

# Impacto da Fampridina na Função dos Membros Superiores na Esclerose Múltipla

## *Impact of Fampridine on Upper Limb Function in Multiple Sclerosis*

Daniela Costa Martins<sup>(1)</sup> | Jonathan Rios<sup>(1)</sup> | Vera Pequito<sup>(1)</sup> | José Luís Coelho<sup>(1)</sup>  
| Eduarda Afonso<sup>(1)</sup>

### Resumo

**Introdução:** O nosso objetivo foi avaliar o impacto da fampridina na função dos membros superiores em doentes com esclerose múltipla (EM).

**Material e Métodos:** Estudo clínico prospetivo, unicêntrico, aberto, não-controlado e não randomizado, em doentes com diagnóstico de EM, EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) 4 a 7, clínica com envolvimento dos membros superiores e sob tratamento com fampridina. Para a avaliação funcional dos membros superiores direito (MSD) e esquerdo (MSE) foi utilizada a escala *9-Hole-Peg-Test* (9-HPT) imediatamente antes e após iniciar tratamento. A análise estatística foi efetuada com recurso ao SPSS, com nível de significância estatística de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** De 23 doentes, foram integrados 15. As médias dos tempos (em segundos) das avaliações foram: pré-MSD 86,12 e pós-MSD 50,95 e pré-MSE 53,98 e pós-MSE 45,08, com valor estatisticamente significativo para o MSD ( $p = 0,003$ ), membro dominante.

**Conclusão:** Os resultados demonstram o potencial da fampridina na melhoria da função dos membros superiores, além dos ganhos já confirmados na marcha.

**Palavras-chave:** 4-Aminopiridina; Esclerose Múltipla; Membros Superiores.

### Abstract

**Introduction:** Our aim was to assess fampridine impact on upper limbs (UL) function in multiple sclerosis (MS) patients.

**Material and Methods:** A prospective, unicentric, open-

label, non-controlled and non-randomized clinical study in patients diagnosed with MS, EDSS between 4 and 7, clinic with involvement of the upper limbs and under treatment with fampridine. For right (RUL) and left (LUL) upper limbs functional assessment, the *9-Hole-Peg-Test* (9-HPT) scale was used immediately before (Pre-RUL and Pre-LUL) and after (Post-RUL and Post-LUL) starting treatment. Statistical analysis was performed using SPSS, with statistical significance set to  $p < 0.05$ .

**Results:** From a total of 23 patients, 15 were included. The averages of the time (in seconds) of the evaluations were: pre-RUL 86.12 and post-RUL 50.95; pre-LUL 53.98 and post-LUL 45.08, with statistically significant value for the RUL ( $p = 0.003$ , dominant upper limb).

**Conclusion:** The results suggested the potential of fampridine in improving upper limbs function, in addition to the gains already confirmed in gait.

**Keywords:** 4-Aminopyridine; Multiple Sclerosis; Upper Extremity

### Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica, imunomediada, inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central, sendo uma das principais causas de incapacidade neurológica em adultos jovens.<sup>1</sup> Apesar da sua etiologia não estar completamente esclarecida, a desmielinização inflamatória e consequente degeneração neuronal são causadoras de atrasos na condução nervosa axonal resultando na variada sintomatologia e incapacidades manifestadas pelos doentes.<sup>2</sup>

(1) Serviço de Medicina Física e Reabilitação, Hospital de Faro, Faro, Portugal

© Author(s) (or their employer(s)) SPMFR J 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Revista SPMFR 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Autor correspondente: Daniela Costa Martins. email: costamartins.daniela@gmail.com. Serviço de MFR, Hospital de Faro - Rua Leão Penedo, 8000-386 Faro.

Data de submissão: novembro 2020

Data de aceitação: novembro 2021

Data de publicação: novembro 2021

A incapacidade para a marcha é descrita como o indicador primário de progressão de doença, sendo que mais de 60% dos doentes perde a capacidade para a marcha após 20 anos do início de doença.<sup>1,3</sup> Contudo, sintomas não relacionados com a marcha, tais como: fadiga, alterações cognitivas, disfunção dos membros superiores e depressão demonstraram ser altamente determinantes na qualidade de vidas destes doentes.<sup>4</sup>

Nas últimas décadas, o aparecimento de novas terapias modificadoras de doença tem sido crescente, contudo opções no que respeita ao tratamento sintomático permanecem limitadas.<sup>5</sup> A fampridina (sob libertação prolongada em forma de 4-aminopiridina) é um bloqueador dos canais de potássio de alta voltagem que melhora a condução dos potenciais de ação e da transmissão sináptica dos neurónios desmielinizados. Está aprovada para o tratamento de doentes com EM e alterações da capacidade de marcha (EDSS entre 4 e 7).<sup>6</sup> Para além dos estudos que demonstram o efeito da fampridina na melhoria da velocidade de marcha, mais recentemente novos trabalhos têm apresentado resultados positivos do uso da fampridina noutros domínios, tais como fadiga, depressão, função cognitiva, disfunção dos membros superiores e qualidade de vida. Contudo, os resultados publicados são ainda escassos e discordantes, sendo por esse motivo um ponto relevante e atual de investigação.<sup>4</sup>

Os autores do estudo propõem-se a avaliar o impacto da fampridina na destreza e velocidade manual, com consequente impacto na função global dos membros superiores, em doentes com EM.

## Material e Métodos

Este é um estudo clínico prospetivo, unicêntrico, aberto, não-controlado e não randomizado, com a duração de 3 anos, que inclui doentes com diagnóstico definitivo de EM (segundo os critérios de McDonald) efetuado por médico neurologista, referenciados a consulta de Medicina Física e de Reabilitação (MFR), com alteração do padrão de marcha, pontuação entre 4 e 7 (segundo a escala *Expanded Disability Status Scale* - EDSS) e a realizar tratamento com fampridina (1 comprimido de 10 mg de 12 em 12 horas) por serem respondedores ao fármaco. Todos os doentes a realizar tratamento são previamente sujeitos à aplicação de um conjunto de escalas antes e 15 dias após iniciarem o tratamento, de forma selecionar aqueles que são respondedores e, portanto, com indicação para manter tratamento. Estes doentes são avaliados regularmente ao longo do tempo, após 1 mês, 3 meses e depois a cada 6 meses, de forma a monitorizar a necessidade de manter a fampridina. As escalas utilizadas como medidas de avaliação da marcha são o teste *Timed 25-Foot Walk*

(T25FW), a escala de equilíbrio de Berg (EEB), o teste *Timed Up & Go* (TUG) e a *Multiple Sclerosis Walking Scale* (MSWM-12). A resposta positiva é considerada se o doente apresenta melhoria em, pelo menos uma, das escalas aplicadas, associada a uma melhoria da perceção subjetiva do doente.

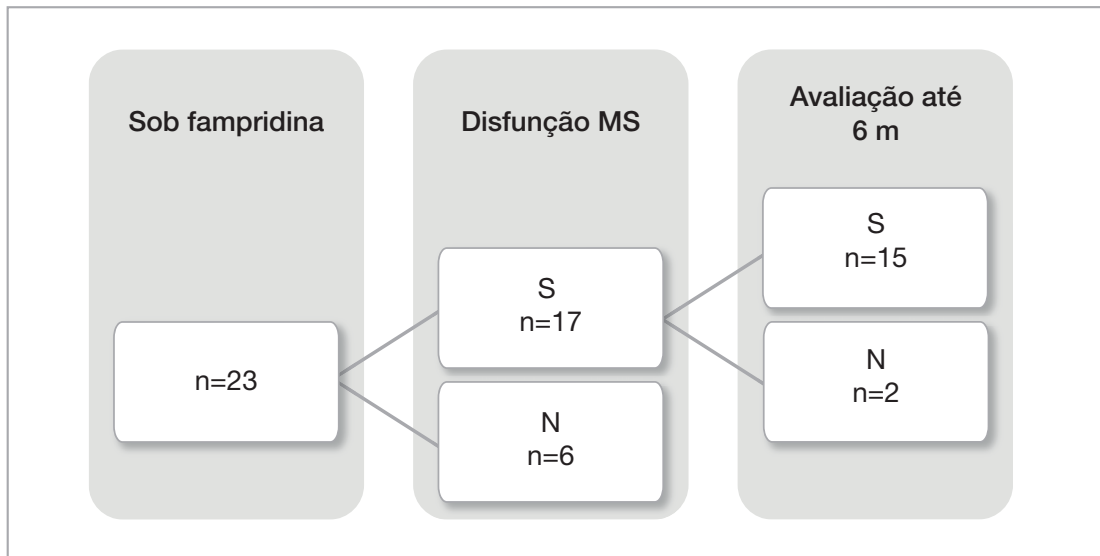
No nosso centro para além da aplicação de escalas com a finalidade de objetivar a melhoria da marcha são também aplicadas outras escalas antes e durante 6 meses após o início do tratamento, como o *9-Hole-Peg Test* (9-HPT) e o *Symbol Digit Modalities Test* de forma a avaliar e investigar se existe melhoria noutros domínios.

O objetivo específico deste estudo é observar o efeito da fampridina na função dos membros superiores através da análise dos resultados da aplicação da escala 9-HPT, que integra o protocolo do serviço, sendo escolhida por ser a mais utilizada nos estudos realizados em doentes com EM e pela sua simplicidade e rapidez de aplicação (características a ter em conta num centro hospitalar que trata um elevado número de doentes diariamente). A escala é aplicada aos membros superiores, direito (MSD) e esquerdo (MSE), e efetuada sempre pelo mesmo terapeuta ocupacional. O registo efetuado em segundos é realizado antes do início do tratamento (pré-MSD/MSE) e após o início do tratamento num período máximo de 6 meses (pós-MSD/MSD). Os doentes durante o período de duração do estudo realizam programa de reabilitação com fisioterapia, essencialmente dirigido à melhoria do equilíbrio e marcha em clínicas na sua área de residência. Nenhum realizou terapia ocupacional. Na recolha de dados foram também incluídos idade, sexo, lateralidade, tipo de EM, valor da EDSS, número de anos de evolução da doença e quadro neuromotor. Os dados recolhidos foram tratados estatisticamente com recurso ao programa *Statistical Package for Social Sciences, version 23.0* (SPSS) para sistema operacional *Mac*. Para análise comparativa dos dados nos diferentes tempos de avaliação foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon. O limite de significância estatística foi definido por  $p < 0,05$ .

Foram excluídos do estudo doentes com história de surto nos 60 dias prévios ao início da terapêutica, sem avaliação com 9-HPT no período de 6 meses após início do tratamento e sem défices motores dos membros superiores.

## Resultados

De um total de 23 doentes a efetuar tratamento com fampridina, foram incluídos 15 para análise estatística de acordo com os critérios definidos para o estudo e que estão apresentados na Fig. 1.



MS – membros superiores; S – sim; N – não; m - meses

**Figura 1** - Seleção dos doentes.

A análise descritiva dos dados epidemiológicos, apresentada na Tabela 1, da amostra revelou uma média de idade de 49,93 ( $\pm 12,25$ ) anos, sendo 8 do sexo feminino e 7 do masculino, MSD dominante em todos os casos, duração média da doença de 12,47 ( $\pm 7,37$ ) anos, EDSS média de 5 e tipo de EM: primariamente progressiva 4, secundariamente progressiva 9, surto-remissão 2.

**Tabela 1** - Caracterização da amostra.

n	Idade	Sexo	Lateralidade	Tempo de doença	EDSS	Tipo de EM
1	32	M	D	4	4,5	SP
2	48	F	D	15	4,5	SP
3	46	F	D	19	5	SP
4	44	F	D	6	4,5	SP
5	57	M	D	18	6,5	SP
6	50	F	D	11	4	SR
7	51	F	D	4	4,5	SP
8	41	M	D	3	4	SP
9	43	F	D	25	4	SR
10	65	M	D	17	5	PP
11	59	M	D	5	6,5	PP
12	43	M	D	18	6,5	SP
13	46	M	D	21	6,5	SP
14	82	F	D	18	5	PP
15	42	F	D	3	4	PP

M – masculino; F – feminino; D – direita; SP – secundariamente progressiva; SR – surto-Remissão; PP – primariamente progressiva

**Tabela 2** - Dados descritivos da análise.

n	Tempo pré-MSD	Tempo pós-MSD	Tempo pré-MSE	Tempo pós-MSE	Tempo entre avaliações (dias)
1	26,81	26,62	30,40	41,22	85
2	59,91	53,58	42,29	52,92	85
3	260,43	164,69	67,65	49,62	85
4	37,25	35,41	41,98	38,98	84
5	43,98	43,03	39,13	38,82	121
6	24,88	23,63	23,96	24,50	84
7	46,07	41,70	42,30	36,22	34
8	29,15	25,91	64,37	54,49	28
9	31,70	27,38	45,07	43,68	30
10	457,00	145,59	200,00	108,64	50
11	26,07	25,05	30,24	26,22	13
12	121,32	53,75	59,79	38,02	28
13	90,28	54,22	66,71	70,70	175
14	28,53	26,46	34,62	33,03	84
15	17,36	17,25	21,24	19,15	49
<b>Média</b>	86,12	50,95	53,98	45,08	69
<b>Desvio padrão</b>	119,92	44,11	43,09	21,85	41,14

. Tempo em segundos.

O tempo médio decorrido entre a avaliação inicial e a primeira avaliação imediatamente a seguir ao início do tratamento foi de 69 dias. Através dos resultados obtidos, em segundos, pela aplicação do 9-HPT foi possível, verificar melhoria dos tempos tanto no MSD (dominante) como no MSE. As médias dos tempos das avaliações foram: pré-MSD 86,12 e pós-MSD 50,95 e pré-MSE 53,98 e pós-MSE 45,08. Através da aplicação do teste não paramétrico de Wilcoxon foi possível obter um valor estatisticamente significativo para o MSD ( $p=0,003$ ). Além disso, da interpretação dos resultados foi também possível observar uma melhoria no tempo entre a avaliação pré-MSE e pós-MSE. Os seguintes dados são apresentados na Tabela 2.

## Discussão

O benefício da fampridina, aprovada como tratamento sintomático de primeira linha nos doentes com EM e alterações do padrão de marcha, tem vindo a ser cada vez

mais estudado noutros domínios como fadiga, equilíbrio, cognição, função dos membros superiores e qualidade de vida, com resultados controversos.

Os resultados do presente estudo sugerem que a fampridina apresenta benefício noutros domínios para além da melhoria da marcha, neste caso, na destreza manual e velocidade dos membros superiores. Comprovou-se uma redução do tempo, em segundos, na execução do 9-HPT nos membros superiores antes e após o início do tratamento com fampridina, com valor estatisticamente significativo para o membro superior dominante.

Apesar de alguns estudos publicados não comprovarem o efeito positivo da fampridina para além da marcha,<sup>5,7,8</sup> mais recentemente outros têm demonstrado o contrário, avaliando função dos membros superiores, cognição, qualidade de vida e fadiga.<sup>6, 9-11</sup>

O 9-HPT é considerado o teste mais fiável para avaliação funcional do membro superior nos doentes com EM, sendo a diminuição do tempo médio de execução do teste

associada a melhoria na habilidade das atividades de vida diárias e, portanto se apresentar como o teste mais utilizado na maioria dos estudos clínicos.<sup>10,12</sup> Seguindo as publicações já existentes e a fim de facilitar a comparação entre estudos e resultados, associado ao facto do 9-HPT ser fácil, de rápida aplicação e independente do observador, foi, então, a escala eleita para integrar o protocolo desenvolvido pelo serviço de MFR do nosso centro.

Rodriguez-Leal *et al*<sup>4</sup> demonstraram num total de 189 doentes dos quais 97 com atingimento dos membros superiores melhoria significativa de 5,25% no 9-HPT para a mão dominante após duas semanas de tratamento com fampridina. Savin *et al*<sup>10</sup> comprovaram benefício significativo na força de preensão e redução do tempo no 9-HPT na mão dominante, com valor estatisticamente significativo após 3 meses de início da fampridina. Jensen *et al*<sup>6</sup> num estudo aberto com 108 doentes avaliaram múltiplos *outcomes* além da marcha, incluindo a função dos membros superiores, com melhoria neste domínio, comparando avaliações pré e pós um mês de tratamento. Pavsic *et al*<sup>11</sup> num estudo prospetivo demonstraram também o efeito da fampridina na melhoria da função do membro superior em doentes respondedores após um mês de tratamento. Apesar de nenhum destes estudos apresentar grupo controlo e, portanto, o efeito positivo observado pode ter sido adquirido pelo efeito de aprendizagem/repetição, atendendo ao mecanismo de ação da fampridina, é expectável que esta melhore não só a condução nervosa dos membros inferiores, mas também dos membros superiores. Além disso, também tem sido demonstrado o efeito benéfico da fampridina noutros domínios como a acuidade visual, oculomotricidade, nistagmo, ataxia e tremor, que podem indiretamente contribuir para a melhoria da função do membro superior nestes estudos.<sup>11</sup>

Este estudo apresenta como limitações o facto de ser um estudo aberto e não randomizado, pelo que não existe um

grupo controlo placebo. Também a amostra pequena, de 15 doentes, é outro fator limitante, bem como a avaliação a curto-médio prazo após início do tratamento. Consideramos ser interessante dar continuidade ao estudo a fim de concluir sobre a manutenção do efeito positivo a longo prazo da utilização deste fármaco e aplicar outros testes e/ou escalas de avaliação de força muscular de preensão palmar, MIF (medida de independência funcional) e qualidade de vida. Com uma amostra mais significativa teria interesse investigar e comparar a eficácia da fampridina dependendo do tempo de evolução dos sintomas, tipo de EM e escala de EDSS.

Apesar das limitações descritas, o estudo acrescenta à escassa literatura um resultado promissor do uso da fampridina na melhoria da agilidade e rapidez do membro superior nos doentes com EM, juntando-se ao grupo científico que questiona a utilização deste fármaco não só na melhoria da marcha, mas também noutros domínios. Da revisão científica é possível aferir que mais estudos neste âmbito são necessários e que os critérios de utilização da fampridina poderão ser alargados permitindo assim aos doentes aumentar ou prolongar a qualidade de vida e independência nas atividades da vida diária.

## Conclusão

No presente estudo, a fampridina demonstrou benefício na melhoria da função do membro superior dominante (direito) através da aplicação do 9-HPT. Contudo, são necessários estudos prospetivos com amostras mais significativas e prolongados no tempo. Dessa forma, poderia ser possível e útil ampliar as indicações da fampridina, para além da marcha, a outros domínios também com importante impacto na qualidade de vida e autonomia destes doentes.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes. **Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

**Conflicts of Interest:** Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. **Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

## Referências / References

1. Kim ES. Fampridine prolonged release: a review in multiple sclerosis patients with walking disability. *Drugs*. 2017;77:1593-602.
2. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68:S22-S54.
3. Keune PM, Cocks AJ, Young WR, Burschka JM, Hansen S, Hofstadt-van Oy U et al. Dynamic walking features and improved walking performance in multiple sclerosis patients treated with fampridine (4-aminopyridine). *BMC Neurol*. 2015;15:171. doi: 10.1186/s12883-015-0431-0.
4. Rodriguez-Leal FA, Haase R, Akgün K, Eisele J, Proschmann U, Schultheiss T, et al. Nonwalking response to fampridine in patients with multiple sclerosis in a real-world setting. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319835136. doi: 10.1177/2040622319835136
5. Marion S, Leonid C, Belinda B, Joanne D, Elise H, Leeanne C, et al. Effects of modified-release fampridine on upper limb impairment in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;40:101971. doi: 10.1016/j.msard.2020.101971.
6. Jensen H, Ravnborg M, Mamoei S, Dalgas U, Stenager E. Changes in cognition, arm function and lower body function after slow-release Fampridine treatment. *Mult Scler*. 2014;20:1872-80.
7. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71:1134-41. doi: 10.1212/01.wnl.0000326213.89576.0e.
8. Valet M, Quoilin M, Lejeune T, Stoquart G, Van Pesch V, El Sankari S, et al. Effects of fampridine in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2019;33:1087-99. doi: 10.1007/s40263-019-00671-x.
9. Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, Tiffreau V, Thevenon A, Zephir H, et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol*. 2015;262:1936-45.
10. Savin Z, Lejbkowitz I, Glass-Marmor L, Lavi I, Rosenblum S, Miller A. Effect of Fampridine-PR (prolonged released 4-aminopyridine) on the manual functions of patients with Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016;360:102-9.
11. Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Sega S. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;139:35-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.08.023.
12. Lamers I, Kelchtermans S, Baert I, Feys P. Upper limb assessment in multiple sclerosis: a systematic review of outcome measures and their psychometric properties. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:1184-200.