



Dr. Abouch Valenty Krymchantowski*

NOVAS DROGAS PARA O TRATAMENTO DAS CRISES DE MIGRÂNEA

*Diretor e Fundador do Centro de Avaliação e Tratamento da Dor de Cabeça do Rio de Janeiro. Coordenador do Ambulatório de Cefaléias Crônicas do Instituto de Neurologia Deolindo Couto. Membro da Sociedade Brasileira e Internacional de Cefaléias. Membro da Associação Americana para o Estudo da Dor de Cabeça.

7

Sumário:

As crises de enxaqueca podem se apresentar com intensidade variável. Episódios leves geralmente são tratados por auto-medicação com os chamados medicamentos OTC ("over-the-counter"), como salicilatos, derivados pirazolônicos e ácido paraminofenol, os quais, na maioria das ocasiões, funcionam relativamente bem e fazem com que o paciente continue não procurando ajuda médica. No entanto, quando os ataques se manifestam de forma moderada ou intensa, prejudicando ou impedindo as atividades habituais, devem ser empregados os medicamentos de ação mais específica e/ou com uma eficácia maior. Neste grupo, estão importantes e promissoras conquistas da moderna farmacologia, e que incluem os novos agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1B} e D, como zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano e frovatriptano, os antagonistas endoteliais e da neurocinina como o lanepitant, os neuroesteróides epalons como a ganaxoxona e os inibidores da óxido nítrico-sintase, como o 546C88. Estas substâncias, algumas das quais ainda em fase de pesquisas clínicas, constituem uma esperança a mais de eficácia e menor toxicidade, para as incapacitantes crises desta cefaléia primária, que acomete cerca

de 12% da população.

Palavras-chave:

migrânea, enxaqueca, tratamento agudo, novas drogas.

Summary

Migraine attacks may present with variable intensities. Mild episodes generally are treated by over-the-counter medications, usually salicylates, pirazolonol derivatives and paracetamol derivatives, which work relatively well in the majority of the times, making the patients not seeking for medical help. However, when the attacks are moderate or intense, impairing daily activities, they have to be treated with medications with a more specific and/or efficacious profile. In this group of substances are the greatest conquerors of the modern pharmacology, that include the serotonergic 5-HT_{1B} and D agonists, like zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan and frovatriptan, the endothelin and neurokinin antagonists as lanepitant, the neurosteroids eplonins like the ganoloxone and the inhibitors of the nitric oxide synthases like the 546C88. These substances, some still in phase of clinical research, constitute a new hope of efficacy and less toxicity, for the incapacitating attacks of this primary headache, that affects nearly 12% of the population.

Key words:

migraine, acute treatment, new drugs.

Migrêneas & Cefaléias, 1999, vol. II, No.1: 7-11

Introdução:

Existem várias opções de drogas para o tratamento agudo das migrêneas. A escolha de uma ou outra opção depende da intensidade da dor, sua frequência, sintomas associados, comorbidade, perfil de evolução, idiosincrasias do paciente e, infelizmente, preço da medicação⁽¹⁾. Muitos pacientes, a maioria dos quais sequer procura orientação médica, obtém alívio com

analgésicos simples (como o ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, dipirona, ácido mefenâmico ou alguns destes associados). De fato, um estudo multicêntrico recente, revelou que a associação de aspirina, acetaminofen e cafeína foi eficaz no tratamento agudo da maioria dos ataques de migrânea observados⁽²⁾. Porém, ataques mais intensos, freqüentes e incapacitantes, principalmente de pacientes que procuram tratamento especializado, tendem a ser mais refratários àquelas opções mais comuns e tradicionais, levando o profissional responsável a buscar alternativas mais específicas e/ou eficazes. O conhecimento do perfil farmacológico destas novas substâncias é imperativo, principalmente no momento em que inúmeros lançamentos inundam o mercado, obrigando o médico a lidar com decisões muitas vezes influenciadas por questionamentos do paciente, pressão de indústrias farmacêuticas e de companhias de seguro.

Novas drogas e alternativas tradicionais:

A ergotamina e a dihidroergotamina podem ser utilizadas em episódios moderados ou intensos, se os analgésicos comuns ou os

Se há intolerância devido a náuseas, pode-se utilizar, como pré-tratamento, antieméticos gastrocinéticos como a domperidona ou a metoclopramida, as quais ainda podem melhorar a absorção da ergotamina⁽⁴⁾. O **sumatriptano**, embora relativamente recente, já é tradicionalmente considerado como uma droga bastante útil para os ataques de migrânea e é disponível nas formas de comprimidos em doses de 25, 50 e 100mg (no Brasil apenas 50 e 100mg), injetável na dose de 6mg e recentemente em spray nasal na dose de 20mg. Foi o primeiro agonista seletivo 5-HT₁ e revela-se eficaz em aproximadamente 60 a 70% dos pacientes^(5,6). Suas contra-indicações principais são a doença isquêmica coronariana, angina de Prinzmetal, uso concomitante de inibidores da MAO, hipersensibilidade e migrânea basilar. Os efeitos colaterais de sensações de peso ou aperto no tórax, cabeça e pescoço e formigamento em extremidades, cedem sozinhos em menos de uma hora e devem ser informados ao paciente, que pode não apresentá-los em doses posteriores. Os novos agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1B} e D possuem uma farmacocinética diferente e

promovem melhores e mais rápidos níveis de resposta, menos efeitos colaterais e menor recorrência da dor. O **zolmitriptano**, primeiro dos novos triptanos

...inúmeros lançamentos inundam o mercado, obrigando o médico a lidar com decisões muitas vezes influenciadas por questionamentos do paciente, pressão de indústrias farmacêuticas e de companhias de seguro.

antiinflamatórios não-esteroidais não forem eficientes ou promoverem efeitos colaterais significativos⁽³⁾. A biodisponibilidade da ergotamina e derivados é variável e dependente da via de administração. A forma oral é imprevisível, sendo a retal e a injetável mais confiáveis, embora com potencial de toxicidade maior.

a ser lançado no Brasil e disponível nas doses de 2,5 e 5mg (no Brasil apenas 2,5mg), tem, em contraste com o sumatriptano, ações central e periférica, o que pode ser relevante para a sua ação antimigranosa. Apresenta *in vitro*, alta afinidade por receptores 5-HT_{1B} e D, e moderada pelos receptores 5-HT_{1A} e F. A sua

eficácia após 1 hora foi de 24 a 51%, com doses de 2,5mg ou mais e de 62 a 75% após 2 horas de uso ^(7,8,9). Duas horas após ter sido utilizado, 25 a 45% dos pacientes encontravam-se sem nenhuma dor. A recorrência da dor após 2 e antes de 24 horas, fato presente com todos os triptans, variou entre 20 e 37% dos pacientes. O zolmitriptano também reduziu os sintomas de náuseas, foto e fonofobias comparado ao placebo e seus índices de resposta terapêutica

ameaça a integridade física do paciente. Os efeitos mais comuns são astenia, sonolência, parestesias, boca seca e náuseas. Estes efeitos ocorrem em menos de 10% dos pacientes que utilizam a dose de 2,5mg ^(7,8,9).

O **naratriptano** também é um agonista seletivo 5-HT_{1B} e D, com meia-vida mais longa que a dos demais triptanos, e um atraente perfil de tolerabilidade, disponível na dose de 2,5mg. Comparado ao placebo, apresentou melhora da dor

sumatriptano 100mg em um outro estudo controlado ⁽¹²⁾, o naratriptano promoveu alívio da dor em 63% dos pacientes após 4 horas, comparado a 80% dos pacientes que utilizaram o sumatriptano. Em relação a recorrência da dor, 17% dos pacientes que utilizaram o naratriptano e 44% dos que fizeram uso do sumatriptano apresentaram-na. As doses de 2,5 e 5mg de naratriptano parecem apresentar o melhor perfil de eficácia comparada a efeitos adversos, e é o único dos novos triptanos não contra-indicado no uso concomitante de inibidores da MAO, embora o deva ser em pacientes com hipertensão não controlada e doença isquêmica coronariana. Em nosso meio, o naratriptano também pode contar com a peculiar vantagem de um preço aparentemente mais acessível que o dos demais triptanos.

O **rizatriptano** é um potente agonista 5-HT_{1B} e D, com grande biodisponibilidade, que revelou uma eficácia bem superior ao placebo já após 30 minutos de uso e até 4 horas após. Comparado ao sumatriptano 100mg, a sua eficácia promovendo alívio da dor e dos sintomas associados de náuseas, foto e fonofobia após 2 horas, é semelhante, em torno de 60 a 70% dos pacientes, mas com a vantagem de ter o seu início de ação bem mais rápido, já sendo observado, em alguns estudos, após os primeiros 30 minutos. Com a sua apresentação farmacêutica de pastilha que se desmancha na língua ("wafer" ou rapidisc), pode ser usado mesmo sem a presença de líquidos e em locais públicos, sem atrair a atenção. A ausência de dor após 2 horas foi observada em 22% dos pacientes que usaram o sumatriptano e em até 48% dos pacientes que utilizaram o rizatriptano (embora em doses bem mais altas, da ordem de 40mg). Os efeitos adversos foram pouco frequentes nas doses de 5 e 10mg e não houve alterações nos parâmetros laboratoriais e eletrocardiográficos. O rizatriptano, disponível em comprimidos ou

mantiveram-se, com o uso repetido. Mesmo sendo utilizado para episódios de dor moderada ou severa, houve redução importante dos parâmetros dolorosos, e em um estudo específico ⁽⁸⁾, 50% dos pacientes encontravam-se sem dor após 2 horas. Em geral é uma droga bem tolerada e o número de pacientes com pelo menos um efeito adverso cresce com a dose utilizada, mas não representa

em 60% a 74% dos pacientes, com a dose de 2,5mg. A recorrência ocorreu em 13% a 28% dos pacientes e os efeitos adversos foram observados em menos de 5% dos pacientes ⁽¹⁰⁾. Em outro estudo controlado ⁽¹¹⁾, 68% dos pacientes obtiveram alívio da dor após 4 horas com a dose de 2,5mg e 27% dos pacientes apresentaram recorrência da dor (após 2 e antes de 24 horas). Comparado ao

pastilhas de desmanche na boca nas doses de 5 e 10mg, deve ter a sua dose diminuída à metade quando o paciente utiliza propranolol, e deve ser evitado em quem está sob uso de inibidores da MAO⁽¹³⁾.

O **eletriptano** também é um agonista seletivo 5-HT_{1B} e D rapidamente absorvido, com biodisponibilidade de aproximadamente 50%. Comparado ao sumatriptano 100mg, nas doses orais de 20, 40 e 80mg, e tomado após 6 horas do início do ataque de migrânea, revelou apresentar eficácia semelhante ao sumatriptano na dose de 40mg e ser superior a este na dose de 80mg, no tocante ao alívio da dor após 2 horas. Uma melhora notável após 1 hora de uso foi observada em 40% dos pacientes que receberam 40mg e 43% nos que receberam 80mg de eletriptano, comparado a 21% do sumatriptano e 19% do placebo. Efeitos adversos moderados e não graves, foram observados em 25% dos que utilizaram 40mg, 36% dos que receberam 80mg e 37% com o sumatriptano 100mg⁽¹⁴⁾.

No recente grupo de drogas conhecidos como antagonistas endoteliais e da neurocinina, destaca-se o Lanepitant, que foi eficaz na reversão da inflamação neurogênica no modelo experimental dural, mas não na crise de migrânea *in vivo*. É um antagonista seletivo do receptor neurocinina-1 que foi estudado nas doses orais de 30, 80 e 240mg comparados ao placebo, não tendo revelado superioridade em relação ao mesmo⁽¹⁵⁾. Porém, a sua absorção foi inferior a 10% e a sua ineficácia foi atribuída a uma concentração plasmática inadequada com esta via de administração. Um outro antagonista NK-1 denominado ainda RPR100893-201 também não foi eficaz na dose oral de 20mg, o que mais uma vez foi atribuído a uma inadequada concentração plasmática⁽¹⁶⁾.

Uma nova classe de substâncias neuroesteróides denominada de epalons (com ações antiepiléptica,

ansiolítica, sedativa e hipnótica, que modula receptores Gabaérgicos-A no sistema nervoso central), tem um representante chamado ganaloaxona, recentemente sugerido no tratamento agudo das migrêneas⁽¹⁷⁾. A sua atuação de modulação nos receptores GABAA ocorre por interação com um sítio de reconhecimento denominado receptor epalon, e embora seja relacionado a estrutura química da progesterona, não possui atividade hormonal. Comparado ao placebo em um estudo realizado em 252 mulheres, revelou eficácia superior, naquelas que apresentavam níveis plasmáticos superiores a 80mg/ml. Finalmente, há os inibidores da óxido nítrico-sintase, como o 546C88, que mostrou-se eficaz

Como diminuir mais ainda os efeitos colaterais que provocam a suspensão da utilização destas drogas em alguns pacientes ?

comparado ao placebo, sob a forma de administração IV, promovendo alívio da dor em duas horas, em 10 dentre um grupo de 15 pacientes estudados. Neste estudo, o placebo aliviou a dor em 2 de um grupo controle de 14 pacientes⁽¹⁸⁾. O óxido nítrico é formado a partir do aminoácido L-arginina por enzimas catalisadoras denominadas de óxido nítrico-sintases, e é um potente vasodilatador. É o mais importante dos fatores relaxadores derivados do endotélio vascular, e tem um papel fundamental no processamento da dor a nível central, interagindo com os receptores NMDA e levando à hiperalgesia. O óxido nítrico também parece ser uma peça crucial na liberação, pelas terminações nervosas perivasculares trigeminais, de CGRP ("calcitonin gene related peptide"), tão

importante na fisiopatologia da crise de migrânea⁽¹⁹⁾.

Conclusões:

As novas opções de medicamentos para o tratamento agudo das migrêneas ou enxaquecas revelam importantes avanços nos parâmetros de especificidade, duração de ação, eficácia, e tolerabilidade. Embora ainda não se conheçam todas as etapas do processo fisiopatológico de uma crise de migrânea, bem como o que verdadeiramente a desencadeia, já contamos com modelos experimentais que parecem espelhar comportamentos, que podem ser modificados ou revertidos com estas novas drogas. Pesquisas clínicas e a vasta experiência que tem sido adquirida corroboram a eficácia, relativamente isenta de efeitos adversos, destas novas opções farmacológicas. Muito ainda tem que ser feito. Será que o desenvolvimento de novas drogas agonistas serotoninérgicas específicas dos receptores 5-HT_{1D}, sem efeitos nos receptores 5-HT_{1B}, poderiam abrir o leque de pacientes à utilizá-las? Será que um novo agonista dos receptores 5-HT_{1F} (que está em fase de pesquisas básicas), poderia ser mais eficaz e com menor toxicidade? Os novos antagonistas dos receptores da neurocinina-1 teriam, *in vivo*, reais perspectivas de eficácia clínica? Como diminuir mais ainda os efeitos colaterais que provocam a suspensão da utilização destas drogas em alguns pacientes? Os novos tratamentos abortivos também induzem e mantêm a cefaléia crônica diária de uma migrânea transformada? O preço destes medicamentos pode ser reduzido? Estas respostas certamente virão com o tempo, e a época em que a prescrição "às cegas" de drogas com efeitos em vários sistemas orgânicos, muitas vezes promovendo conseqüências mais prejudiciais e incapacitantes