

# Esclerose Lateral Amiotrófica

Portaria SAS/MS nº 1151, de 11 de novembro de 2015.

Revoga a Portaria nº 496/SAS/MS, de 23 de dezembro de 2009.



## 1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para síndrome de esclerose lateral amiotrófica (ELA) atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Todos os estudos disponíveis nas bases descritas foram avaliados. Meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 30/09/2009 foram selecionados para avaliação. Os termos de busca utilizados foram os seguintes:

- Na base MEDLINE/PubMed: "Riluzole"[Substance Name] AND "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh];- "Riluzole"[Substance Name] AND "motor neuron disease"[Mesh];
- Na base Ovid MEDLINE: Riluzole AND Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Clinical Trial [Publication Type]; Riluzole AND motor neuron disease AND Clinical Trial [Publication Type]; limitadas a: "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial";
- Na base Cochrane: "Riluzole"; "Amyotrophic Lateral Sclerosis"; "motor neuron disease".

Em 31/08/2015, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia "(("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh]) OR "Motor Neuron Disease"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, 5 years, Humans, English, Portuguese, Spanish", resultando em 176 estudos; desses, cinco estudos foram selecionados para leitura na íntegra.

Na base Embase, foi utilizada a estratégia "'amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'motor neuron disease'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2015]/py", com a qual foram obtidos 230 resultados. Destes, quatro estudos foram selecionados (um já havia sido selecionado na busca da base PubMed).

Na base Cochrane, foram utilizados os termos de busca "'Amyotrophic Lateral Sclerosis':ti,ab,kw OR "motor neuron disease":ti,ab,kw - Publication Year from 2009 to 2015 in Cochrane Reviews", sendo obtidos 84 resultados. Destes, quatro foram selecionados para leitura na íntegra.

Foram excluídos estudos de fase II, estudos com produtos não registrados no Brasil, bem como estudos cujos resultados foram insuficientes para prover recomendação para a prática clínica. Foi ainda consultada a atualização da publicação eletrônica UpToDate® versão 22.10 sobre o tema e foram incluídos artigos de conhecimento do autor. A atualização do Protocolo resultou na inclusão de 11 novas referências.

Ao todo, incluem-se 49 referências neste Protocolo.

## 1. INTRODUÇÃO

A ELA é uma das principais doenças neurodegenerativas ao lado das doenças de Parkinson e Alzheimer. Sua incidência na população varia de 0,6 a 2,6 por 100.000 habitantes(1,2). A idade é o fator preditor mais



importante para a sua ocorrência, sendo mais prevalente nos pacientes entre 55 e 75 anos de idade(3). Trata-se de um distúrbio progressivo que envolve a degeneração do sistema motor em vários níveis: bulbar, cervical, torácico e lombar(4).

Acredita-se que, por ocasião do primeiro sintoma, mais de 80% dos neurônios motores já tenham sido perdidos(5). Mais de 90% dos casos são esporádicos, e o restante apresenta padrão de herança autossômica dominante, às vezes relacionado à mutação do gene SOD1(6). A sobrevida média da ELA é de 3-5 anos. Na ausência da ventilação mecânica prolongada, a porcentagem de sobreviventes em 10 anos é de 8%-16%(7), podendo chegar a 15 anos ou mais com a ajuda do suporte ventilatório(8).

O quadro clínico da ELA reflete a perda de neurônios do sistema motor – do córtex ao corno anterior da medula. Os sinais físicos desse distúrbio incluem achados de ambos neurônios motores superiores (NMS) e inferiores (NMI). A disfunção sensitiva é incompatível com o diagnóstico de ELA, a não ser que faça parte de um distúrbio subjacente. Os achados físicos correlacionam-se com as diferentes topografias da degeneração dos núcleos motores: bulbar, cervical ou lombar.

Pacientes com início bulbar apresentam disartria, disfagia ou ambas; outras causas para esses sintomas devem ser excluídas, tais como carcinoma esofágico e miastenia gravis. O envolvimento bulbar pode ser devido à degeneração do NMI (paralisia bulbar) ou NMS (paralisia pseudobulbar), ou de ambos. A paralisia bulbar está associada a paralisia facial inferior e superior e dificuldades de movimento palatal, com atrofia, fraqueza e fasciculação da língua. A paralisia pseudobulbar é caracterizada por labilidade emocional (também conhecida como risada ou choro patológicos), aumento do reflexo mandibular e disartria(5).

O paciente com ELA de início cervical apresenta sintomas nos membros superiores, uni ou bilateralmente. Pode apresentar-se fraqueza proximal com dificuldade nas tarefas associadas à abdução do ombro, tais como lavar ou pentear o cabelo; fraqueza distal pode se manifestar com atividades que requeiram habilidade de pinçamento. Sinais físicos nos membros superiores podem também ser decorrentes de disfunção do NMS, NMI ou ambos. O braço pode apresentar atrofia intensa com fasciculações evidentes, mas com reflexos hiperativos.

O paciente com ELA de início lombar apresenta degeneração de neurônios motores lombares que pode manifestar-se com pé caído e dificuldade de subir escadas (fraqueza proximal).

Os principais sinais e sintomas da ELA podem ser reunidos em dois grupos(4-9):

- sinais e sintomas resultantes diretos da degeneração motoneuronal: fraqueza e atrofia, fasciculações e câibras musculares, espasticidade, disartria, disfagia, dispneia e labilidade emocional;

- sinais e sintomas resultantes indiretos dos sintomas primários: distúrbios psicológicos, distúrbios de sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

### **3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- G12.2 Doença do neurônio motor

## **4. DIAGNÓSTICO**

### **4.1 CLÍNICO**



O diagnóstico da ELA é evidente nos pacientes com longa evolução da doença e sinais e sintomas generalizados. O diagnóstico precoce da doença, quando o paciente tem apenas sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membro superior, tronco ou membro inferior), pode ser difícil e dependerá da presença de sinais em outras regiões afetadas e de várias investigações seriadas(10,11). O tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica é de aproximadamente 10-13 meses(12). O diagnóstico da ELA é feito com base na presença de sinais de comprometimento do NMI e NMS concomitantes em diferentes regiões. Os critérios de “El Escorial” classificam os diagnósticos em vários subtipos(13):

#### ELA DEFINITIVA

- Sinais de NMS e NMI em três regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral)

#### ELA PROVÁVEL

- Sinais de NMS e NMI em duas regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral) com algum sinal de NMS rostral aos sinais de NMI.

#### ELA PROVÁVEL COM SUPORTE LABORATORIAL

- Sinais de NMS e NMS em uma região ou sinais de NMS em uma ou mais regiões associados à evidência de denervação aguda na eletroneuromiografia (ENMG) em dois ou mais segmentos.

#### ELA POSSÍVEL

- Sinais de NMS e NMI em uma região somente.

#### ELA SUSPEITA

- Sinais de NMI em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).
- Sinais de NMS em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

Em todas as modalidades deve haver evidência de progressão da doença e ausência de sinais sensitivos.

### 4.2 EXAMES COMPLEMENTARES

Todo o paciente com suspeita de ELA deve submeter-se aos seguintes exames, com os respectivos resultados compatíveis com essa doença:

- Ressonância magnética (RM) de encéfalo e junção craniocervical com ausência de lesão estrutural que expliquem os sintomas;
- ENMG de quatro membros com presença de denervação em mais de um segmento e neurocondução motora e sensitiva normais;
- Hemograma completo dentro da normalidade;
- Função renal (ureia e creatinina séricas) dentro da normalidade;
- Função hepática (ALT/TGP e AST/TGO séricas) e tempo de protrombina dentro da normalidade.

### 4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nos estágios iniciais da doença, em que pode haver sinais mínimos de disfunção dos NMS e NMI, a ELA pode ser confundida com uma série de outras condições clínicas, com os respectivos diagnósticos diferenciais(14):

- Outras doenças do neurônio motor: esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, atrofia muscular espinhal, atrofia muscular espinobulbar;
- Doenças estruturais: mielopatia espondilótica, malformação de Arnold-Chiari, siringomielia/bulbia, irradiação do sistema nervoso central (SNC), acidente vascular cerebral, tumor;
- Doenças tóxicas/metabólicas: hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, intoxicação por metais pesados, latirismo;
- Doenças inflamatórias imunomediadas: neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, esclerose múltipla, miastenia gravis, miosite por corpos de inclusão, polimiosite, síndrome paraneoplásica;
- Doenças hereditárias: deficiência de hexosaminidase A, paresia espástica com amiotrofia, ataxia espinocerebelar, distrofia muscular orofaríngea, adrenomieloneuropatia, deficiência de maltase ácida;
- Doenças infecciosas: infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecção por vírus linfotrópico da célula humana (HTLV-1), doença de Creutzfeldt-Jakob, sífilis;
- Outras doenças degenerativas do SNC: degeneração corticobasal, demência por corpos de Lewy, atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, doença de Parkinson;
- Fasciculações benignas;
- Amiotrofia monomélica: doença de Hirayama.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem os critérios diagnósticos para ELA definitiva ou ELA provável com suporte laboratorial, avaliados por médico especialista em neurologia e com laudo detalhado.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem uma das seguintes condições:

- Insuficiência renal ou hepática;
- Outra doença grave ou incapacitante, incurável ou potencialmente fatal;
- Outras formas de doenças do corno anterior medular;
- Demência, distúrbios visuais, autonômicos, esfínterianos;
- Gravidez ou amamentação;
- Ventilação assistida;
- Hipersensibilidade ao medicamento.

## 7. TRATAMENTO

Várias estratégias modificadoras da doença têm sido testadas em ensaios clínicos(15-34), mas apenas um medicamento (riluzol) foi aprovado até agora(35,36). Bensimon et al.(37) publicaram o primeiro estudo duplo-cego randomizado avaliando o papel do riluzol na ELA. Foram estratificados 155 pacientes de acordo com a topografia de início da doença, sendo submetidos ao tratamento com riluzol na dose de 100 mg/dia. Após 573 dias, 58% dos pacientes do grupo placebo estavam vivos, em contraste com 74% do grupo riluzol. O subgrupo mais beneficiado apresentava doença em nível bulbar na fase inicial, com um aumento de sobrevida de aproximadamente 2-3 meses. Além disso, a perda de força muscular foi significativamente mais lenta no grupo tratado. Um estudo

publicado dois anos mais tarde, envolvendo centros americanos e um número maior de pacientes, confirmou esses achados(38).

Depois da publicação de uma revisão sistemática do grupo Cochrane(15) e uma avaliação pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido(39), foram recomendados estudos adicionais para investigar os aspectos do potencial de efetividade do riluzol na ELA(40,41).

### **7.1 Medidas não Farmacológicas na ELA**

Entre todas as condutas terapêuticas não farmacológicas, o suporte ventilatório não invasivo, nas suas várias modalidades, é a que mais aumenta a sobrevida e a qualidade de vida do paciente com ELA, sendo inclusive possivelmente superior ao uso de riluzol(42). Outra prática com benefícios prováveis no aumento da sobrevida e da qualidade de vida é o treinamento muscular inspiratório(43). Exercícios físicos de leve intensidade parecem ser benéficos e não prejudiciais como se acreditava anteriormente(44). Infelizmente, não há evidências suficientes para recomendação do uso de equipamentos com interfaces cérebro-computador(45), estimulação magnética transcraniana repetitiva(46), que possam atenuar os sinais e sintomas motores da doença. Da mesma forma, suplementos alimentares, tais como a creatina, parecem não auxiliar os pacientes com ELA(47).

### **7.2 Fármaco**

Riluzol: comprimidos de 50 mg.

### **7.3 Esquema de Administração**

Utilizar 50 mg, por via oral, a cada 12 horas. Ingerir 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

### **7.4 Tempo de Tratamento**

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado e depende da tolerabilidade.

### **7.5 Benefícios Esperados**

- Leve melhora de sintomas bulbares e da função dos membros(41).
- Aumento da sobrevida.

## **8. MONITORIZAÇÃO**

O acompanhamento em longo prazo deverá ser realizado por neurologista(48,49). Recomenda-se a realização dos seguintes exames: hemograma, plaquetas e enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento, no primeiro, no segundo, nos 3º, 6º, 9º e 12º meses e, após, quando clinicamente indicado.

Os pacientes devem ser reavaliados em 1 mês para avaliação de efeitos adversos e após 1 ano para avaliação da efetividade do riluzol, que deve ser administrado até que o doente não mais o tolere ou o momento em que necessitar de uso de ventilação mecânica(35).

### **8.1 Critérios para Suspensão do Tratamento**

- Quando ALT (TGP) ou AST (TGO) estiver cinco vezes acima do limite superior da normalidade;
- Quando ocorrer citopenia: leucócitos totais inferiores abaixo de 3.000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup>, plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup> ou hemoglobina inferior a 10 g/dL.
- Quando houver evolução para ventilação assistida.



## 9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, da adequação de uso do medicamento e do acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizados neste Protocolo.

## 10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a informação ao paciente, ou ao seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF).

## 11. REFERÊNCIAS

1. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(12):1106-15.
2. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007;68(13):1002-7.
3. Phukan J, Hardiman O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(2):176-86.
4. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007;369(9578):2031-41.
5. Mitsumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: "prepare for the worst and hope for the best". *JAMA*. 2007;298(2):207-16.
6. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(1):37-46.
7. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol*. 1998;55(4):526-8.
8. Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology*. 2003;61(1):135-7.
9. Li TM, Day SJ, Alberman E, Swash M. Differential diagnosis of motoneuron disease from other neurological conditions. *Lancet*. 1986;2(8509):731-3.
10. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci*. 1998;160 Suppl 1:S25-9.
11. Meininger V. Getting the diagnosis right: beyond El Escorial. *J Neurol*. 1999;246 Suppl 3:III10-2.
12. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 1999;246 Suppl 3:III1-5.
13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(5):293-9.
14. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol*. 2007;7(2):74-81.
15. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD001447.
16. Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002064.
17. Bongianni P, Reali C, Sogos V. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004302.
18. [No authors listed]. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). *Neurology*. 1999;52(7):1427-33.
19. Ochs G, Penn RD, York M, Giess R, Beck M, Tonn J. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(3):201-6.
20. Meininger V, Bensimon G, Bradley WR, Brooks B, Douillet P, Eisen AA, et al. Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5(2):107-17.
21. de Paulis T. ONO-2506. *Ono. Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(7):863-7.
22. Gordon PH, Moore DH, Gelinias DF, Qualls C, Meister ME, Werner J, et al. Placebo-controlled phase I/II studies of minocycline in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2004;62(10):1845-7.

23. Pontieri FE, Ricci A, Pellicano C, Benincasa D, Buttarelli FR. Minocycline in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci.* 2005;26(4):285-7.
24. Ryberg H, Askmark H, Persson LI. A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurol Scand.* 2003;108(1):1-8.
25. Gordon PH, Doorish C, Montes J, Mosley RL, Diamond B, Macarthur RB, et al. Randomized controlled phase II trial of glatiramer acetate in ALS. *Neurology.* 2006;66(7):1117-9.
26. Orrell RW. AEOL-10150 (Aeolus). *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(1):70-80.
27. Meininger V, Asselain B, Guillet P, Leigh PN, Ludolph A, Lacomblez L, et al. Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;66(1):88-92.
28. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, de Visser M, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2003;53(4):437-45.
29. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alphatocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2001;2(1):9-18.
30. Cudkovicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Brown RH Jr, Johnson H, Qureshi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2003;61(4):456-64.
31. Miller RG, Moore DH 2nd, Gelinas DF, Dronsky V, Mendoza M, Barohn RJ, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2001;56(7):843-8.
32. Beghi E, Chiò A, Inghilleri M, Mazzini L, Micheli A, Mora G, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS. Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. *Neurology.* 2000;54(2):469-74.
33. Beauverd M, Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD002064.
34. Cudkovicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(11):1059-67.
35. Morren JA, Galvez-Jimenez N. Current and prospective disease-modifying therapies for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(3):297-320.
36. Choudry RB, Galvez-Jimenez N, Cudkovicz ME. Disease modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis. [Internet]. UpToDate; 2015 [acesso em 31/08/2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis>.
37. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(9):585-91.
38. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet.* 1996;347(9013):1425-31.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance on the use of Riluzole (Rilutek) for the treatment of Motor Neurone Disease. [Internet]. NICE; 2001 [acesso em 29/09/2009]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta20>
40. Mitchell JD, O'brien MR, Joshi M. Audit of outcomes in motor neuron disease (MND) patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7(2):67-71.
41. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001447.
42. Piepers S, van den Berg JP, Kalmijn S, van der Pol WL, Wokke JH, Lindeman E, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7(4):195-200.
43. Eidenberger M, Nowotny S. Inspiratory muscle training in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(3):349-61.
44. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008427.
45. Marchetti M, Priftis K. Brain-computer interfaces in amyotrophic lateral sclerosis: A metanalysis. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1255-63.
46. Guo J, Zhou M, Yang M, Zhu C, He L. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD008554.
47. Pastula DM, Moore DH, Bedlack RS. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD005225.
48. Hutchison TA, Shaban DR, editors. DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village Colorado: 2000. v.105.
49. USP DI 2000 – Information for Health Care Professional. 20th ed. Englewood. Micromedex Inc., 2000. v.1.





## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### RILUZOL

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento riluzol, indicado para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- leve melhora de sintomas da doença;
- aumento da sobrevida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- os efeitos adversos incluem fraqueza, sono, náuseas, vômitos, diarreia, dor na barriga, formigamentos, alteração nas enzimas do fígado, dor de cabeça, aumento dos batimentos do coração, diminuição das células brancas (diminuição das defesas) e vermelhas (anemia) do sangue.
- contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao riluzol ou aos componentes da fórmula e aqueles com problemas no fígado.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

