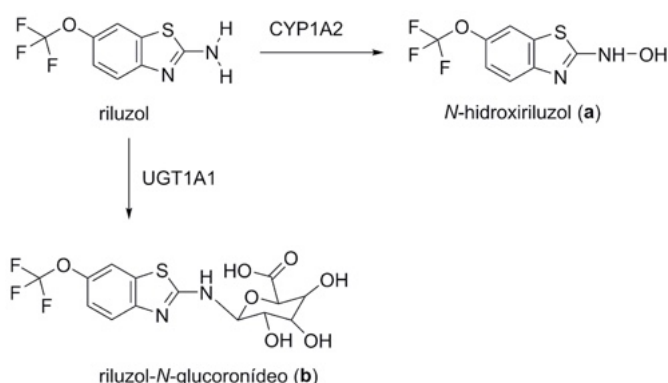
Em termos de distribuição, o fármaco apresentou igualmente bons resultados. Foram realizados dois testes, um teste de distribuição nos tecidos e um teste de ligação às proteínas, e os resultados foram os seguintes: um volume de distribuição (V_d) de 3,4 L/kg e uma ligação às proteínas de 96% no plasma humano. Também foi observada uma afinidade primária com a albumina e lipoproteínas [7,14].

3.3. Metabolização e excreção

Como mostrado no Esquema 1, ocorre uma extensa metabolização hepática, que se presume ser principalmente originada pelo citocromo hepático CYP1A2 e pelo citocromo extra-hepático CYP1A1, um membro da família de enzimas do citocromo P_{450} [15]. Esta via metabólica leva à formação de vários metabolitos, incluindo o *N*-hidroxiriluzol (Figura 2a), que é considerado o principal metabolito ativo [16,17]. Podem ocorrer variações individuais no metabolismo, e fatores como diferenças genéticas na atividade enzimática, o uso concomitante de outros fármacos

e condições hepáticas subjacentes podem influenciar o metabolismo do riluzol em indivíduos específicos. Essas variações metabólicas podem ser devidas a inúmeros fatores, sendo os mais importantes os fatores genéticos, onde polimorfismos em P_{450} podem resultar em indivíduos com diferentes atividades enzimáticas, levando a variações no metabolismo de medicamentos [17,18]. O riluzol também pode sofrer glucuronidação pela UGT1A1, onde o polimorfismo associado a essa enzima pode determinar a taxa de metabolização do fármaco [16]. A glucuronidação ocorre no processo de biotransformação da fase II, que envolve a adição de um grupo ácido glucurônico a uma molécula de substrato. Esta reação é catalisada por uma família de enzimas conhecidas como UDP-glucuronosiltransferases (UGTs). O processo é crucial para a detoxificação e eliminação de vários compostos endógenos, medicamentos e toxinas ambientais do corpo, sendo a UGT1A1 a principal enzima responsável pelo metabolismo da puerarina em microsomas hepáticos humanos [19]. A estrutura do metabolito proposto ainda requer confirmação estrutural (Figura 2b) [16].

Figura 2 - Metabolismo do riluzol: formação do *N*-hidroxiriluzol através da CYP1A2 (a) e formação do riluzol-*N*-glucuronídeo através da UGT1A1 (b) [16].



No que diz respeito ao processo de excreção do fármaco, a depuração plasmática do riluzol após doses orais únicas de 25–300 mg variou entre 41,9 e 69,8 L/h [7,20]. O riluzol e os seus metabolitos são excretados quase exclusivamente através do trato urinário e em muito menor grau através do trato fecal [13]. Esta evidência foi confirmada por testes clínicos nos quais o fármaco foi marcado radioativamente e constatou-se que após a administração do fármaco marcado, a urina apresentava 91% da radioatividade nas primeiras 24 h. Deste vasto percentual, 85% da radioatividade é apresentada como metabolitos de glucuronídeo e apenas 2% como fármaco original [20]. O riluzol também apresentou uma circulação entero-hepática extensiva, como é evidente pela excreção biliar de cerca de 50% das doses administradas oralmente. Portanto, pode concluir-se que a excreção biliar do

riluzol pode ser afetada em pacientes com insuficiência hepática [12]. A meia-vida de eliminação do riluzol é aproximadamente de 12 h [17].

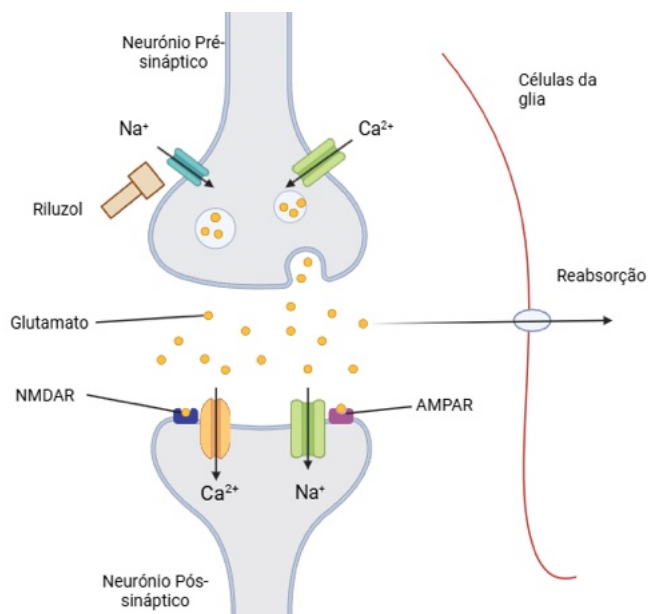
Um fator muito importante investigado no modo de excreção foi a variação na *clearance* entre os indivíduos, sendo obtidas variações de 30 a 50 vezes nas concentrações mínimas e máximas de riluzol, o que poderia ser uma razão provável para a esperança de vida variável dos pacientes com ELA, dado o uso de riluzol [12]. O polimorfismo em CYP1A2 poderá ser um contributo e, possivelmente, a principal razão para essas flutuações na *clearance* plasmática, no entanto, este postulado não foi investigado [12].

4. Farmacodinâmica

4.1. Mecanismo de ação do Riluzol

As espécies reativas de oxigênio (ROS), a excitotoxicidade do glutamato e o *stress* oxidativo são considerados as principais causas da ELA [18,21]. Quando o mecanismo de ação do riluzol é comparado com os de outros tratamentos, surgem diferenças marcantes e poucas semelhanças com os mecanismos de ação típicos de outras terapias.

Esquema 2 - Mecanismo de ação de uma das várias áreas onde o riluzol apresenta um papel determinante. O desequilíbrio iônico e a excitotoxicidade do glutamato ocorrem quando há um influxo excessivo de sódio e cálcio, o que desencadeia a liberação de glutamato fora das células nos neurônios pré-sinápticos. Este glutamato causa efeitos prejudiciais no neurônio pós-sináptico, onde o influxo de sódio e cálcio, através dos receptores NMDAR e AMPAR, causa danos celulares e inchaço dos axônios. O riluzol, conhecido pelas suas propriedades neuroprotetoras, atua bloqueando os canais de sódio, impedindo assim um influxo exagerado de cálcio. Além disso, atua como um agente anti-glutamatérgico inibindo a liberação de glutamato nos receptores do ácido isoxazol propiônico, visando especificamente os receptores NMDAR (receptor do ácido *N*-metil-D-aspártico) e AMPAR (receptor do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico). Adaptado de [22].



O aumento do cálcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$ causa danos no RNA e DNA, peroxidação lipídica da membrana, disfunção mitocondrial e, por fim, a morte celular. Após o dano mitocondrial, são geradas ROS, resultando na produção de peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e anião superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Resíduos de tirosina proteica são nitrados como resultado das reações entre ($O_2^{\cdot-}$) e o óxido nítrico (NO), gerando o anião peroxinitrito ($ONOO^-$), bem como a formação de radicais hidroxilo ($\cdot OH$) pela decomposição do H_2O_2 . Estes radicais reagem com lípidos, proteínas e DNA uma vez que são muito reativos [23].

O riluzol retarda a inativação dos canais de potássio, inibe a proteína quinase C, inibe a libertação pré-sináptica de glutamato (que ativa a captação de glutamato) e interfere nos processos intracelulares que ocorrem após a ligação do neurotransmissor aos recetores de aminoácidos excitatórios. Todos esses efeitos podem contribuir para a morte celular excitotóxica [23].

Os benefícios da terapia com riluzol incluem a modulação anti-glutaminérgica das vias excitotóxicas, modulação da capacidade de tampão de Ca^{2+} baixo dos MNs, potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$), metabolismo e função, efeitos sobre correntes de sódio persistentes, despolarização de canais de cálcio dependentes de voltagem e potenciação de correntes de potássio dependentes de cálcio. O riluzol pode ter efeitos variados nas vias terapêuticas dependendo do estágio da doença. Para os pacientes, por exemplo, as alterações nas vias de excitotoxicidade podem ser um impacto precoce e temporário que posteriormente se torna mais envolvido com outras vias moleculares e terapêuticas. Além disso, o complexo IV da cadeia de transporte de eletrões é inibido pela disfunção

mitocondrial nos MNs, o que resulta na criação de ROS que é subsequentemente revertida pela capacidade de bloqueio do riluzol de produzir ROS nos MNs ou pela inibição do efluxo de Ca^{2+} nos locais sinápticos [22].

4.2. Efeitos secundários

Para prevenir uma redução da biodisponibilidade relacionada com a alimentação, a dose sugerida de riluzol é de 50 mg a cada 12 h, e deve ser administrada pelo menos 1 h antes ou 2 h após uma refeição. Entre os efeitos adversos relacionados com a dose de riluzol incluem-se náuseas, astenia (sensação de fraqueza e falta de energia generalizada) e aumento dos níveis de enzimas hepáticas. Após o início do tratamento com riluzol, a alanina transaminase aparece frequentemente elevada após três meses, mas após dois a seis meses, desde que a terapia seja continuada, volta a descer para o dobro do intervalo normal superior. O riluzol pode ser armazenado entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz [22].

5. Conclusão

Em resumo, a esclerose lateral amiotrófica (ELA) apresenta desafios significativos, e as opções de tratamento limitadas, principalmente o riluzol, destacam a necessidade de pesquisa contínua. O riluzol, com o seu impacto demonstrado na atividade glutaminérgica, continua a ser uma ferramenta crucial, porém imperfeita, no controlo dos sintomas da ELA. Apesar dos seus benefícios, a natureza complexa da ELA requer estudos adicionais para encontrar novas abordagens terapêuticas e aprimorar os tratamentos personalizados. A investigação em curso promete resultados melhorados e uma compreensão mais profunda desta doença neurodegenerativa.

Referências

- [1] M. Zufiria, F. J. Gil-Bea, R. Fernández-Torrón, J. José-Poza, J. L. Muñoz-Blanco, R. Rojas-García, J. Riancho, A. L. de Munain, *Prog. Neurobiol.* **2016**, 142, 104-129. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.004.
- [2] L. C. Wijesekera, P. N. Leigh, *Orphanet J. Rare Dis.* **2009**, 4, 1-22. DOI: 10.1186/1750-1172-4-3.
- [3] J. P. Loeffler, G. Picchiarrelli, L. Dupuis, J. L. G. De Aguiar, *Brain Pathol.* **2016**, 26, 227-236. DOI: 10.1111/bpa.12350.
- [4] M. Jia, *Physiol. Behav.* **2017**, 176, 139-148. DOI: 10.1016/j.jnc.2015.07.001.
- [5] A. M. Blokhuis, E. J. N. Groen, M. Koppers, L. H. Van Den Berg, R. J. Pasterkamp, *Acta Neuropathol.* **2013**, 125, 777-794. DOI: 10.1007/s00401-013-1125-6.
- [6] M. P. Panades, P. Couratier, K. Sidle, G. Sorarù, G. Tsiygoulis, A. C. Ludolph, *Front. Neurol.* **2021**, 12, 10-13, 2021. DOI: 10.3389/fneur.2021.633854.
- [7] R. P. Dash, R. J. Babu, N. R. Srinivas, *Clin. Pharmacokinet.* **2018**, 57, 1385-1398. DOI: 10.1007/s40262-018-0655-4.
- [8] J. D. Rothstein, *Cell* **2017**, 171, 725. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.011.
- [9] D. Petrov, C. Mansfield, A. Moussy, O. Hermine, *Front. Aging Neurosci.* **2017**, 9, 68. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00068.
- [10] A. Doble, *Neurology* **1996**, 47, 8233-8241. DOI: 10.1212/WNL.47.6_suppl_4.233s.
- [11] J. D. Rothstein, L. J. Martin, R. W. Kuncl, *N. Engl. J. Med.* **1992**, 326, 1464-1468. DOI: 10.1056/NEJM199205283262204.
- [12] G. J. Groeneveld, H. J. M. van Kan, J. S. Toraño, J. H. Veldink, H.-J. Guchelaar, J. H. J. Wokke, L. H. van den Berg, *J. Neurol. Sci.* **2001**, 191, 121-125. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00613-X.
- [13] M. L. Wagner, B. E. Landis, *Drugs Today* **1997**, 31, 738-744. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67154.
- [14] Rilutek (riluzole): product monograph. Sanofi-aventis Canada Inc., Laval. 11 de maio, 2010. products.sanofi.ca/en/rilutek.pdf (acedido em 20/12/2024).
- [15] S. Ajroud-Driss, M. Saeed, H. Khan, N. Siddique, W. Y. Hung, R. Sufit, S. Heller, J. Armstrong, P. Casey, T. Siddique, T. J. Lukas, *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **2007**, 8, 305-309. DOI: 10.1080/17482960701500650.
- [16] H. J. M. van Kan, L. H. van den Berg, G. J. Groeneveld, R. J. H. M. van der Straaten, P. W. J. van Vught, L. L.-A.-Huen, H.-J. Guchelaar, *Biopharm. Drug Dispos.* **2008**, 29, 139-144. DOI: 10.1002/bdd.594.
- [17] U. M. Zanger, M. Schwab, *Pharmacol. Ther.* **2013**, 138, 103-141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
- [18] M. K. Jaiswal, *Mol. Cell. Ther.* **2014**, 2, 26. DOI: 10.1186/2052-8426-2-26.
- [19] B. Testa, B. Clement, *Biotransformation Reactions and their Enzymes*, in "The Practice of Medicinal Chemistry", 4th ed., C. G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Roghan (Eds.), Ed. Elsevier Ltd, Lausanne, **2015**, 561-584. DOI: 10.1016/B978-0-12-417205-0.00024-9.
- [20] G. J. Sanderink, B. Bourinque, J. Stevens, M. Petry, M. Martinet, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 282, 1465-1472. DOI: 10.1016/S0022-3565(24)36944-7.

- [21] M. K. Jaiswal, *Motoneuron Specific Calcium Dysregulation and Perturbed Cellular Calcium Homeostasis in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Recent Advances Gained from Genetically Modified Animals and Cell Culture Models, in Motor Neuron Diseases: Causes, Classification and Treatments*, 1st ed., B. J. Turner, J. B. Atkin (Eds.), Nova Science Publishers, **2012**, 3, 244. [htscholars.mssm.edu/en/publications/motoneuron-specific-calcium-dysregulation-and-perturbed-cellular--2](https://doi.org/10.3390/molecules20057775).
- [22] N. Nagoshi, H. Nakashima, M. G. Fehlings, *Molecules* **2015**, 20, 7775-7789. DOI: 10.3390/molecules20057775.
- [23] M. K. Jaiswal, W.-D. Zech, M. Goos, C. Leutbecher, A. Ferri, A. Zippelius, M. T. Carri, R. Nau, B. U. Keller, *BMC Neurosci.* **2009**, 10, 64. DOI: 10.1186/1471-2202-10-64.

>

Diogo Monteiro

*School of Science and Technology,
Universidade NOVA de Lisboa.*

Aluno na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, Licenciatura em Bioquímica e encontra-se neste momento a realizar o Mestrado em Química Bioorgânica. drs.monteiro@campus.fct.unl.pt

CIENCIAVITAE/7A17-5564-0241

>

Raquel Pinto

*School of Science and Technology,
Universidade NOVA de Lisboa.*

Aluna na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, Licenciatura em Química Aplicada e encontra-se neste momento a realizar o Mestrado em Química Bioorgânica. rc.pinto@campus.fct.unl.pt

CIENCIAVITAE/991E-125B-3E1D

>

Rúben Neto

*School of Science and Technology,
Universidade NOVA de Lisboa.*

Aluno na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade NOVA de Lisboa, Licenciatura em Química Aplicada e encontra-se neste momento a realizar o Mestrado em Química Bioorgânica. rfj.neto@campus.fct.unl.pt

CIENCIAVITAE/831F-82F1-1F51

Partilhe a investigação no **Química**
e dê visibilidade ao seu trabalho na
principal publicação da SPQ

