

Avaliação do uso off-label da fampridina em doentes com paraparesia espástica hereditária - Estudo Descritivo Casuístico



Anabela Almeida^{1,2}, Diana Marques ^{1,2}, Filipe Martins^{1,2}, Mariana Quaresma^{1,2}, Susana Neto ¹, Maria Rego³, Eduarda Alves³, Eva Brandão³

¹ Serviço Farmacêutico, Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga

² Primeira autoria partilhada

³ Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga

INTRODUÇÃO

A paraparesia espástica hereditária (PEH), é uma doença neurodegenerativa rara caracterizada por espasticidade progressiva e fraqueza nos membros inferiores, associada frequentemente a alterações urinárias e sensoriais. Esta patologia resulta da degenerescência dos feixes corticoespinhais, causando impacto significativo na marcha e na autonomia funcional dos doentes.

A fampridina está aprovada para a melhoria da marcha em doentes com esclerose múltipla, atuando como bloqueador dos canais de potássio voltagem-dependentes. O seu mecanismo de ação baseia-se na restauração da condução nervosa em axónios desmielinizados ou lesados, promovendo a repolarização neuronal e aumentando a propagação do potencial de ação (Figura 1). Ao favorecer a transmissão de impulsos no sistema nervoso central, a fampridina pode contribuir para a melhoria da função motora em doentes com doenças espásticas, justificando a sua investigação no tratamento da PEH.

A utilização da fampridina fora das indicações aprovadas, prática designada por uso off-label, surge como terapêutica adjuvante à medicação antiespástica no tratamento da PEH.

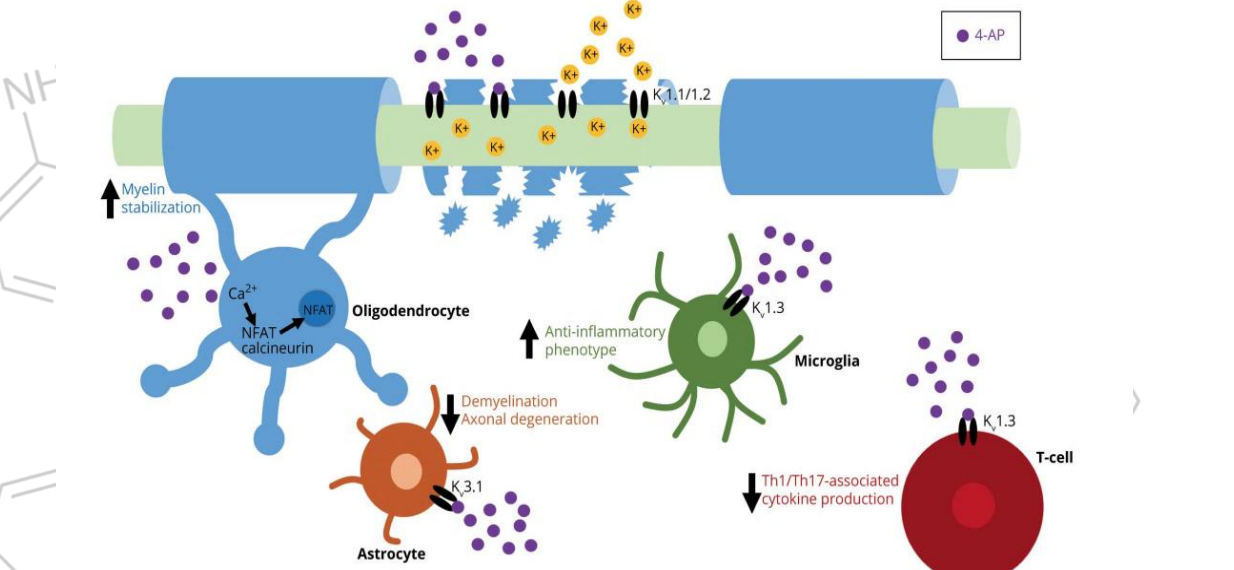


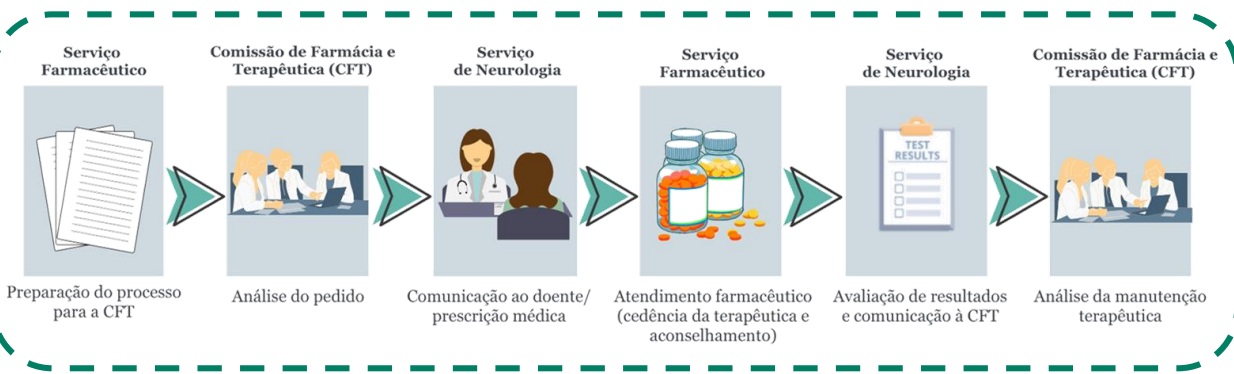
Figura 1 - Mecanismo de ação da Fampridina. Reproduzido de Dietrich M, Hartung HP, Albrecht P. Neuroprotective Properties of 4-Aminopyridine. Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation. 2021;8(3):1–7.

OBJETIVOS

Avaliar o uso off-label da fampridina em doentes com PEH

DESCRIÇÃO

A utilização off-label da fampridina requer uma avaliação prévia pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). A aprovação pela CFT é realizada caso a caso, tendo em conta a evidência científica, o consenso clínico e o contexto específico da doença e do doente. A monitorização do doente avalia o risco-benefício, cumprindo três requisitos essenciais: qualidade, segurança e eficácia do medicamento. O fluxograma abaixo descreve os principais *endpoints* do processo.



A série de casos inclui três doentes descritos na Tabela 1 com indicação de diagnóstico, medicação antiespástica e tratamentos complementares. No Doente 1 foi ponderado o uso de bomba de perfusão intratecal de baclofeno, mas recusado pelo próprio. O Doente 2 realizou tratamento com bomba de baclofeno, tendo sido suspenso devido a meningite.

Doente	Diagnóstico	Medicação antiespástica	Tratamentos Complementares
1 57 anos	Paraparésia Espástica Hereditária Dominante Mutação no gene SPAST	Baclofeno Tizanidina Toxina botulínica	Medicina Física e Reabilitação
2 35 anos	Paraparésia Espástica Hereditária Dominante Mutação no gene ATL1	Baclofeno Toxina botulínica	Medicina Física e Reabilitação
3 64 anos	Paraparésia Espástica Hereditária Dominante Mutação no gene SPAST	Baclofeno Tizanidina	Medicina Física e Reabilitação

Tabela 1 - Resumo dos dados clínicos dos doentes

O Timed 25-Foot Walk (T25FW) e a Multiple Sclerosis Walking Scale - 12 (MSWS-12) são instrumentos para avaliar a mobilidade e o desempenho da marcha. O T25FW é um teste objetivo que regista o tempo que o doente demora a percorrer 25 pés (7,6 m), em duas medições consecutivas. A MSWS-12 consiste num questionário de 12 perguntas que avalia de forma subjetiva a perceção de marcha do doente. Todos os doentes realizaram o T25FW e a MSWS-12, antes do início do tratamento com fampridina (D0) e após 2 semanas (D15).

Dia 0		Dia 15	
T25FW	MSWS - 12	T25FW	MSWS - 12
Doente 1 Teste 1 Teste 2 16 s 17 s x̄ = 16,5 s	Pontuação 55	Doente 1 Teste 1 Teste 2 14 s 13 s x̄ = 13,5 s	Pontuação 55
Doente 2 Teste 1 Teste 2 11 s 10 s x̄ = 10,5 s	Pontuação 38	Doente 2 Teste 1 Teste 2 10 s 9 s x̄ = 9,5 s	Pontuação 32
Doente 3 Teste 1 Teste 2 58 s 77 s x̄ = 67,5 s	Pontuação 44	Doente 3 Teste 1 Teste 2 56 s 67 s x̄ = 61,5 s	Pontuação 40

Tabela 2 - Resultados dos testes T25FW e MSWS-12 em D₀ e D₁₅

CONTRIBUTOS

Os resultados obtidos nos dois testes, T25FW e MSWS-12, usados para avaliar o efeito após duas semanas de tratamento revelaram melhoria na marcha dos 3 doentes. O Teste T25FW permitiu verificar melhorias nos 3 doentes, no entanto o teste MSWS-12 demonstrou variação na perceção da limitação da marcha pelos doentes. O número reduzido de participantes e a falta de grupo controlo compromete a generalização das conclusões, assim como inviabiliza análises comparativas. Este estudo descritivo casuístico sustenta o uso de fampridina na PEH, contudo requer estudos adicionais com inclusão de mais participantes e acompanhamento a longo prazo. O farmacêutico hospitalar pode desempenhar um papel crucial na monitorização do uso off-label de medicamentos, assim como no acompanhamento farmacoterapêutico destes doentes.

REFERÊNCIAS

Awuah WA, Tan JK, Shkodina AD, Ferreira T, Adebuse FT, Mazzoleni A, *et al*. Hereditary spastic paraplegia: Novel insights into the pathogenesis and management. *SAGE Open Med*. 2023 Dec 29;12:20503121231221941. doi:10.1177/20503121231221941. PMID:38162912

Cabrita J. Curso de Introdução à Epidemiologia e à Farmacoepidemiologia- Manual Pedagógico. 1a. 2021. 1–149 .

Clinimetrics: Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12) – ScienceDirect

Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientação sobre a Utilização de Medicamentos em Regime Off-label. Lisboa: Infarmed; 2025.

Dalfampridine as a promising agent in the management of hereditary spastic paraplegia: A triple-blinded, randomized, placebo-controlled pilot trial. Selcuk Muhtaroglu F, Belgen Kaygisiz B, Usar Incirli S, Kahraman T.J Clin Neurosci. 2023 Nov;117:136-142. doi: 10.1016/j.jocn.2023.09.026. Epub 2023 Oct 5.PMID: 37804674 Clinical Trial.

Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study.Béreau M, Anheim M, Chanson JB, Tio G, Echaniz-Laguna A, Depienne C, Collongues N, de Sèze J.J Neurol. 2015 May;262(5):1285-8. doi: 10.1007/s00415-015-7707-6. Epub 2015 Mar 26.PMID: 25808501

Dietrich M, Hartung HP, Albrecht P. Neuroprotective Properties of 4-Aminopyridine. Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation. 2021;8(3):1–7.

Infarmed. Resumo das Características do Medicamento- Fampryra. 2021. p. 1–92.

The Effects of Dalfampridine on Hereditary Spastic Paraparesis. Uygungoglu U, Gunduz A, Tutuncu M, Akalin MA, Saip S, Siva A.Eur Neurol. 2016;76(3-4):152-153. doi: 10.1159/000449375. Epub 2016 Sep 9.PMID: 27606838.

Timed 25-Foot Walk (T25-FW) for MS | National MS Society