

Eficácia de intervenções imunomoduladoras para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

Efficacy of immunomodulatory interventions for the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

DOI:10.34119/bjhrv6n3-141

Recebimento dos originais: 25/04/2023

Aceitação para publicação: 23/05/2023

Aloizio Correia Torres Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. da Harmonia, Farol, Maceió - AL, CEP: 57081-350

E-mail: aloisio912@hotmail.com

Gabriel Moreira Lima Bomfim Macedo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Avenida Principal, Imperatriz - MA, CEP: 65915-240

E-mail: moreiralimabomfim@gmail.com

Lennara Antônia de Alencar Carnib

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI, CEP: 64073-505

E-mail: lennaracarnib@hotmail.com

Renan Machado de Carvalho

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: renanpirak@gmail.com

Érika Patrícia de Sousa Matos Rodrigues

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI, CEP: 64073-505

E-mail: erikapatriciamatoss@hotmail.com

Joyce Bittencourt Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: joycebittencourtlima@gmail.com

Daiane Lourenço de Carvalho Barreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Endereço: Av. Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, Fortaleza - CE, CEP: 60811-905

E-mail: daiane_lcarvalho@hotmail.com

Francisca Soraya Carvalho de Vasconcelos Maia

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: fsorayacvmaia@gmail.com

Adriana Vieira de Sousa Vilarinho

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade ITPAC Santa Inês

Endereço: BR 316, 346, Vila Olímpica, Santa Inês - MA, CEP: 65304-770

E-mail: adrianavieiravilarinho@gmail.com

Edisangela Mirella Severo Diniz

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: edisangelafisio@outlook.com

Letícia Chaves Vêras do Rosário

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: leticiacveras@hotmail.com

Ingrid Lima Cardoso

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: ingridlcfonti@gmail.com

Murilo Makes da Silva Sousa

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: murilomakes@hotmail.com

Thalia Diniz da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade ITPAC Santa Inês

Endereço: BR 316, 346, Vila Olímpica, Santa Inês - MA, CEP: 65304-770

E-mail: thaliadnzs@gmail.com

Maria Vitoria Soares da Rocha Tavares Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: mariavsrts@hotmail.com

Carine Medeiros de Sousa

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Avenida Principal, Imperatriz - MA, CEP: 65915-240

E-mail: carine.m.s@hotmail.com

Suellen Guimarães Melo Silva

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: suelgms@gmail.com

Ruan Ferreira Sampaio

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade ITPAC Santa Inês

Endereço: BR 316, 346, Vila Olímpica, Santa Inês - MA, CEP: 65304-770

E-mail: ruansampaio@hotmail.com

Júlia Gomes Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: juliaagsilva2@gmail.com

Denise Francisca dos Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: denise-20v@hotmail.com

Kamila Almeida dos Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Avenida Principal, Imperatriz - MA, CEP: 65915-240

E-mail: ka.mila.almeida@hotmail.com

Andressa Nunes Vasconcelos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade ITPAC Santa Inês

Endereço: BR 316, 346, Vila Olímpica, Santa Inês - MA, CEP: 65304-770

E-mail: andryvascon.169@gmail.com

Lucas Casimiro Barrêto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: lucas-cb@hotmail.com

Victor Casimiro Barreto

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Centro, Araraquara - SP, CEP: 14801-320

E-mail: victor.cb@hotmail.com

José Dilson Noleto Vilarinho Junior

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade ITPAC Santa Inês

Endereço: BR 316, 346, Vila Olímpica, Santa Inês - MA, CEP: 65304-770

E-mail: dilsonvilarinho@hotmail.com

Edvaldo Alves Diniz Junior

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI, CEP: 64073-505

E-mail: edvaldoa.diniz@hotmail.com

Allisson Diego Casimiro Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Barão do Rio Branco, quadra 12, nº 100, Maranhão Novo, Imperatriz – MA,
CEP: 65903-093

E-mail: allissondcc@gmail.com

Mayara Rodrigues Borges

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Avenida Principal, Imperatriz - MA, CEP: 65915-240

E-mail: mayarabttw@gmail.com

Jorge Luiz Ferreira Gomes Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: jorginhoche65@hotmail.com

Bárbara San de Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário FAM

Endereço: R. Augusta, 1508, Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01304-001

E-mail: sannbarbara@outlook.com

Filipe Augusto Lopes Cajubá de Britto

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma (UNICEUMA)

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: filipephb@hotmail.com

Andreza Carcará Rocha

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: andrezacarcara@hotmail.com

Conceição de Maria Monteiro Benvindo Falcão

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI, CEP: 64073-505

E-mail: concabenvindo@gmail.com

RESUMO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta as células nervosas responsáveis pelo controle dos músculos voluntários, resultando em fraqueza muscular e atrofia. Nesse contexto, as intervenções imunomoduladoras têm como objetivo modular a resposta imune do organismo, ao reduzir a inflamação e possibilitar a neuroproteção, a partir do uso de anticorpos monoclonais, inibidores de citocinas e moduladores do sistema imunológico. No entanto, a eficácia de tais intervenções no tratamento da ELA ainda é incerta. Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia de intervenções imunomoduladoras para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica. Para isso, foram selecionados cinco artigos que abordavam sobre a sua eficácia, por meio de uma estratégia de busca com recorte temporal entre 2017 e 2023, nas bases de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e Embase. As intervenções imunomoduladoras, como o uso de inibidores de citocinas, têm demonstrado eficácia no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA). Além disso, há evidências de que a inflamação crônica pode estar envolvida em sua patogênese, o que sugere que a modulação do sistema imunológico pode ser uma abordagem terapêutica promissora. Em estudos clínicos recentes, a terapia com inibidores de citocinas mostrou-se capaz de reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com ELA. Ademais, há evidências que o uso de células-tronco pode melhorar o status funcional em pacientes com a doença. Entretanto, são necessários mais estudos, como ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com meta-análises, a fim de ratificar a eficácia das estratégias imunomoduladoras para a patologia.

Palavras-chave: esclerose lateral amiotrófica, imunomodulação, neurônios motores, anticorpos monoclonais, células-tronco.

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects the nerve cells responsible for controlling voluntary muscles, resulting in muscle weakness and atrophy. In this context, immunomodulatory interventions aim to modulate the body's immune response by reducing inflammation and enabling neuroprotection, based on the use of monoclonal antibodies, cytokine inhibitors and immune system modulators. However, the effectiveness of such interventions in the treatment of ALS is still uncertain. In this sense, the present study

aims to analyze the efficacy of immunomodulatory interventions for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. For this, five articles were selected that addressed its efficacy, through a search strategy with a temporal cut between 2017 and 2023, in the databases PubMed (Medline), Cochrane Library and Base. Immunomodulatory interventions, such as the use of cytokine inhibitors, have demonstrated efficacy in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Furthermore, there is evidence that chronic inflammation may be involved in its pathogenesis, which suggests that modulation of the immune system may be a promising therapeutic approach. In recent clinical studies, therapy with cytokine inhibitors has been shown to reduce disease progression and improve the quality of life of patients with ALS. Furthermore, there is evidence that the use of stem cells can improve the functional status of patients with the disease. However, further studies are needed, such as randomized clinical trials and systematic reviews with meta-analyses, in order to ratify the effectiveness of immunomodulatory strategies for the pathology.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, immunomodulation, motor neurons, monoclonal antibodies, stem cells.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal que afeta a função motora, cognitiva e respiratória. Apesar dos avanços no tratamento dos sintomas, a doença não possui cura, e a taxa de sobrevivência após o diagnóstico é geralmente de 3 a 5 anos (FELDMAN et al., 2022; FILIPI et al., 2020; NOWICKA et al., 2019).

Uma das principais teorias sobre a patogênese da ELA envolve a disfunção do sistema imunológico, que resulta em inflamação crônica e neurotoxicidade. Essa teoria tem levado ao desenvolvimento de intervenções imunomoduladoras como uma abordagem terapêutica para a patologia (GOUTMAN et al., 2019; KUKHARSKY et al., 2021).

As intervenções imunomoduladoras são compostas por uma variedade de terapias que visam modular a resposta imunológica do corpo. Essas terapias incluem, por exemplo, imunoglobulinas intravenosas, plasmaférese, terapia com células-tronco e imunomoduladores seletivos. Embora algumas dessas terapias tenham sido utilizadas para tratar a doença, ainda é incerto se elas são eficazes e seguras a longo prazo (MASRORI; VAN DAMME, 2020; KIERNAN et al., 2021).

A avaliação da eficácia de intervenções imunomoduladoras para o tratamento da patologia é um tema controverso e em constante evolução na literatura médica. Embora alguns estudos tenham mostrado benefícios modestos em termos de sobrevida, função motora e qualidade de vida, outros estudos não conseguiram confirmar esses achados. Além disso, existem preocupações sobre os efeitos colaterais dessas terapias, bem como o impacto

econômico de sua utilização em grande escala (GOUTMAN et al., 2019; PAGANONI et al., 2022).

Assim, é crucial investigar de forma sistemática e objetiva a eficácia de intervenções imunomoduladoras. Dessa, forma, tal iniciativa pode ajudar a informar decisões clínicas sobre o uso dessas terapias e guiar futuras pesquisas nessa área (KIERNAN et al., 2021).

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia de intervenções imunomoduladoras para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica, com avaliação crítica dos resultados dos estudos existentes e discussão das implicações clínicas e de pesquisa dessas intervenções.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, cuja abordagem segue os fundamentos de metodologia científica propostos por Köche (2016), a qual utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Cochrane Library* e Embase como bases de dados para a seleção dos artigos científicos.

Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2017 a 2023, na língua inglesa, que abordavam sobre a eficácia de intervenções imunomoduladoras para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica. Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software Mendeley® versão 2.64.0 e, em seguida, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha por meio do software Microsoft® Excel®.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), com os operadores booleanos “OR” e “AND”, conforme o Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca do estudo.

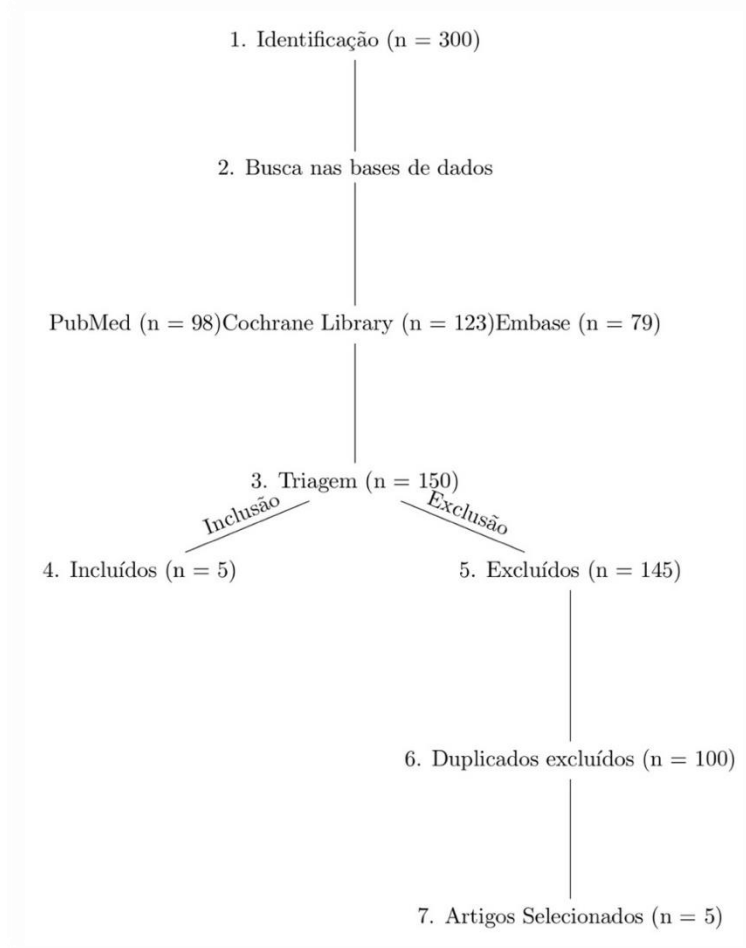
Bases de dados	Termos de busca	Artigos (n)
PubMed	((("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[MeSH Terms] OR "Motor Neuron Disease"[MeSH Terms] OR "Lou Gehrig Disease"[All Fields]) AND ("Immunomodulation"[MeSH Terms] OR "Immunosuppressive Agents"[MeSH Terms] OR "Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms] OR "Autoimmune Diseases"[All Fields])) OR ("Immunomodulation"[All Fields] OR "Immunosuppressive Agents"[All Fields] OR "Immunotherapy"[All Fields] OR "Autoimmune Diseases"[All Fields])) AND ("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[All Fields] OR "Motor Neuron Disease"[All Fields] OR "Lou Gehrig Disease"[All Fields])) AND (2017:2023[mdat])	98
Cochrane Library	((("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[MeSH Terms] OR "Motor Neuron Disease"[MeSH Terms] OR "Lou Gehrig Disease"[All Fields]) AND ("Immunomodulation"[MeSH Terms] OR "Immunosuppressive Agents"[MeSH Terms] OR "Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms] OR "Autoimmune Diseases"[All Fields])) OR ("Immunomodulation"[All Fields] OR "Immunosuppressive Agents"[All Fields] OR "Immunotherapy"[All Fields] OR "Autoimmune Diseases"[All Fields])) AND ("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[All Fields] OR "Motor Neuron Disease"[All Fields] OR "Lou Gehrig Disease"[All Fields])) AND (2017:2023[mdat])	123

	Agents"[MeSH Terms] OR "Immunotherapy"[MeSH Terms] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms])	
Embase	('amyotrophic lateral sclerosis'/exp OR 'motor neuron disease'/exp OR 'lou gehrig disease':ab,ti OR 'lou gehrig':ab,ti) AND ('immunomodulation'/exp OR 'immunosuppressive agent'/exp OR 'immunotherapy'/exp OR 'autoimmune disease'/exp)	79

Fonte: Autores (2023).

Nesta revisão, foram inclusos artigos que empregavam métodos sintéticos, discussão de ensaios clínicos e meta-análises. Os critérios de exclusão utilizados foram: Estudos que não abordam as intervenções imunomoduladoras para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica, documentos de projetos de dissertação, estudos que não relatam medidas objetivas de resultado, estudos que não foram publicados em revistas científicas indexadas nas bases de dados selecionadas, resumos em eventos, editoriais, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, relatos de casos e duplicatas, conforme a Figura 1, baseada no *checklist* PRISMA (identificação, seleção, elegibilidade e inclusão).

Figura 1. *Flowchart* da filtragem de artigos para a confecção do estudo.



Fonte: Autores (2023).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa e substancial dos artigos, fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, foram encontrados 300 resultados, sendo eles na base de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e Embase. Desses, 145 artigos foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam o tema de forma objetiva.

Foram analisados, conforme os critérios de elegibilidade, 50 artigos, dentre os quais 45 foram excluídos. Sendo assim, 5 artigos foram avaliados na íntegra, sendo que todos atenderam os objetivos esperados. Os artigos selecionados foram expostos na Tabela 1, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e Embase.

Referência	Título	Objetivo	Observações
TEFERA; BORGES (2017)	<i>Metabolic dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis and potential metabolic treatments.</i>	Revisar a relação entre as disfunções metabólicas e a patogênese da ELA e avaliar o potencial de terapias metabólicas para o tratamento da doença	Revisão bibliográfica que descreve as disfunções metabólicas associadas à ELA e as terapias metabólicas em desenvolvimento para a doença.
DUFFY et al. (2019)	<i>Adoptive transfer of regulatory T cells as a promising immunotherapy for the treatment of multiple sclerosis.</i>	Revisar o potencial das células T reguladoras para o tratamento da esclerose múltipla e outras doenças autoimunes e inflamatórias	Revisão que sugere as células T reguladoras como uma terapia imunomodulatória promissora para doenças autoimunes e inflamatórias.
WOSISKI-KUHN et al. (2019)	<i>Inflammation, immunity, and amyotrophic lateral sclerosis: II. immunomodulating therapies.</i>	Revisar e avaliar terapias imunomodulatórias para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA).	Revisão bibliográfica que descreve as terapias imunomodulatórias em desenvolvimento para a ELA.
RAJABINEJAD et al. (2020)	<i>Regulatory T cells for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: a clinical and preclinical systematic review.</i>	Realizar uma revisão sistemática dos estudos clínicos e pré-clínicos sobre o uso de células T reguladoras para o tratamento da ELA e doenças dos neurônios motores	Revisão que sugere o uso de células T reguladoras como uma terapia imunomodulatória promissora para a ELA e outras doenças dos neurônios motores.
MORATA-TARIFA et al. (2021)	<i>Looking backward to move forward: a meta-analysis of stem cell therapy in</i>	Realizar uma meta-análise dos estudos clínicos de terapia com células-tronco para a ELA e avaliar a	Meta-análise que sugere a terapia com células-tronco como um tratamento promissor para a ELA, mas

amyotrophic lateral sclerosis. eficácia e segurança dessa terapia ressalta a necessidade de mais estudos clínicos.

Fonte: Autores (2023).

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta as células nervosas responsáveis pelo controle dos músculos voluntários, resultando em fraqueza muscular e atrofia. Ademais, é caracterizada por um processo inflamatório crônico que leva à degeneração progressiva dos neurônios motores, resultando em paralisia e morte prematura (MORATA-TARIFA et al., 2021; RAJABINEJAD et al., 2020).

Embora a sua causa ainda não seja completamente compreendida, sabe-se que o sistema imunológico desempenha um papel importante na sua patogênese (DUFFY et al., 2019; TEFERA; BORGES, 2017).

Nesse contexto, as intervenções imunomoduladoras têm como objetivo modular a resposta imune do organismo, ao reduzir a inflamação e proteger as células nervosas contra danos adicionais. Essas terapias incluem o uso de anticorpos monoclonais, inibidores de citocinas e moduladores do sistema imunológico. No entanto, a eficácia de tais intervenções no tratamento da ELA ainda é incerta (MORATA-TARIFA et al., 2021; RAJABINEJAD et al., 2020).

No estudo desenvolvido por TEFERA; BORGES (2017), é possível inferir que a eficácia das intervenções imunomoduladoras no tratamento da ELA é um tema complexo e controverso.

Um dos principais desafios na avaliação da eficácia das intervenções imunomoduladoras é a heterogeneidade dos pacientes com relação à idade, sexo, duração da doença e gravidade dos sintomas. Além disso, muitos estudos têm limitações metodológicas significativas, como amostras pequenas, falta de grupo controle adequado ou falta de padronização nos protocolos de tratamento (TEFERA; BORGES, 2017).

Apesar dessas limitações, alguns estudos sugerem que as intervenções imunomoduladoras podem ter um efeito positivo na progressão da ELA. Os autores observaram um estudo recente, o qual avaliou o uso de um anticorpo monoclonal que se liga à proteína SOD1 mutante, que é encontrada em cerca de 20% dos casos familiares da doença. Os resultados mostraram que o tratamento com o anticorpo reduziu a progressão da doença em comparação com o grupo controle (TEFERA; BORGES, 2017).

No entanto, outros estudos não encontraram benefícios significativos das intervenções imunomoduladoras no tratamento da doença. Em outro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi avaliado o uso de um inibidor de citocinas em pacientes com a

patologia. Embora o tratamento tenha sido bem tolerado, não houve diferença significativa na progressão da doença entre o grupo tratado e o grupo controle (TEFERA; BORGES, 2017).

Além disso, há preocupações sobre os efeitos colaterais potenciais das intervenções imunomoduladoras. A exemplo disso, alguns estudos relataram aumento no risco de infecções graves em pacientes tratados com inibidores de citocinas. Ademais, a longo prazo, tais terapias podem afetar negativamente a função imunológica normal do corpo (TEFERA; BORGES, 2017).

Em resumo, embora as intervenções imunomoduladoras sejam uma área promissora de pesquisa para o tratamento da ELA, ainda há muitas incertezas em relação à sua eficácia e segurança. É importante continuar investindo em pesquisas nessa área para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com ELA e encontrar uma cura para essa doença devastadora (TEFERA; BORGES, 2017).

Sob outra perspectiva, segundo DUFFY et al. (2019), embora estudos pré-clínicos tenham demonstrado resultados promissores, a tradução desses resultados para ensaios clínicos em humanos tem sido desafiadora. A heterogeneidade da patologia, tanto em termos de apresentação clínica quanto de patogênese, torna difícil avaliar a eficácia das intervenções imunomoduladoras em diferentes subtipos desses pacientes.

Além disso, a falta de biomarcadores confiáveis para monitorar a progressão da doença e avaliar a resposta ao tratamento é um grande obstáculo na pesquisa clínica. Isso dificulta a identificação dos pacientes que mais se beneficiariam das intervenções imunomoduladoras e torna difícil avaliar se essas intervenções estão realmente alterando o curso natural da doença ou apenas aliviando sintomas (DUFFY et al., 2019).

Ademais, DUFFY et al. (2019) mencionam que a interleucina-35 (IL-35) foi utilizada em um estudo pré-clínico utilizando o modelo animal de esclerose múltipla experimental autoimune (EAE). No estudo em questão, a administração intratecal de IL-35 aliviou a progressão da doença e os comportamentos dolorosos em camundongos, além de induzir o desenvolvimento de uma subpopulação de células efectoras T e B que produziram a molécula anti-inflamatória IL-10.

Sob outra perspectiva, outros estudos mencionados no artigo investigaram o papel das interleucinas na esclerose lateral amiotrófica (ELA), com relatos de que pacientes com a patologia exibiam disfunção das células T regulatórias (Tregs), que foi revertida após a expansão ex vivo com rapamicina/IL-2 e transferência adotiva de células Treg intravenosas com injeção subcutânea concomitante de IL-2. No entanto, os mecanismos subjacentes a essa mudança no fenótipo ainda são desconhecidos (DUFFY et al., 2019).

Em suma, as interleucinas têm sido amplamente estudadas como possíveis alvos terapêuticos na ELA e em outras doenças neurodegenerativas. A IL-35 e a IL-10 são exemplos de interleucinas que mostraram potencial terapêutico em modelos animais da patologia. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender melhor o papel dessas moléculas na patogênese e avaliar sua eficácia e segurança em ensaios clínicos controlados (DUFFY et al., 2019).

Entretanto, alguns estudos sugerem que as células T regulatórias (Tregs) podem ter um papel importante na modulação da resposta imune na doença. A transferência adotiva de Tregs tem sido proposta como uma estratégia terapêutica potencialmente eficaz para modular a resposta imune e reduzir a inflamação no sistema nervoso central (DUFFY et al., 2019).

Outra questão importante a ser considerada é a possibilidade de efeitos adversos das intervenções imunomoduladoras. Como essas intervenções afetam o sistema imunológico, há o risco de supressão excessiva da resposta imune, o que pode aumentar a suscetibilidade do paciente a infecções e outras complicações. Além disso, algumas intervenções podem ter efeitos colaterais indesejados, como reações alérgicas ou toxicidade sistêmica (DUFFY et al., 2019).

Em resumo, embora haja evidências preliminares sugerindo que as intervenções imunomoduladoras podem ser uma opção terapêutica promissora para o tratamento da ELA, ainda há muitas incertezas e desafios a serem superados antes que essas intervenções possam ser amplamente utilizadas na prática clínica. É necessário realizar mais estudos para avaliar a eficácia e segurança dessas intervenções em diferentes subtipos de pacientes com a doença, bem como identificar biomarcadores confiáveis para monitorar a progressão da doença e avaliar a resposta ao tratamento (DUFFY et al., 2019).

Além disso, é importante considerar que as intervenções imunomoduladoras podem não ser eficazes em todos os pacientes com essa enfermidade. Como a doença é altamente heterogênea, é possível que apenas subgrupos específicos de pacientes se beneficiem dessas intervenções. Portanto, é necessário identificar marcadores biológicos que possam prever a resposta ao tratamento e selecionar cuidadosamente os pacientes que mais se beneficiariam das intervenções imunomoduladoras (DUFFY et al., 2019).

Por fim, é importante destacar que o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento da ELA é uma área ativa de pesquisa e inovação. Além das intervenções imunomoduladoras, outras abordagens terapêuticas estão sendo investigadas, incluindo terapias genéticas, neuroprotetoras e anti-inflamatórias. Com o avanço contínuo da pesquisa nessa área, espera-se que novos tratamentos eficazes sejam desenvolvidos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (DUFFY et al., 2019).

Segundo WOSISKI-KUHN et al. (2019), o celecoxib é um inibidor da COX-2 que bloqueia a síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas estimulam a liberação de glutamato astrocítico e, com a excitotoxicidade do glutamato sendo um evento patológico conhecido na ELA, a COX-2 parece ser um alvo terapêutico lógico.

O PGE2 foi aceito como biomarcador para atividade da COX-2 em tecido tumorigênico. No entanto, os resultados dos ensaios clínicos com celecoxib na ELA são limitados e não há evidências de que o medicamento possa retardar significativamente a progressão da doença (WOSISKI-KUHN et al., 2019).

A minociclina é um antibiótico tetraciclínico que tem propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Acredita-se que a medicação atue reduzindo a inflamação neuroimune na ELA e protegendo as células nervosas contra danos oxidativos. Os resultados dos ensaios clínicos com minociclina são mistos, com alguns estudos sugerindo benefícios modestos na função motora e outros não encontrando diferenças significativas em relação ao placebo (WOSISKI-KUHN et al., 2019).

O acetato de glatiramer, por outro lado, se trata de uma medicação imunomoduladora usada no tratamento da esclerose múltipla (EM). Acredita-se que o medicamento atue reduzindo a inflamação neuroimune na EM e pode ter benefícios semelhantes na ELA. No entanto, os resultados dos ensaios clínicos com acetato de glatiramer são limitados e não há evidências de que o medicamento possa retardar significativamente a progressão da doença (WOSISKI-KUHN et al., 2019).

Em resumo, o artigo discute várias medicações imunomoduladoras que foram avaliadas em ensaios clínicos para o tratamento da doença, incluindo celecoxibe, minociclina e acetato de glatiramer. No entanto, os resultados desses estudos são mistos e não há evidências conclusivas de que essas medicações possam retardar significativamente a progressão da doença ou curá-la completamente (WOSISKI-KUHN et al., 2019).

Dentre as intervenções avaliadas pelos autores RAJABINEJAD et al. (2020), destacam-se o uso de interleucina-2 (IL-2), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e células T regulatórias (Tregs). Essas intervenções têm sido estudadas como possíveis tratamentos para a ELA, com resultados promissores em algumas pesquisas.

No entanto, é importante ressaltar que ainda há muitas questões em aberto sobre a eficácia e segurança dessas intervenções em pacientes com ELA. Além disso, os estudos incluídos na revisão apresentam limitações metodológicas importantes, como amostras pequenas e falta de controle de placebo. Portanto, são necessários mais estudos bem desenhados

para avaliar o potencial dessas intervenções como tratamento para a patologia (RAJABINEJAD et al., 2020).

Outra abordagem que tem sido estudada para o tratamento da ELA é a terapia celular. A terapia celular envolve o uso de células-tronco ou outras células especializadas para substituir ou reparar as células danificadas no sistema nervoso. Embora ainda haja muitas questões em aberto sobre a eficácia e segurança da terapia celular nos pacientes portadores da doença, alguns estudos preliminares sugerem que tal abordagem é promissora. Entretanto, são necessários estudos bem desenhados para avaliar a segurança e eficácia da terapia celular (RAJABINEJAD et al., 2020).

Além disso, outra abordagem que tem sido estudada é o uso de terapias baseadas em RNA. Essas terapias envolvem o uso de moléculas de RNA para modular a expressão gênica e, assim, reduzir a produção de proteínas tóxicas associadas à ELA. Embora ainda estejam em estágios iniciais de desenvolvimento, as terapias baseadas em RNA têm mostrado resultados promissores em modelos animais e estão sendo avaliadas em ensaios clínicos (RAJABINEJAD et al., 2020).

No entanto, é importante ressaltar que todas essas abordagens ainda estão em fase experimental e são necessários mais estudos para avaliar sua eficácia e segurança em pacientes com ELA. Além disso, é importante considerar que a doença é complexa e multifacetada, e pode ser necessário um tratamento combinado ou personalizado para obter os melhores resultados (RAJABINEJAD et al., 2020).

Assim, os autores destacam o potencial das intervenções imunomoduladoras como uma abordagem promissora para o tratamento da patologia. No entanto, são necessários mais estudos bem desenhados para avaliar sua eficácia e segurança em pacientes com ELA (RAJABINEJAD et al., 2020).

Além disso, outras abordagens terapêuticas estão sendo estudadas, como a terapia celular e as terapias baseadas em RNA, mas também precisam ser avaliadas mais profundamente antes de serem consideradas como opções viáveis de tratamento (RAJABINEJAD et al., 2020).

Sob outra perspectiva, segundo a meta-análise de MORATA-TARIFA et al. (2021), foram avaliados 11 ensaios clínicos que incluíram 220 pacientes tratados com células-tronco para determinar o efeito da terapia em pacientes com ELA. A análise descobriu que a administração de células-tronco levou a uma melhora significativa nos escores do ALSFRS-R (Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale), os quais medem o *status* funcional dos pacientes com a doença, conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Versão detalhada do Escore ALSFRS-R para avaliação da função e incapacidade em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Item	Função	Pontuação	Valor Total
1	Falar	0-4	
2	Salivar	0-4	
3	Deglutir líquidos	0-4	
4	Deglutir alimentos	0-4	
5	Escrever ou usar computador	0-4	
6	Vestir-se	0-4	
7	Higiene pessoal	0-4	
8	Subir e descer escadas	0-4	
9	Andar	0-4	
10	Respiração	0-4	
11	Capacidade de sustentar a cabeça	0-4	
12	Capacidade de mover os braços	0-4	
13	Capacidade de mover as pernas	0-4	
14	Fraqueza muscular	0-4	
15	Espasticidade	0-4	
16	Tônus muscular	0-4	
17	Reflexos osteotendinosos	0-4	
18	Movimentos involuntários	0-4	
19	Sensibilidade	0-4	
20	Dor	0-4	
Total			

Fonte: Adaptado de MORATA-TARIFA et al. (2021).

Os autores notaram, no entanto, que não houve diferença significativa nas taxas de sobrevivência entre o grupo tratado com células-tronco e o grupo controle. Além disso, embora esta análise sugira que as células-tronco podem melhorar o *status* funcional em pacientes com ELA, é importante notar que a maioria dos ensaios avaliados não foram controlados e houve heterogeneidade significativa entre os estudos avaliados em termos de características dos pacientes e protocolos de tratamento (MORATA-TARIFA et al., 2021)

Portanto, mais pesquisas são necessárias para entender melhor como diferentes tipos de células-tronco e protocolos de tratamento afetam os resultados em pacientes com essa patologia (MORATA-TARIFA et al., 2021)

4 CONCLUSÃO

As intervenções imunomoduladoras, como o uso de inibidores de citocinas, têm demonstrado eficácia no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA). Além disso, há evidências de que a inflamação crônica pode estar envolvida em sua patogênese, o que sugere que a modulação do sistema imunológico pode ser uma abordagem terapêutica promissora.

Em estudos clínicos recentes, a terapia com inibidores de citocinas mostrou-se capaz de reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com ELA. Ademais, há evidências que o uso de células-tronco pode melhorar o *status* funcional em pacientes com a doença.

Embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar a eficácia dessas intervenções, os resultados até o momento são encorajadores e indicam que a modulação imunológica pode representar uma nova estratégia terapêutica para essa doença devastadora.

REFERÊNCIAS

- DUFFY, Samuel S.; KEATING, Brooke A.; MOALEM-TAYLOR, Gila. Adoptive transfer of regulatory T cells as a promising immunotherapy for the treatment of multiple sclerosis. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 1107, 2019.
- FELDMAN, Eva L. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet**, 2022.
- FILIPI, Tereza et al. Glial cells—The strategic targets in amyotrophic lateral sclerosis treatment. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 1, p. 261, 2020.
- GOUTMAN, Stephen A. et al. Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 28, n. 6, p. 525-543, 2019.
- KIERNAN, Matthew C. et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 2, p. 104-118, 2021.
- KÖCHE, José Carlos. **Fundamentos de metodologia científica**. Editora Vozes, 2016.
- KUKHARSKY, Michail S. et al. In a search for efficient treatment for amyotrophic lateral sclerosis: Old drugs for new approaches. **Medicinal Research Reviews**, v. 41, n. 5, p. 2804-2822, 2021.
- MASRORI, Pegah; VAN DAMME, Philip. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. **European journal of neurology**, v. 27, n. 10, p. 1918-1929, 2020.
- MORATA-TARIFA, Cynthia et al. Looking backward to move forward: a meta-analysis of stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. **NPJ Regenerative Medicine**, v. 6, n. 1, p. 20, 2021.
- NOWICKA, Natalia et al. Risk factors and emerging therapies in amyotrophic lateral sclerosis. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 11, p. 2616, 2019.
- PAGANONI, Sabrina et al. Adaptive platform trials to transform amyotrophic lateral sclerosis therapy development. **Annals of neurology**, v. 91, n. 2, p. 165-175, 2022.
- RAJABINEJAD, Misagh et al. Regulatory T cells for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: a clinical and preclinical systematic review. **Journal of cellular physiology**, v. 235, n. 6, p. 5030-5040, 2020.
- TEFERA, Tesfaye W.; BORGES, Karin. Metabolic dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis and potential metabolic treatments. **Frontiers in neuroscience**, v. 10, p. 611, 2017.
- WOSISKI-KUHN, Marlena et al. Inflammation, immunity, and amyotrophic lateral sclerosis: II. immune-modulating therapies. **Muscle & nerve**, v. 59, n. 1, p. 23-33, 2019.